

Ein retrospektiver Vergleich von  
Messerkonisationen aus Cottbus der Jahre 1990-1994  
mit den Ergebnissen der Schlingenkonisationen aus Jena  
der Jahre 1996-2007  
hinsichtlich der postoperativen R1-Raten.

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

vorgelegt von:

Ramona Belkner, geb. Pleß  
geboren am 27.01.1982 in Suhl

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. I. Runnebaum, Jena
2. Prof. Dr. med. J. Sehouli, Berlin
3. PD Dr. med. S. Ackermann, Darmstadt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7.12.2009

Meinen Eltern gewidmet.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma In Situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGK	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Deoxyribonucleic Acid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC II	Hybrid Capture Assay, 2. Generation
HE	Hysterektomie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	Humaner Papilloma Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
Pap	„Papanicolaou-Gruppe“ Diagnoseskala der Zytologie
PCR	Polymerase Chain Reation, Polymerasekettenreaktion
R	Resektionsstatus (R1 nicht im Gesunden, R0 im Gesunden reseziert)
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonucleic Acid
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut
Susp.	Suspekt
TNM	Stadieneinteilung maligner Tumoren der UICC (T: Primärtumor, N: regionäre Lymphknoten, M: Fernmetastasen)
UFK	Universitätsfrauenklinik
UICC	Unio Internationalis Contra Cancrum
Vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiologie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Die Rolle der Krebsvorsorgeuntersuchung.....	3
<b>2.2 Anatomische Grundlagen und Klassifikationen</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Histologische Einteilung der Präkanzerosen .....	6
2.2.2 Histologische Einteilung des invasiven Karzinom .....	7
2.2.3 Zytologische Einteilung der Präkanzerosen .....	8
<b>2.3 Karzinogenese und die Bedeutung von HPV</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Ort der Karzinogenese.....	11
2.3.2 Leichte Dysplasie.....	11
2.3.3 Schwere Dysplasie .....	12
2.3.4 Viruspersistenz .....	12
<b>2.4 Weitere Risikofaktoren</b> .....	<b>14</b>
2.4.1 Alter, sexuelle und reproduktive Faktoren .....	14
2.4.2 Soziale Faktoren und Ernährungsaspekte .....	14
<b>2.5 Diagnostik</b> .....	<b>16</b>
2.5.1 Zytologie .....	16
2.5.2 Kolposkopie .....	17
2.5.3 Histologie .....	19
2.5.4 HPV-Bestimmung .....	20
<b>2.6 Therapie</b> .....	<b>21</b>
2.6.1 Destruktionsmethoden.....	21
2.6.2 Exzisionsmethoden.....	21
2.6.3 Nachsorge.....	22
2.6.4 Prävention.....	23
<b>3 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1 Vergleich von Messerkonisation und Schlingenkonisation</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2 Messerkonisation</b> .....	<b>24</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 Patientinnen</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2 Datenerhebung</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3 Konisation</b> .....	<b>28</b>
<b>4.4 Statistik</b> .....	<b>29</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>5.1 Resektionsstatus im Vergleich</b> .....	<b>30</b>

<b>5.2 Zytologie- und Histologiebefunde der Messerkonisationen .....</b>	<b>32</b>
5.2.1 Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologiebefunde .....	32
5.2.2 Altersverteilung der präoperativen Zytologiebefunde .....	32
5.2.3 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde unter Einbeziehung der entsprechenden präoperativen Zytologieergebnisse.....	34
5.2.4 Sensitivität des zytologischen Abstriches.....	35
5.2.5 Altersverteilung der Histologiebefunde nach Konisation .....	37
<b>5.3 Zytologie- und Histologiebefunde bei R1-Resektion .....</b>	<b>38</b>
5.3.1 Resektionsstatus nach Konisation.....	38
5.3.2 Präoperative Zytologiebefunde bei R1-Situation .....	38
5.3.3 Postoperative Histologiebefunde bei R1-Situation .....	38
<b>5.4 Hysterektomie nach Messerkonisation .....</b>	<b>40</b>
5.4.1 Histologische Befunde nach Hysterektomie .....	40
5.4.2 Altersverteilung der Hysterektomiebefunde.....	43
5.4.3 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie unter Einbeziehung der präoperativen Histologiebefunde nach Messerkonisation .....	43
<b>5.5 Häufigkeitsverteilungen der Befunde in Abhängigkeit vom Alter .....</b>	<b>45</b>
5.5.1 Verteilung der präoperativen Zytologiebefunde unter Berücksichtigung des Alters.....	45
5.5.2 Verteilung der postoperativen Histologiebefunde unter Berücksichtigung des Alters.....	47
5.5.3 Verteilung des Resektionsstatus unter Berücksichtigung des Alters .....	49
5.5.4 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie, unter Berücksichtigung des Alters, bei vorliegender R1 Situation .....	51
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>53</b>
<b>6.1 Resektionsstatus im Vergleich.....</b>	<b>53</b>
<b>6.2 Zytologie- und Histologiebefunde der Messerkonisationen .....</b>	<b>59</b>
6.2.1 Indikation der Konisation anhand des zytologischen Befunds .....	59
6.2.2 Sensitivität und Spezifität des zytologischen Tests .....	60
<b>6.3 Zytologie- und Histologiebefunde bei R1-Resektion .....</b>	<b>64</b>
<b>6.4 Hysterektomie nach Messerkonisation .....</b>	<b>65</b>
6.4.1 Nachweis der R1 - Konisation durch Hysterektomie .....	65
6.4.2 Nachweis der R0 - Konisation durch Hysterektomie .....	66
<b>6.5 Häufigkeitsverteilungen der Befunde in Abhängigkeit vom Alter .....</b>	<b>68</b>
6.5.1 Altersabhängigkeit von Zytologie, Histologie und R-Status.....	68
6.5.2 Altersabhängigkeit ermittelter residualer Dysplasien nach Hysterektomie.....	70
<b>7 Schlussfolgerungen .....</b>	<b>72</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>84</b>

# 1 Zusammenfassung

Hintergrund: Obwohl in Deutschland die zytologische Vorsorgeuntersuchung in jährlichen Abständen und schon ab dem 20. Lebensjahr durchgeführt wird, gehören die Inzidenz- und Mortalitätsrate des invasiven Zervixkarzinoms noch immer zu den höchsten in Westeuropa. Sichere und unkomplizierte Diagnoseverfahren sowie die adäquate Behandlung der Krebsvorstufen sind für die zumeist jungen Patientinnen von wesentlicher Bedeutung. Ist die Indikation zur Exzision einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie allein aufgrund zytologischer Befunde erfolgt, führt dies häufig zu einer Übertherapie. Sie sollte durch kolposkopisch gestützte Biopsien und damit aufgrund histologischer Vorbefunde, wie CIN 3, bzw. rezidivierenden CIN 2, gestellt werden. Es stehen verschiedene Methoden für eine Konisation zur Auswahl. Der histopathologische Befundbericht gibt Auskunft über Grad und Ausdehnung der Dysplasie sowie den Abstand derselben zum Schrittrand. Er ist Grundlage für das weitere therapeutische Management.

Ziele: Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Vergleich von Messerkonisation und Schlingenkonisation hinsichtlich des Risikos für R1. Zugleich werden Daten von 897 Messerkonisationen dargestellt und bezüglich des Alters der Patientinnen sowie der Häufigkeitsverteilungen von Zytologie und Histologie ausgewertet und diskutiert.

Methoden: In die vorliegende retrospektive Studie wurden 897 Patientinnen aufgenommen, die im Zeitraum zwischen 1990 und 1994 in der Frauenklinik des Carl Thiem Klinikums Cottbus aufgrund eines suspekten zytologischen Abstriches mit einer Messerkonisation behandelt wurden. In die zum Vergleich herangezogene Studie aus der Universitätsfrauenklinik Jena wurden 619 Patientinnen einbezogen, die sich in den Jahren 1996 bis 2007 einer Behandlung durch Schlingenkonisation unterzogen haben. Alle Patientendaten enthalten Angaben des Pathologen zum postoperativen Residualstatus. Die Daten der Cottbuser Studie beinhalten zudem das Alter der Patientinnen zum Operationszeitpunkt, den präoperativen zytologischen Befund, den histologischen Befund des Konisationspräparates sowie, im Falle einer anschließend durchgeführten Hysterektomie, den histologischen Befund des Hysterektomiepräparates. Für die statistische Analyse wurden wesentliche Zusammenhänge in Vierfeldertafeln und Kreuztabellen dargestellt und Häufigkeitsverteilungen, Altersverteilungen und statistische Maßzahlen berechnet.

Ergebnisse: Im Zuge des Vergleichs der Resektionsränder nach Messerkonisation mit denen nach Schlingenkonisation, fanden sich R1-Raten von 36,2% vs. 11,8%.

Die Auswertung der Daten der 897 Messerkonisationen hinsichtlich der Güte der präoperativen zytologischen Untersuchung zur Identifikation von Frauen mit hochgradigen zervikalen Dysplasien (CIN2+) ergab eine Sensitivität von 49,9%, Spezifität von 80,7%, einen positiven und negativen prädiktiven Wert von je 91,9% und 26,8%. Sowohl bei einem suspektem zytologischen Befund (ab Pap IIID) als auch bei einer hochgradigen Dysplasie (CIN 2+) im Konisat zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht ist ( $p=0,000$ ), dass die Resektion nicht im Gesunden (R1) erfolgt.

Bei 266 Patientinnen wurde eine Hysterektomie infolge einer R1-Konisation durchgeführt. Diese bestätigte in 51,5% der Fälle ( $n=137$ ) eine residuale Dysplasie im zervikalen Gewebe. Bei 98 Patientinnen wurde die Gebärmutter trotz R0-Konisation entfernt; in 23,5% der Präparate ( $n=23$ ) fanden sich dennoch atypische Veränderungen im Sinne einer CIN.

In der Gruppe der Frauen ab 50 Jahren fand sich eine höhere Sensitivität (67,9%) und eine niedrigere Spezifität (64,7%) für die zytologische Untersuchung als im Kollektiv der jüngeren Patientinnen (je 48,5% und 82,6%). Ein Einfluss des Alters der Patientinnen auf den Grad des zytologischen Befunds konnte gezeigt werden. Dieser fand sich nicht im Hinblick auf den Grad des histologischen Befunds oder das Vorliegen positiver Schnittränder nach Konisation. Bei Betrachtung der Patientinnen im reproduktiven Alter (bis 39 Jahre) wurden häufiger hochgradige Dysplasien und R1-Konisationen diagnostiziert als bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr.

Schlussfolgerungen: Infolge der im Studienvergleich ermittelten deutlich niedrigeren R1-Rate nach Schlingenkonisation sowie der Gegenüberstellung beider Operationsmethoden hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile im Rahmen der Literaturrecherche, ließen sich die vorherrschenden Empfehlungen - bezüglich der Schlingenkonisation als Methode der Wahl zur Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie - bestätigen. Unter dem Aspekt, dass zumeist junge Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung von Präkanzerosen der Zervix betroffen sind, unter Berücksichtigung der hohen spontanen Regressionsrate zervikaler Dysplasien sowie aufgrund möglicher Komplikationen und Folgen für die Patientinnen, sollte die Indikation zur Konisation stets eine individuelle Entscheidung sein und allein unter therapeutischen Gesichtspunkten gestellt werden.

## **2 Einleitung**

Ein invasives Karzinom ist nur bedingt heilbar. Um die Heilungschancen zu erhöhen, ist es von entscheidender Bedeutung, eine Krebserkrankung im frühesten Stadium zu entdecken. Nur eine rechtzeitige Behandlung kann einer lokalen und systemischen Ausbreitung vorbeugen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Früherkennung und Therapie von Krebsvorstufen an der Zervix uteri.

### **2.1 Epidemiologie**

Noch immer ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen weltweit. Rund 500.000 Frauen erkranken und etwa 350.000 versterben jährlich an dieser Erkrankung (Becker et al. 2006).

Derzeit erkranken in Deutschland im Jahr etwa 6200 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 51 Jahren und damit 18 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt (Robert Koch Institut 2008).

#### **2.1.1 Die Rolle der Krebsvorsorgeuntersuchung**

Anfang der 1970er Jahre wurde der jährliche zytologische Abstrich zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses eingeführt und kann seitdem von Frauen ab dem 20. Lebensjahr als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Anspruch genommen werden.

Die Teilnahmerate der jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung erfuhr eine Verdoppelung in den Jahren 1991 bis 2004 von 24% auf 47% (Schneider et al. 2008), stagnierte jedoch in der letzten Zeit (Schneider und Schwarz et al. 2007, Altenhofen 2004). Die Inanspruchnahme dieser Vorsorgemöglichkeit ist abhängig vom Alter der Frau und ihrem sozioökonomischen Status (Kahl et al. 1999). Die Teilnahmeraten liegen im Alter von 25 bis 39 Jahren bei 65%, während Frauen zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr nur zu 20% die jährliche Vorsorgeuntersuchung in Anspruch nehmen (Schneider et al. 2008). Die Teilnahmebereitschaft sinkt mit Abnahme des sozioökonomischen Status der Frauen (Kahl et al. 1999).

Dass schon durch frühzeitige therapeutische Interventionen eine Progression von Krebsvorstufen und so auch die Entstehung invasiver Karzinome effektiv verhindert

werden kann, zeigt der deutliche Rückgang von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms mit Beginn der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (Robert Koch Institut 2008).

Zwischen 1970 und 2000 sank die Neuerkrankungsrate um 65% und blieb im Verlauf der letzten Jahre annähernd konstant, während die Sterberate im gleichen Zeitraum um 60% sank und auch in den letzten Jahren weiter abnahm.

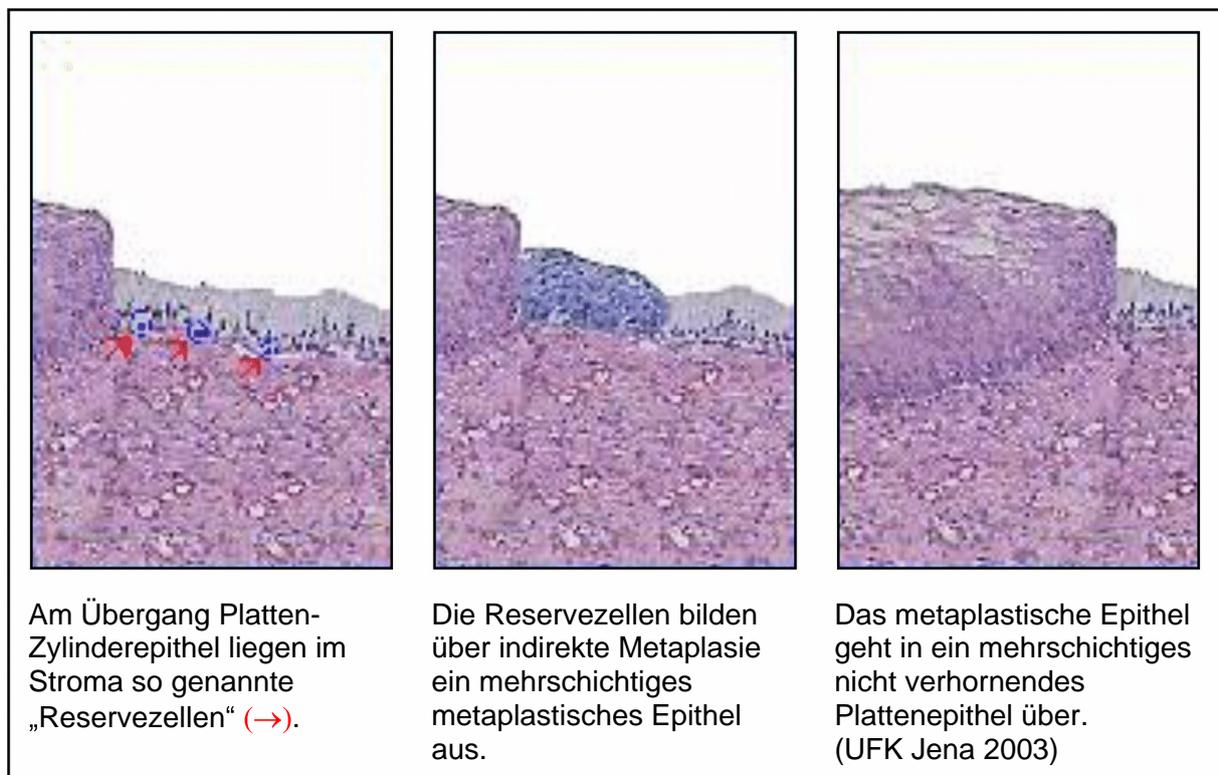
Der Inzidenz-Rückgang des invasiven Karzinoms geht mit einem ansteigenden Auftreten von Präkanzerosen einher. Das heißt, die Neuerkrankungsrate zervikaler Krebsvorstufen liegt heute, verglichen mit der des Zervixkarzinoms, um mindestens das 100fache höher. Hieraus errechnet sich für Deutschland eine Inzidenz für hochgradige Dysplasien der Zervix uteri von ca. 1%; das entspricht rund 300.000 Frauen pro Jahr. Die Neuerkrankungsrate der Krebsvorstufen hat vor allem bei jüngeren Frauen in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren signifikant zugenommen (DGGG 2008).

In anderen Ländern der europäischen Union, wie zum Beispiel Belgien und England, werden die Frauen nach einem Einladungsmodell alle drei bis fünf Jahre zur Kontrolle bestellt; die Daten werden systematisch dokumentiert und ausgewertet (Frank et al. 2005). In Deutschland besteht die Möglichkeit eine jährliche Vorsorgeuntersuchung in Anspruch zu nehmen, es zeigen sich trotzdem im europaweiten Vergleich höhere Neuerkrankungs- und Sterberaten für das Zervixkarzinom. Dies ist vermutlich dem Fehlen eines organisierten Screeningprogramms hierzulande geschuldet.

Andererseits steigt mit einer jährlichen Abstrichentnahme auch das Risiko falsch-positiver Ergebnisse, welche letztendlich Grundlage für weitere diagnostische Maßnahmen sowie für unnötiges therapeutisches Eingreifen sind. Dadurch besteht die Gefahr der Übertherapie. Laut Schätzungen erhalten unter diesen Bedingungen ca. 50% der Frauen im Laufe ihres Lebens mindestens einmal einen abklärungsbedürftigen Screeningbefund (Becker et al. 2006).

## 2.2 Anatomische Grundlagen und Klassifikationen

Die Portio vaginalis ist von nicht verhornendem Plattenepithel überzogen. In diesem Bereich findet nach Eintritt der Menarche, durch den Einfluss der Hormone Östradiol und Progesteron, ein zyklusartiger Wechsel zwischen Zellproliferation, Zellreifung und Abschilferung statt, welcher eine stetige Erneuerung des Plattenepithels zur Folge hat. Die Schleimhaut des Zervikalkanals dagegen besteht aus einem einschichtigen Schleim sezernierenden Zylinderepithel. Dieses ist unter anderem für die Verteilung des endozervikalen Mukus zuständig. Der Bereich, in dem Endo- und Ektozervix aneinandergrenzen, wird als Transformationszone der Zervix bezeichnet (Abbildung 1). Diese epitheliale Grenzregion liegt bei der heranwachsenden Frau zu Beginn der Geschlechtsreife im Bereich der kolposkopisch einsehbaren Ektozervix. Im Verlauf der reproduktiven Jahre kommt es durch metaplastischen Epithelumbau zum Ersatz des zentral liegenden Zylinderepithels durch das Plattenepithel und somit zur Umlagerung der Transformationszone in den endozervikalen Bereich (UFK Jena 2003).



**Abb. 1:** Feingewebliche Veränderungen der Zervix in den verschiedenen Lebensphasen

### 2.2.1 Histologische Einteilung der Präkanzerosen

Im Bereich dieser epithelialen Grenzzone auf der Portio entstehen die Dysplasien der Zervix uteri. Laut Definition liegt bei zellulären Atypien des (Platten-) Epithels mit Störung des geweblichen Verbandes eine Dysplasie vor, auch bezeichnet als Präkanzerose bzw. zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN). Je nach Ausdehnung und Schweregrad der Atypien werden die Veränderungen in drei Grade eingeteilt (siehe Tabelle 1). Unter CIN 3 sind hochgradige Dysplasien und Carcinoma in situ (CIS) zusammengefasst, da kein klinisch relevanter Unterschied im biologischen Verhalten vorliegt (DGGG 2008).

**Tabelle 1:** Nomenklatur der Zervixdysplasie (Hillemanns et al. 2004)

	<b>WHO-Nomenklatur</b>	<b>II. Münchner Schema</b> (Zytologie)	<b>Bethesda System</b> (Zytologie/Histologie)
<b>CIN 1</b>	Leichte Dysplasie	Gruppe III D	Low-grade SIL
<b>CIN 2</b>	Mäßige Dysplasie	Gruppe III D	High-grade SIL
<b>CIN 3</b>	Schwere Dysplasie Carcinoma in Situ	Gruppe IV a	High-grade SIL (squamous intraepithelial lesion)

Einerseits ist davon auszugehen, dass aus jedem Grad einer Krebsvorstufe prinzipiell ein Karzinom entstehen kann. Andererseits ist jedoch auch eine Rückbildung der Zellveränderungen und Ausheilung der zugrunde liegenden Infektion (siehe Abschnitt 2.3.) in allen Stadien möglich.

Nach SCHIFFMAN sollten nur CIN 3 und Carcinoma in situ als Präkanzerosen klassifiziert werden. Hingegen wären CIN 1 und CIN 2 aufgrund ihres niedrigen Risikos zu entarten keine sicheren Krebsvorstufen. So besteht bei einer CIN 1-Läsion kein höheres Risiko der Progression zu CIN 3 als bei einer negativen Biopsie (Schiffman et al. 2007).

Ohne Therapie gehen nur ca. 11% der leichtesten Form der Dysplasie (CIN 1) in ein Carcinoma in Situ und 1% in ein invasives Karzinom über. Die Progressionsrate hochgradiger Dysplasien (CIN 3) zu einem invasiven Karzinom liegt dagegen zwischen 30% und 70% in Abhängigkeit von der Zeit. Eine spontane Rückbildung einer histologisch gesicherten CIN 1 ist in knapp 60%, bei CIN 2 in 40% der Fälle innerhalb eines Jahres zu erwarten.

Den natürlichen Verlauf hinsichtlich Spontanremission, Persistenz und Progression der verschiedenen Ausprägungen zervikaler Präkanzerosen veranschaulicht die Tabelle 2 (Hillemanns et al. 2004).

**Tabelle 2:** Natürlicher Verlauf der Zervixdysplasie (Hillemanns et al. 2004)

	<b>Spontanremission</b>	<b>Persistenz</b>	<b>Progression</b>
<b>CIN 1</b>	60%	30%	15%
<b>CIN 2</b>	40%	30% - 40%	20% - 30%
<b>CIN 3</b>	10%	20% - 40%	50% - 70%

Die Tendenz zervikaler Präkanzerosen zur Rückbildung bzw. zum Fortschreiten der Erkrankung zeigt zudem eine Altersabhängigkeit: Für Frauen zwischen 18 und 34 Jahren liegt die geschätzte Regressionsrate für alle CIN bei 85%, bei älteren Frauen je nach Schwere zwischen 19% und 60%. Die Progressionsrate liegt ebenfalls bei jungen Frauen sehr viel niedriger als bei älteren (IARC 2005).

Viele vermeintliche Präkanzerosen werden behandelt, obwohl sie sich auch ohne Behandlung zurückbilden oder nicht zu einem invasiven Karzinom fortschreiten würden. Diese Tatsache stellt letztendlich einen wichtigen Aspekt für das diagnostische und therapeutische Vorgehen nach erstmaliger Diagnosestellung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie dar.

### **2.2.2 Histologische Einteilung des invasiven Karzinom**

Ein Großteil aller invasiven Karzinome der Zervix sind verhornende (squamöse) und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome (80%), gefolgt von den Adeno- oder adenosquamösen Karzinomen (5%-15%). Der Anteil der Adenokarzinome hat sich in den letzten 25 Jahren verdoppelt und ist vor allem bei hoher Screeningrate besonders hoch (Schiffman et al. 2007). Andere Tumortypen, wie die prognostisch ungünstigen neuroendokrinen (groß- oder kleinzelligen), klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome, sind sehr selten (DGGG 2008).

### **2.2.3 Zytologische Einteilung der Präkanzerosen**

Der Zellabstrich von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal, eingeführt von Papanicolaou in den 1950er Jahren (Pap-Test), wird als ein Bestandteil der Krebsfrüherkennung eingesetzt. Dieser nutzt den Aspekt, dass entzündlich bedingte Veränderungen, Dyskaryosen und Tumorzellen auch in den im zytologischen Abstrich vorherrschenden Intermediär- und Superficialzellen zu erkennen sind und so auf eine mögliche Krebsvorstufe im Gewebsverband hinweisen (UfK Jena 2003). In Deutschland werden die zytologischen Befunde nach der Münchner Klassifikation II eingeteilt (siehe Tabelle 3).

Als Screeningmethode hat der Pap-Test jedoch wesentliche Schwächen: Eine Metaanalyse beschreibt die Gesamtsensitivität des Pap-Tests mit 51%, die Gesamtspezifität mit 95% (McCrorry et al. 1999). Das heißt, die zytologische Krebsfrüherkennung übersieht circa 50% der Frauen, die an einer Dysplasie oder einem Karzinom erkrankt sind, zeigt jedoch auch in hohem Maße gesunde Frauen als testnegativ an (Hillemanns et al. 2004). Aus diesem Grund ist der Pap-Abstrich ein Teil eines mehrstufigen Diagnoseverfahrens. Fällt der Test positiv aus, werden weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel Kolposkopie und Knipsbiopsie, zur Diagnosesicherung angeschlossen (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik

Gruppe	Zytologischer Befund	Vermuteter histologischer Befund	Empfehlungen zum weiteren Vorgehen*
I	Normales Zellbild, unverdächtiger Zellbefund	Normal	
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Para- und Hyperkeratosen		Zytologische Kontrolle, Zeitabstand je nach klinischem Befund
II k	Unklarer Befund		HPV-Testung, bei positivem Befund Kolposkopie
III	Unklarer Befund: <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt</li> <li>- auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen</li> </ul>		HPV-Testung, kurzfristige zytologische Kontrolle, histologische Abklärung
III D	Verdacht auf leichte bis mittelschwere Zelldysplasie	CIN 1-2	HPV-Testung, Kolposkopisch - zytologische Kontrolle in drei Monaten, evtl. histologische Abklärung
IV a	Verdacht auf schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN 2-3	Kolposkopisch - zytologische Kontrolle und histologische Abklärung
IV b	Verdacht auf schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	CIN 3, CIS (evtl. Karzinom)	
V	Zellen eines invasiven Karzinoms oder eines anderen malignen Tumors	Invasives Karzinom	

\*Die Empfehlungen basieren auf der deutschen S2 Leitlinie, sind jedoch hinsichtlich der HPV-Testung nicht verbindlich (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie 2008) (nach Siebert et al. 2003, Hillemanns et al. 2004)

## 2.3 Karzinogenese und die Bedeutung von HPV

Die Hauptursache der Entstehung intraepithelialer zervikaler Neoplasien und des invasiven Zervixkarzinom ist die persistente Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) der high-risk-Gruppe (zur Hausen 1991).

Man unterscheidet derzeit bis zu 100 Genotypen des DNA-Virus, welche zu unterschiedlichen Manifestationen auf Haut und Schleimhäuten in Form von Warzen führen (Streit und Braathen 2001). Es zeigte sich, dass 30 verschiedene HPV-Typen jeweils mit einem unterschiedlichen Risiko für die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen assoziiert sind (Munoz et al. 2003).

Die low-risk-Typen 6, 11, 42, 43, 44 kommen vorwiegend in benignen Genitalwarzen wie Condylomata acuminata oder in leichten dysplastischen Veränderungen vor (Milde-Langosch et al. 1999). Zu den Hochrisiko-HPV-Typen zählt man heute 15 Varianten (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82), wobei vor allem HPV 16 und 18 im Jahr 1995 von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als karzinogen für den Menschen klassifiziert wurden. Drei weitere Typen (HPV 26, 53, 66) werden als potentiell risikobehaftet eingeschätzt (Munoz et al. 2003).

Die Infektion mit genitalen Papillomaviren ist die am häufigsten diagnostizierte sexuell übertragbare Viruserkrankung bei jungen Frauen. Laut einer aktuellen Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) infizieren sich etwa 70% der sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens mit dem Virus (Robert Koch Institut 2007). In 20% bis 30% der Infektionsfälle werden mehrere HPV-Typen gleichzeitig übertragen. Allerdings lassen sich nur bei etwa 30% der infizierten Frauen Zellveränderungen im Bereich des Muttermundes nachweisen (Schiffman et al. 2007). In den meisten Fällen verläuft eine derartige Infektion ohne klinische Symptome und bleibt daher für die Betroffenen unerkannt (Koutsky et al. 1988). In der Literatur werden neben der sexuellen Infizierung auch Fälle von perinataler, digitaler und oraler Übertragung sowie eine Ansteckung über Autoinokulation beschrieben (Schneider et al. 2001).

Die große Mehrzahl zervikaler Dysplasien ist mit einer Papillomavirusinfektion assoziiert, wobei die HPV-Nachweisrate von ca. 65% in CIN 1 auf über 90% in CIN 3 ansteigt. Im Gewebe eines invasiven Karzinoms liegt sie bei Verwendung der

hochempfindlichen PCR (Polymerasekettenreaktion) bei bis zu 99,7% (Schneider et al. 2001). Vor allem HPV 16 und 18, als Hochrisikotypen des Virus, sind mit 70% der Zervixkarzinome und 50% der schweren Dysplasien (CIN 3 und CIS) assoziiert (Schiffman et al. 2007).

Folglich kann eine Infektion mit Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomavirus als notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen angesehen werden (Bosch et al. 1995).

### **2.3.1 Ort der Karzinogenese**

Das Zervixkarzinom entsteht über mehrere Vorstufen (CIN) in der so genannten Transformationszone auf der Portio vaginalis uteri (siehe Abschnitt 2.2.). Je nach Einfluss der Sexualhormone weist das Plattenepithel einen unterschiedlich hohen Aufbau und eine entsprechende Zellumsatzrate auf. Hierbei können onkogene Papillomaviren die erhöhte Proliferationsrate und metaplastischen Veränderungen der epithelialen Grenzregion zur eigenen Erregervermehrung nutzen. Vor allem die den Basalzellen des Plattenepithels entsprechenden Reservezellen der zervikalen Transformationszone stellen einen idealen Angriffspunkt dar (Arends et al. 1998, Trunk et al. 2005).

### **2.3.2 Leichte Dysplasie**

Der Papillomavirus kann zu einer latenten Infektion der Zelle führen, ohne jedoch eine dysplastische Veränderung zu verursachen. Eine akute Infektion dient der Vermehrung des Virus und findet vorrangig in einigen wenigen differenzierten Zellen der oberen Epithelschichten statt. Hierbei zeigen sich die charakteristischen morphologischen Veränderungen des Epithels: Die durch den erhöhten Stoffwechselbedarf veränderten Zellen nennt man Koilozyten. Sie weisen rund um den vergrößerten hyperchromatischen Zellkern eine Vakuolisierung auf und wirken optisch leer (siehe Abbildung 2). Bedingt durch die Differenzierungsstörungen des Epithels finden sich auch Akanthose, Para- und Hyperkerathose im histologischen Bild. In der WHO-Klassifikation werden ebensolche Veränderungen als zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 1 (CIN 1) bezeichnet (Tabelle 1). Dieses Dysplasiestadium kann sowohl durch low-risk- als auch durch high-risk-HPV-Typen verursacht werden (Trunk et al. 2005).

### **2.3.3 Schwere Dysplasie**

Für die Entstehung hochgradiger Dysplasien ist ein Einbau der Virus-DNA in das Genom epithelialer Stammzellen, den proliferierenden Basal- und Parabasalzellen, erforderlich. Dies zieht eine Beeinträchtigung des Zellzyklus und chromosomale Instabilität nach sich und leitet den Prozess der sich anschließenden Karzinogenese ein. Histologisch kommt es zu vermehrten nukleären Atypien, erhöhten Mitoseraten, atypischen Mitosefiguren sowie verstärkter epithelialer Desorganisation (siehe Abbildung 2). Des Weiteren liegt zunehmend eine Aneuploidie vor. Dieses Bild entspricht laut der WHO-Klassifikation hochgradigen CIN-Läsionen bzw. einem invasiven Karzinom (Trunk et al. 2005).

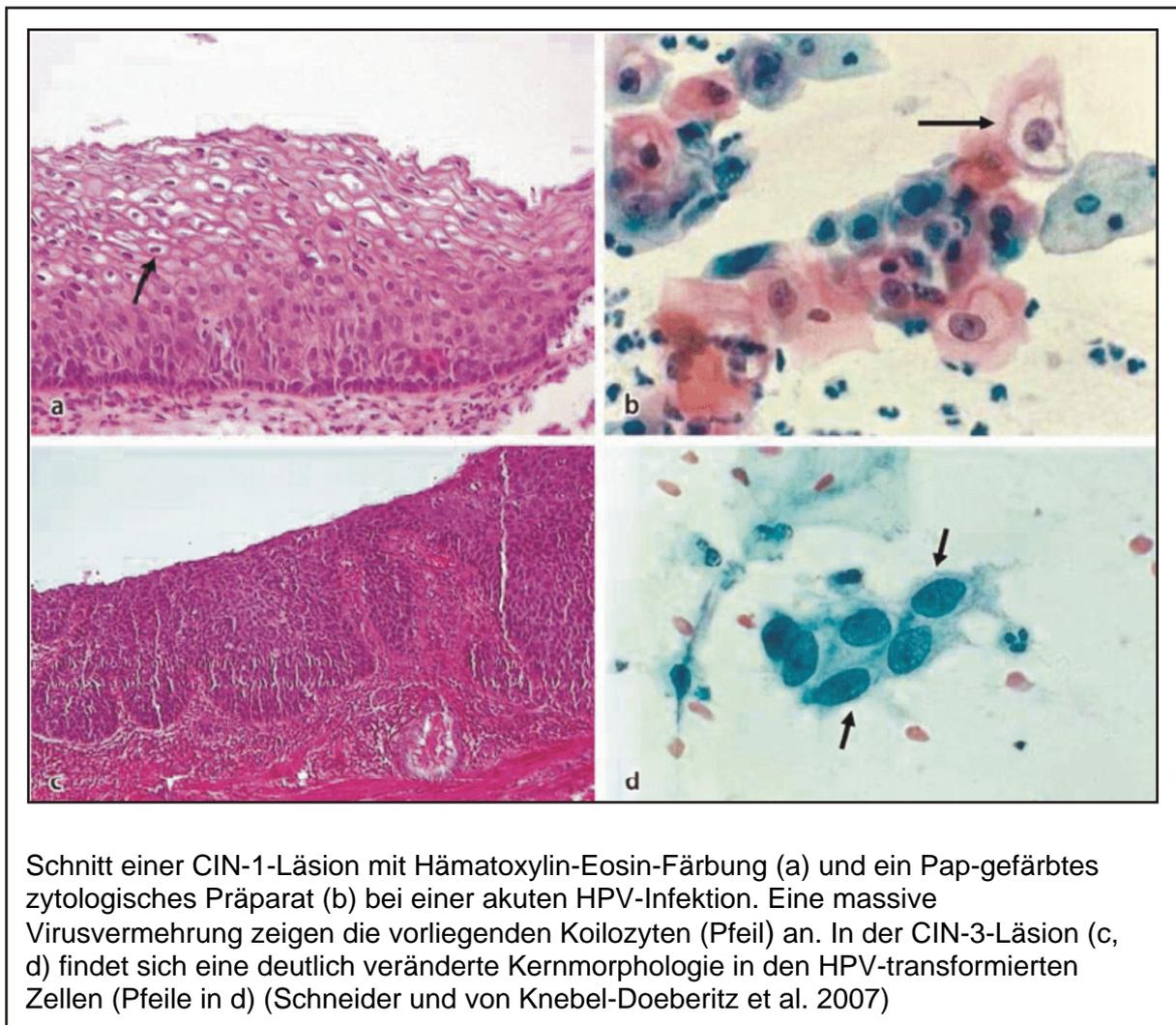
### **2.3.4 Viruspersistenz**

Die Persistenz einer HPV-Infektion wird angenommen, wenn diese nach zwei Jahren nicht ausgeheilt ist (Schiffman et al. 2007). Das frühzeitige Erkennen einer Viruspersistenz gestaltet sich schwierig, zumal die meisten Infektionen klinisch stumm verlaufen. Immerhin persistieren insgesamt 20% der Fälle, wobei nur 5% der infizierten Frauen tatsächlich eine hochgradige Dysplasie oder ein invasives Zervixkarzinom entwickeln (Schneider et al. 2001). Laut einer Studie von Ho et al. aus dem Jahr 1998, beträgt die mittlere Dauer einer Infektion mit humanen Papillomaviren 8 Monate; 80% dieser Infektionen regredieren spontan. Folglich lässt sich bei der Mehrzahl der infizierten Frauen nach ein bis zwei Jahren keine HPV-DNA mehr nachweisen. Wird eine Persistenz der HPV-Infektion über eine Dauer von mehr als 6 bis 12 Monaten verzeichnet, handelt es sich häufig um ältere Patientinnen, eine Infektion mit einem Virus vom high-risk-Typen oder eine Simultaninfektion mit verschiedenen Humanen Papillomaviren. Andere Studien bezeichnen die Persistenz von Hochrisiko-HPV-DNA als obligatorisch für rezidivierende oder progrediente Zervixdysplasien (Koutsky et al. 1992, Nobbenhuis et al. 1999). Die Viruslast sowie die körpereigene Immunabwehr spielen dabei eine Rolle. Mehr als 80% der HPV-Infektionen heilen durch zelluläre Immunität innerhalb von zwei Jahren aus, mehr als 90% innerhalb von drei Jahren (Schiffman et al. 2007). Bei HIV-positiven Patientinnen dagegen, mit entsprechend eingeschränkter zellulärer Immunität, liegen häufiger sowohl HPV-Infektionen als auch die entsprechend induzierten Neoplasien vor (Trunk et al. 2005).

Ein Zervixkarzinom entwickelt sich in vier Stufen:

1. Infektion mit HPV
2. Viruspersistenz
3. Progression persistierend infizierter Zelllinien zu Krebsvorstufen
4. Entwicklung zu einem invasiven Karzinom

Zusammenfassend ist wichtig zu bemerken, dass trotz der großen Zahl der mit HPV infizierten Frauen nur die wenigsten an einem invasiven Zervixkarzinom erkranken. Demzufolge muss hier von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden, wobei weitere Faktoren entweder unabhängig oder in Verbindung mit der Viruserkrankung im Verlauf der Karzinogenese wirken. Erst das Zusammenspiel verschiedener Umstände, durch die eine Persistenz der HPV-Infektion im Körper sowie eine Hochregulierung der viralen Onkogene bewirkt werden kann, führt zur Entstehung eines Zervixkarzinoms (Schneider et al. 2001).



Schnitt einer CIN-1-Läsion mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung (a) und ein Pap-gefärbtes zytologisches Präparat (b) bei einer akuten HPV-Infektion. Eine massive Virusvermehrung zeigen die vorliegenden Koilozyten (Pfeil) an. In der CIN-3-Läsion (c, d) findet sich eine deutlich veränderte Kernmorphologie in den HPV-transformierten Zellen (Pfeile in d) (Schneider und von Knebel-Doerberitz et al. 2007)

**Abb. 2:** Histologie und Zytologie HPV-induzierter zervikaler Präkanzerosen

## **2.4 Weitere Risikofaktoren**

### **2.4.1 Alter, sexuelle und reproduktive Faktoren**

Im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom, welches hauptsächlich während der reproduktiven Jahre, mit einem ersten Altersgipfel der Inzidenz zwischen 35 und 45 Jahren und einem zweiten Anstieg nach dem 65. Lebensjahr, beobachtet wird (Robert Koch Institut 2008), zeigt der Nachweis genitaler HPV-Viren seinen Gipfel schon zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Dies ist vereinbar mit verschiedenen Studien, welche darlegen, dass sexuelle Faktoren, wie eine frühe Kohabitarche, ungeschützter Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern und Multiparität, ein erhöhtes Risiko einer HPV-Infektion in sich bergen und somit auch hinsichtlich des Auftretens von Präkanzerosen ein direkter Zusammenhang besteht. Der Virusnachweis fällt dann in den höheren Altersklassen in seiner Häufigkeit kontinuierlich ab (Melkert et al. 1993, Bosch et al. 1992, Schneider et al. 2001).

Man nimmt zudem an, dass im jugendlichen Alter, beispielsweise durch hormonelle Einflüsse, eine vulnerablere Zervixschleimhaut vorliegt, welche für den Virus zugänglicher ist und ihm seine transformierenden Effekte erleichtert (Brinton 1992).

Der frühe Gebrauch oraler Kontrazeptiva über einen längeren Zeitraum stellt ebenso eine mögliche Begünstigung der Persistenz einer HPV-Infektion dar und bedingt damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Allerdings konnte ein HPV-unabhängiger Einfluss auf die Karzinogenese nicht nachgewiesen werden (Schneider et al. 2001). Der oben genannte Zusammenhang scheint zudem für das Adenokarzinom bedeutender zu sein als für das Plattenepithelkarzinom (Ursin et al. 1994).

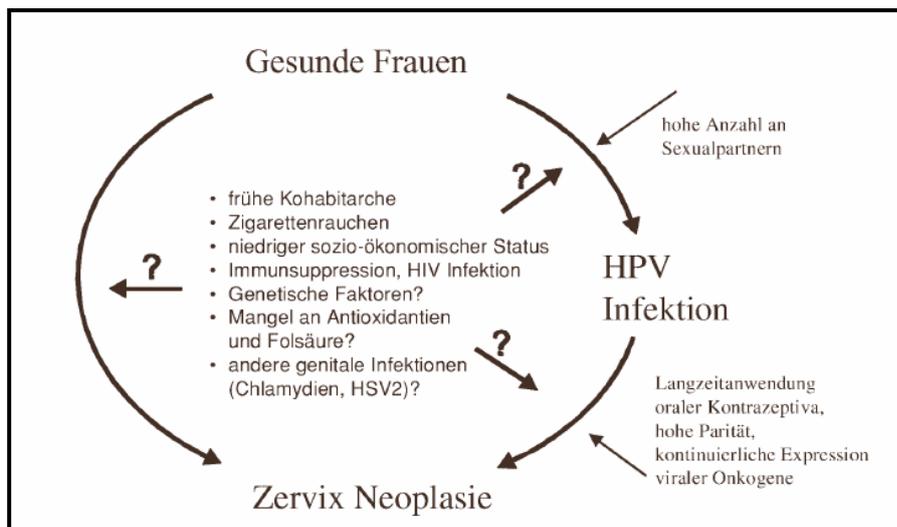
### **2.4.2 Soziale Faktoren und Ernährungsaspekte**

Ein erhöhtes Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, schreibt man Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu. Hier wird vor allem die Kombination von niedrigem Bildungsstand, Multiparität, mangelnder Gesundheitsaufklärung und entsprechend seltenerer Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen für einen verstärkenden Einfluss verantwortlich gemacht (de Sanjosé et al. 1997).

Ebenso wurde die Bedeutung einer ausgewogenen Ernährung in mehreren Studien untersucht. So zeigt sich, dass bei Frauen mit diagnostizierter zervikaler intraepithelialer Neoplasie niedrige Serumkonzentrationen an Folsäure, Vitamin A und C vorliegen (Schneider und Shah 1989). Eine andere Arbeit beschreibt das

erhöhte Risiko für einen HPV 16 Nachweis in Zervixabstrichen bei Vorliegen eines niedrigen Folsäurespiegels (Butterworth et al. 1992). Zusammenfassend werden unter anderem den Vitaminen C und E, Beta-Karotin, Folsäure und Retinol protektive Effekte im Hinblick auf die Entstehung eines Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen zugeschrieben (Schneider et al. 2001).

Nikotin und andere karzinogene Substanzen in Zigaretten konnten in mehreren Studien im Zervixschleim nachgewiesen werden. Ein gewisser Einfluss dieser Substanzen auf die Krebsentstehung liegt also nahe. Da in verschiedenen Studien bei den meisten Raucherinnen noch weitere, das Krebsrisiko verstärkende Faktoren vorliegen, kann man nicht von einem unabhängigen Einfluss des Zigarettengebrauchs ausgehen (Brinton 1992, Köhler und Wuttke 1994, Schneider et al. 2001). Dieser mögliche Zusammenhang beschränkt sich jedoch nur auf das Plattenepithelkarzinom und wird beim Adeno- oder Adenosquamösen Karzinom nicht beobachtet (Brinton et al. 1986).



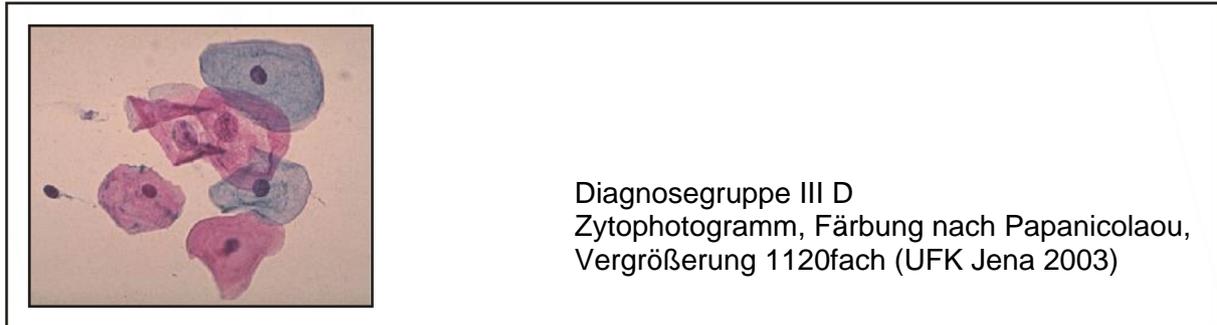
**Abb. 3:** HPV und andere Risikofaktoren der Karzinogenese (Schneider et al. 2001)

## 2.5 Diagnostik

Nach Empfehlungen der AWMF-Leitlinien gehören Inspektion und Palpation des Genitales, Kolposkopie, zytologische Abstrichentnahme, Biopsie und Zervixabrasio zu einer effizienten Dysplasie-Diagnostik. Durch die Spiegeleinstellung von Scheide und Portio vaginalis uteri können bereits makroskopisch erfassbare Befunde wie Polypen, benigne Genitalwarzen oder fortgeschrittene Karzinome erkannt werden.

### 2.5.1 Zytologie

Derzeit ist der so genannte Pap-Test in Deutschland die am häufigsten angewandte und von der GKV zugelassene Methode zur Früherkennung zervikaler Dysplasien. Die zytologische Abstrichentnahme erfolgt unter Spiegeleinstellung gezielt, möglichst unter kolposkopischer Kontrolle mit Spatel, Watteträger oder einem „Cytobrush“ von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal. Die zytologische Diagnose, dargestellt in der 2. Münchner Klassifikation (siehe Tabelle 2) vermutet allerdings lediglich den Dysplasiegrad des Gewebes. So nimmt man bei Pap IIID (siehe Abbildung 4) an, dass eine leichte bis mittelgradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 1 oder 2) der Zervix vorliegt (Schneider et al. 2008). Ein Nachteil des zytologischen Screenings ist die geringe Sensitivität. Der häufigste Grund falsch-negativer Befunde liegt in ca. 65% der Fälle in der Abstrichentnahmetechnik, ein Drittel entsteht durch Fehler beim Auffinden suspekter Zellen und die subjektive Betrachtung des Zytologen (Hillemanns et al. 2004). Derzeit ist man durch jährliche Untersuchungen sowie ergänzende Diagnostik bestrebt, diese Fehlerquote zu minimieren (siehe Tabelle 3). Gleichzeitig versucht man durch Anwendung neuerer Methoden wie der Dünnschichtzytologie (Synonyme: Flüssigkeitsbasierte Zytologie, Monolayer-Zytologie), eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität gegenüber der konventionellen zytologischen Untersuchung zu erreichen (Schneider et al. 2008). Hierbei werden die Zellen in einer Flüssigkeit vereinzelt und anschließend auf den Objektträger aufgebracht. Dies ermöglicht eine gute Beurteilbarkeit durch eine gleichmäßige Verteilung der Zellen. Ein weiterer Vorteil ist die simultan mögliche HPV-Bestimmung anhand der Probe (Reflex-HPV-Test), wodurch eine Wiedereinbestellung der Patientin vermieden werden kann (Hillemanns et al. 2004). In zahlreichen Studien ließ sich allerdings keine Überlegenheit der Methode der Dünnschichtzytologie gegenüber dem konventionellen Abstrich nachweisen (Siebert et al. 2003).



**Abb. 4:** Zytologie der Zervix uteri

### 2.5.2 Kolposkopie

Die Indikation zur Kolposkopie ist zur Abklärung von pathologischen zytologischen Befunden, zur Verlaufskontrolle bei zervikalen Präkanzerosen und zur präoperativen Therapieplanung gegeben. Der Einsatz der Kolposkopie im Screening hat sich, aufgrund mäßiger Spezifität und der dadurch hohen Rate an falsch-positiven Befunden mit entsprechend häufigen unnötigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, nicht durchgesetzt (Hillemanns et al. 2004). Bei histologisch nachweisbaren Krebsvorstufen finden sich ferner, selbst bei erfahrenen Untersuchern, in 20% bis 40% falsch-negative Kolposkopiebefunde; die Sensitivität ist zudem stark abhängig von der Anzahl entnommener Biopsien (Schiffman et al. 2007).

Die Portiooberfläche wird mit Hilfe des Kolposkops in 3,5 bis 15facher Vergrößerung betrachtet. Durch Applikation von 3%–5% Essigsäure lassen sich atypische Bereiche durch ihre weiße Verfärbung ausfindig machen. Erweitert wird dieses Vorgehen durch das Auftragen von 3 % Jodlösung, der so genannten Schiller-Jodprobe. Jod färbt Glykogen enthaltende Zellen, wie z.B. nicht verhornendes Plattenepithel, dunkelbraun bis schwarz. Atypisches Epithel enthält nur wenig oder kein Glykogen und färbt sich daher in der Jodprobe nur gering (gelb) bis gar nicht (jodnegativ) an (UFK Jena 2003).

Anhand der Kriterien Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Gefäßabstand, Jodaufnahme und Abgrenzung der identifizierten Läsion zur Umgebung kann eine Unterscheidung in eine leicht- oder schwergradige Veränderung diagnostiziert werden, dargestellt in der folgenden Tabelle:

**Tabelle 4:** Kolposkopie: die 4-5-6-7-Regel (Schneider et al. 2008)

<b>Normale Transformationszone (4)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Nicht verhornendes Plattenepithel</li> <li>2 Zylinderepithel</li> <li>3 Ovulum Nabothi</li> <li>4 Offene Ausführungsgänge</li> </ol>
<b>Atypische Transformationszone (5)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Essigweißes Epithel</li> <li>2 Mosaik</li> <li>3 Punktierung</li> <li>4 Leukoplakie</li> <li>5 Atypische Gefäße</li> </ol>
<b>Grading (6)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Farbe: opak vs. weiß</li> <li>2 Oberflächenbeschaffenheit: grob vs. glatt</li> <li>3 Gefäßabstand: groß vs. klein</li> <li>4 Abgrenzung: scharf vs. unscharf</li> <li>5 Jodaufnahme: keine vs. partiell</li> <li>6 Inner-Border, Ridge-, Rag-Sign: vorhanden vs. nicht vorhanden</li> </ol>
<b>Untersuchungsablauf (7)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Einstellung und Inspektion mit Entenschnabelspekulum</li> <li>2 Applikation von 5%iger Essigsäure</li> <li>3 Ist der Übergang zum Zylinderepithel einsehbar?</li> <li>4 Liegt eine typische oder atypische Transformationszone vor?</li> <li>5 Anwendung der Grading-Kriterien inklusive Applikation von 3%iger Jodlösung</li> <li>6 Wo soll biopsiert werden?</li> <li>7 Welche Art der Behandlung unter (kolposkopischer Kontrolle) ist notwendig?</li> </ol>

Ist ein atypisches Areal kolposkopisch lokalisiert, kann nun eine gezielte Knipsbiopsie durchgeführt werden, welche letztendlich eine histologische Aussage möglich macht. Des Weiteren beschreibt das kolposkopische Bild die genaue Ausdehnung der Läsion und trägt dazu bei, im Rahmen der chirurgischen Therapie möglichst gewebeerhaltend und zugleich mit ausreichendem Abstand im Gesunden vorgehen zu können (Schneider et al. 2008). Zusammengefasst werden kann der Befund anhand der Kolposkopie-Nomenklatur, dargestellt in der Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Kolposkopie-Nomenklatur (Hillemanns et al. 2004)

	Kolposkopischer Befund	Graduierung	CIN
<b>I</b>	Normale kolposkopische Befunde a. Originäres Plattenepithel b. Ektopie (Zylinderepithel) c. Normale Transformation	Grad 0	
<b>II</b>	Abnorme kolposkopische Befunde a. Abnorme Transformation b. Feines Mosaik c. Feine Punktierung d. Feine Leukoplakie e. Erosion	Grad 1	HPV/CIN 0 oder CIN 1
	a. Abnorme Transformation b. Grobes Mosaik c. Grobe Punktierung d. Ausgeprägte Leukoplakie e. Irreguläre Gefäßzeichnung f. Ulkus	Grad 2	CIN 2-3
<b>III</b>	Invasives Karzinom		
<b>IV</b>	Verschiedene kolposkopische Befunde (Kondylom, Polyp, Entzündung, u. a.)		
<b>V</b>	Ungenügende kolposkopische Beurteilung a. Transformationszone nicht sichtbar b. Schwere Entzündung oder Atrophie c. Portio nicht einstellbar		

### 2.5.3 Histologie

Eine histologische Untersuchung wird mittels Biopsie im Bereich der Ektozervix oder durch eine endozervikale Kürettage ermöglicht. Die Abrasio des Zervikalkanals ist vor allem erforderlich bei älteren Frauen mit endozervikal liegender Transformationszone sowie bei Diskrepanz zwischen Knipsbiopsie und zytologischem Befund. Zudem sollte vor jeder destruierenden Therapie (siehe Abschnitt 2.6.) eine Abklärung des endozervikalen Epithels erfolgen (Hillemanns et al. 2004). Leider erweist sich auch die Histologie, insbesondere bei leichten bis mittelschweren Dysplasien, oft als nicht reproduzierbar (Schneider und von Knebel-Doeberitz et al. 2007).

Das entnommene Gewebe wird fixiert, in Stufen geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) angefärbt. Der pathologische Befundbericht sollte laut AWMF-Leitlinien zum Grad der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN, siehe Tabelle 1),

virusassoziierten Veränderungen und eventuellem invasiven Wachstum Stellung nehmen.

Der Anteil unnötiger „diagnostischer“ Konisationen mit negativer Histologie kann durch eine präoperative Kolposkopie mit gezielter Biopsie um 10%–20% reduziert werden (Hillemanns et al. 2004).

#### **2.5.4 HPV-Bestimmung**

Zum Nachweis viraler DNA im Plattenepithel der Zervix uteri sind derzeit zwei Testverfahren zugelassen: Zum einen die zweite Generation des Hybrid-Capture-Assays (HCII), welcher auf einem nicht radioaktiven Enzym-Immuntest und Typspezifischen RNA-Sonden zum Nachweis der HPV-DNA beruht und zum anderen ein Verfahren mittels Polymerasekettenreaktion. Die PCR-Methode zeichnet sich zwar durch eine höhere Sensitivität aus, birgt jedoch die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse und ist zudem kostenintensiv und aufwendig (Hillemanns et al. 2004).

Sollte die Krebsfrüherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms durch einen HPV-Test ergänzt werden, kann, laut einer Meta-Analyse von 24 medizinischen Studien (Mittendorf et al. 2007), die Rate falsch-negativer Diagnosen vermindert werden. Dabei ist es möglich, den HPV-DNA-Nachweis in Kombination mit dem zytologischen Abstrich oder als alleinigen primären Test mit anschließender zytologischer Untersuchung der HPV-positiven Frauen anzuwenden.

Derzeit wird der HPV-Test in Deutschland vorwiegend für die Kombination aus Zytologie und HPV-DNA-Nachweis eingesetzt. Hiermit können grenzwertige und rezidivierend atypische zytologische Befunde besser identifiziert und sensitiver beurteilt werden (Schneider et al. 2008). Zur Verlaufskontrolle zervikaler Präkanzerosen ist diese Kombination ebenfalls empfehlenswert. Zudem identifiziert der HPV-Nachweis bei wiederholter Anwendung persistierende HPV-Infektionen, sodass diese Frauen als Risikopatientinnen für die Entwicklung einer hochgradigen Dysplasie angesehen werden müssen und in kürzeren Zeitabständen zu untersuchen sind (DGGG 2008). Da wiederum das Erkrankungsrisiko nach einem negativen HPV-Test laut zahlreicher Studien sehr gering ist, besteht die Möglichkeit die Untersuchungsintervalle in einem solchen Fall zu verlängern. Aufgrund der hohen Prävalenz der HPV-Infektion bei jungen Patientinnen ist ein alleiniges HPV-Screening nicht sinnvoll (Hillemanns et al. 2004).

## **2.6 Therapie**

Etwa 150.000 Frauen sind in Deutschland jährlich mit der Diagnose einer Krebsvorstufe am Gebärmutterhals konfrontiert. Noch vor 50 Jahren war die alleinige Therapie der Wahl die Hysterektomie, was einen erheblichen Einschnitt in das Leben der zumeist jungen Frauen mit sich brachte. Heute gibt es verschiedene organerhaltende und gewebeschonende Maßnahmen, die angewandt werden können. Einfluss auf die Wahl der Methode haben der histologisch ermittelte Schweregrad und die kolposkopisch beurteilte Ausdehnung der Läsion. Gleichmaßen werden auch die Lebenssituation der Patientin hinsichtlich der Familienplanung und begleitende Beschwerden wie beispielsweise Blutungsstörungen oder eine Genitalsenkung berücksichtigt. Vor allem bei jungen Frauen mit Kinderwunsch und einer geringgradigen Präkanzerose (CIN 1 - 2) ist aufgrund der Regressionstendenzen der Dysplasien (Tabelle 2) ein abwartendes Verhalten angezeigt. Das heißt, Kontrollen im Abstand von drei Monaten sind für ein Jahr vertretbar, bei Persistenz oder Progression des Befundes sollte allerdings eine Therapie eingeleitet werden (Hillemanns et al. 2004, DGGG 2008).

### **2.6.1 Destruktionsmethoden**

Destruktionsverfahren wie Laservaporisation, Elektrokauterisierung oder die Kryotherapie werden nur bei rein ektozervikalen und kolposkopisch vollständig einsehbaren Läsionen mit niedrigem Schweregrad angewandt. Bei guter Compliance in der Nachsorge kann man mit diesen Methoden eine Heilungsrate von 80%–96% erwarten (UFK Jena 2003).

### **2.6.2 Exzisionsmethoden**

Eine Exzision ist einem lokal destruierenden Verfahren generell vorzuziehen, da hierbei die Möglichkeit der histologischen Aufarbeitung des Gewebes besteht (Hillemanns et al. 2004). Es kommen Laser- oder Messerkonisation und die Hochfrequenzschlinge (LLETZ: large loop excision of the transformation zone oder LEEP: loop electrosurgical excision procedure) zur Anwendung. Wegen der einfachen Durchführbarkeit mit der Möglichkeit der ambulanten Behandlung sowie geringen Risiken ist heute die elektrische Schlinge die bevorzugte Methode (Riethdorf et al. 1999).

Indikationen zur Durchführung einer Konisation sind vor allem hochgradige Läsionen mit endozervikaler Ausdehnung. Auch mikroinvasive Veränderungen können auf diese Weise im Gesunden entfernt werden. Pathologische Zytologiebefunde sollten zunächst bioptisch gesichert werden um eine unnötige invasive Therapie zu vermeiden. Bei endozervikaler Ausdehnung ist die endozervikale Kürettage ergänzend zur Konisation sinnvoll.

Unter kolposkopischer Sicht wird jeweils nur so viel Gewebe wie notwendig entfernt. Für die histopathologische Aufarbeitung wird das Präparat zur topographischen Orientierung mit einer Fadenmarkierung bei 12 Uhr versehen. Anschließend werden vom Konisat, welches vollständig eingebettet und segmental aufgearbeitet ist, Stufenschnitte angefertigt. Der pathologische Befundbericht gibt Auskunft über die Art (CIN), Ausdehnung und Lokalisation (endo- oder ektozervikal) der Läsion, vorkommende invasive Veränderungen sowie zur Beschaffenheit der Resektionsränder (DGGG 2008).

Komplikationen nach Konisation sind Nachblutungen in 2%-3% der Fälle, Zervixinsuffizienz, Zervikalkanalstenose und eine erhöhte Rate an Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit und vorzeitiger Blasensprung in nachfolgenden Schwangerschaften (Kyrgiou et al. 2006). Während der Schwangerschaft selbst bedarf die Konisation einer strengen Indikationsstellung und sollte nur bei begründetem Verdacht auf ein invasives Karzinom durchgeführt werden.

Erweist sich das Konisationspräparat mit einer histologisch gesicherten hochgradigen Dysplasie (CIN 3) als nicht tumorfrei in den Resektionsrändern (R1-Situation), wird eine Nachresektion in Abhängigkeit der individuellen Situation sowie Alter und Kinderwunsch der Patientin diskutiert. Eine Hysterektomie ist zur Therapie der Krebsvorstufen des Zervixkarzinoms nicht angezeigt (DGGG 2008).

### **2.6.3 Nachsorge**

Im Anschluss an die Therapie einer zervikalen Präkanzerose sollten die Patientinnen in sechsmonatigen Abständen für zwei Jahre kolposkopisch und zytologisch nachkontrolliert werden. Zusätzlich ist ein Nachweis von high-risk-HPV-DNA sinnvoll. Ein negativer HPV-Test nach Konisation schließt eine Persistenz bzw. ein Rezidiv der zervikalen Dysplasie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (Hillemanns et al. 2004).

#### **2.6.4 Prävention**

Die Möglichkeiten, einer zervikalen Dysplasie vorzubeugen, sind zum einen die Verhinderung einer genitalen HPV-Infektion durch entsprechende Aufklärung sowie konsequente Anwendung von Kondomen, um das Übertragungsrisiko zu vermindern, zum anderen Impfungen gegen die beiden HPV Typen 16 und 18. Seit September 2007 sind ein bivalenter Impfstoff (Cervarix®) und seit September 2006 ein tetravalenter Impfstoff (Gardasil®), in Deutschland zugelassen. Gardasil® wirkt zusätzlich gegen die Genitalwarzen verursachenden HPV-Typen 6 und 11. Die STIKO empfiehlt eine generelle HPV-Impfung für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Laut der S3 Leitlinie zur HPV-Impfung wäre ein Beginn der prophylaktischen Vakzinierung jedoch schon im Alter von 9 Jahren sinnvoll. Auch nach Aufnahme der sexuellen Aktivität können Frauen von einer Impfung profitieren, Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes liegen derzeit für Mädchen und Frauen von 16 bis 26 Jahren vor (Robert Koch Institut 2007). Klinische Studien haben eine hervorragende Sicherheit und Immunogenität, eine gute Verträglichkeit und 100% Effektivität gegen HPV-assoziierte anogenitale Erkrankungen sowie zervikale Dysplasien gezeigt. Auf diese Weise wird auch persistierenden HPV-Infektionen und gutartigen Genitalwarzen vorgebeugt. Die prophylaktische Impfung gegen den humanen Papillomavirus kann potentiell nicht nur 70% der invasiven Zervixkarzinome verhindern, sondern beugt auch einem großen Anteil therapiepflichtiger Krebsvorstufen und den damit verbundenen physischen und psychischen Belastungen der Patientinnen vor (DGGG 2008).

Es sollte aber nicht außer Acht gelassen werden, dass nicht alle Typen des Virus durch den Impfstoff erfasst werden. Eine alleinige Impfung kann die regelmäßigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zur Verhinderung des Gebärmutterhalskrebses nicht ersetzen, sondern sollte ergänzend dazu angewandt werden (Robert Koch Institut 2007).

## **3 Ziele der Arbeit**

### **3.1 Vergleich von Messerkonisation und Schlingenkonisation**

Ziel dieser Arbeit ist es, Messerkonisation und Schlingenkonisation hinsichtlich der Raten an non in sano Resektionen zu vergleichen und anhand der internationalen Literatur sowie der entsprechenden Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studien aus Cottbus bzw. Jena zu diskutieren.

- In welchem Maß erfolgte keine vollständige Exzision (R1-Resektion) des präkanzerös veränderten Gewebes durch Messerkonisation im Vergleich zur entsprechenden Rate der non in sano Resektion durch Schlingenkonisation?

### **3.2 Messerkonisation**

Zugleich sollen weitere Daten der Studie aus Cottbus, in der ausschließlich Messerkonisationen durchgeführt wurden, dargestellt, verglichen und bezüglich folgender Fragestellungen ausgewertet und diskutiert werden:

- Wie oft war, ausgehend vom Befund des zytologischen Abstrichs, die Indikation zur Durchführung einer Konisation gerechtfertigt? Wie häufig zeigte der hochgradige präoperative Zytologiebefund richtig eine hochgradige Dysplasie an?
- Welche Werte finden sich für Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen Vorhersagewerte der zytologischen Abstrichuntersuchung?
- Liegt ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des präoperativen Zytologiebefundes und dem Auftreten von non in sano Resektionen sowie der postoperativen Histologie der R1 Konisationen vor?

Im Anschluss an die Messerkonisation wurde in der Studiengruppe Cottbus in vielen Fällen aufgrund einer R1 Resektion, aber auch nach Konisationen im Gesunden, eine Hysterektomie durchgeführt.

- Wie häufig bestätigte sich die R1-Situation nach Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates? Wie häufig war also die Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie als weiterführende Operation durch den R1-Status gerechtfertigt?
- Wie häufig konnte eine Konisation im Gesunden (R0-Resektion) in einer im Anschluss durchgeführten Hysterektomie bestätigt werden?

Des Weiteren wurde das Alter der Patientinnen zum Operationszeitpunkt hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Befunde untersucht.

- Lässt sich ein Einfluss des Alters der Patientinnen bezüglich des Schweregrades der präoperativen Zytologie und der Dysplasie sowie dem Auftreten von R1-Resektionen nachweisen?
- Besteht ein Zusammenhang der nach Hysterektomie gefundenen Aussagen zum Residualstatus nach Konisation mit dem Alter der Patientinnen?

## **4 Material und Methoden**

Für diese Arbeit wurden retrospektiv zytologische und histologische Daten sowie der postoperative Residualstatus der Patientinnen ausgewertet. Zur Verfügung standen zwei von einander unabhängigen Studiengruppen aus Cottbus und Jena.

### **4.1 Patientinnen**

#### **Studiengruppe Cottbus**

In die vorliegende retrospektive Studie aufgenommen wurden Patientinnen, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1990 und dem 15.12.1994 in der Frauenklinik des Carl Thiem Klinikums Cottbus aufgrund eines suspekten zytologischen Abstriches mit einer Messerkonisation und fraktionierten Abrasio behandelt wurden. Das Gesamtkollektiv der Cottbuser Studie umfasst 897 Frauen. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 19 Jahre alt, die älteste 71. Der Altersmedian aller erfassten Patientinnen lag in dieser Studiengruppe bei 34 Jahren.

#### **Studiengruppe Jena**

In die zum Vergleich herangezogene retrospektive Studie aus Jena wurden über das Kodip-Programm aus dem Klinik-internen SAP-System 918 Patientinnen der Frauenklinik der Friedrich Schiller Universität Jena entnommen, die sich im Zeitraum vom Januar 1996 bis März 2007 einer Behandlung durch Konisation unterzogen. Aus der Gruppe Frauen wurden diejenigen herausgearbeitet, bei denen eine Schlingenkonisation durchgeführt wurde. Nach Prüfung der Unterlagen ergab sich ein Kollektiv von 619 Patientinnen, mit einer lückenlosen Dokumentation der zu vergleichenden Befunde. Das Altersspektrum dieser Patientengruppe lag zwischen 15 und 83 Jahren, der Altersmedian bei 34 Jahren.

## **4.2 Datenerhebung**

### **Studiengruppe Cottbus**

Die Daten aller 897 Patientinnen der Cottbuser Studiengruppe beinhalten jeweils das Alter zum Operationszeitpunkt, den präoperativen zytologischen Befund nach Münchner Klassifikation II, den histologischen Befund des Konisationspräparates sowie den postoperativen Residualstatus. In jedem Fall wurde eine Messerkonisation mit fraktionierter Abrasio vorgenommen.

Aus der oben genannten Gruppe wurden zudem die Patientinnen besonders betrachtet, die im Anschluss an die Konisation eine Hysterektomie erhalten haben. Es ergab sich dabei ein Kollektiv von 364 Frauen. Der entsprechende histopathologische Befund des Operationspräparates wurde ebenso in die Datensammlung aufgenommen.

Die für die Fragestellung relevanten Angaben des gesamten Patientenkollektivs wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und anschließend zum Zweck der statistischen Auswertung in eine SPSS -Tabelle übertragen.

### **Studiengruppe Jena**

Die Angaben zur Krankengeschichte der Patientengruppe aus Jena wurden aus den Unterlagen der Dysplasie - Spezialsprechstunde und den stationären Akten der Frauenklinik Jena gesammelt.

Alle herausgearbeiteten und in die vorliegende retrospektive Studie eingeschlossenen Patientendaten von 619 Frauen enthalten das Alter der Patientinnen zum Operationszeitpunkt sowie die Angaben des Pathologen zum postoperativen Residualstatus nach Schlingenkonisation.

Die entsprechenden Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und zur weiteren Auswertung in eine SPSS – Tabelle übertragen.

### **4.3 Konisation**

Das Ziel einer Messerkonisation bzw. einer elektrochirurgischen Schlingenkonisation („LEEP“ – „loop electrosurgical excision procedure“, „LEETZ“ – „large loop excision of the transformation zone“) ist die Entfernung der Transformationszone der Portio vaginalis uteri unter diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkten.

In den meisten Fällen wird die Konisation in Vollnarkose durchgeführt und in der gleichen Sitzung eine Kürettage des Zervikalkanals vorgenommen.

#### **Messerkonisation**

Vor einer Exzision eines alle suspekten Gewebebezirke enthaltenden Portiokegels wird die Ausdehnung und Ausprägung der Läsion durch eine präoperativ durchgeführte Kolposkopie mit Biopsieentnahme dargestellt und gesichert. Intraoperativ wird das Ausmaß der dysplastischen Veränderungen am Muttermund mithilfe der Schiller Jodprobe markiert. Durch Anheften von Kugelzangen außerhalb des suspekten Bereichs wird die Portio fixiert. Alternativ können zwei Haltefäden bei 3 und 9 Uhr gelegt werden, welche gleichzeitig der Ligierung der unteren Äste der Arteria uterina dienen. Das Gewebe der Zervix wird mit Vasopressinlösung infiltriert und ein Konisations-Hegar-Stift in den Zervikalkanal eingeführt. Mit einem kleinen spitzen Skalpell wird eine zirkuläre Inzision um das suspekte Areal durchgeführt. Beginnend an der hinteren Muttermundslippe wird das Gewebe der Zervix in Richtung auf den Zervikalkanal exzidiert. Zur Orientierung des Pathologen wird bei 12 Uhr die vordere Muttermundslippe am Konus durch einen Faden markiert. Die Blutstillung erfolgt durch Elektrokoagulation der Wundfläche und Einlage einer Scheidentamponade für ein bis zwei Tage.

#### **Schlingenkonisation**

Um eine vollständige Exzision der Transformationszone zu gewährleisten, wird die Schlingenkonisation unter kolposkopischer Sicht und mit Hilfe der Schiller Jodprobe durchgeführt. Die Schlinge wird von außen im Abstand von 5mm zur Transformationszone sowie 7-8mm tief in die Zervix eingeführt. Zusätzlich wird der endozervikale Bereich mit einer kleinen Schlinge von 5mm exzidiert (Zervix-Loop). Die Blutstillung wird durch Elektrokoagulation der Wundfläche erreicht. Wesentliche Voraussetzung für die adäquate morphologische Beurteilung ist die Übersendung eines intakten und entsprechend markierten Präparates in die Pathologie.

## 4.4 Statistik

Die Erfassung und Ordnung der erhobenen Daten wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel“ (Microsoft) durchgeführt.

Der Vergleich beider Studien, die statistische Auswertung und Berechnung der Signifikanzen sowie die Darstellung in Diagrammen und Tabellen wurde mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows 11.5 durchgeführt.

Für die statistische Analyse und Auswertung der Daten wurden im Ergebnisteil wesentliche Zusammenhänge in Kontingenztafeln (Vierfeldertafeln) und Kreuztabellen dargestellt sowie wichtige Kenngrößen und Maßzahlen berechnet:

- Häufigkeitsverteilungen
- Altersverteilungen
- Statistische Maßzahlen (Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert, Negativer Prädiktiver Wert)

Um die beobachteten Häufigkeiten in allen Kategorien miteinander zu vergleichen und Berechnungen von Signifikanzniveaus ( $p < 0,05$ ) durchzuführen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der Exakte Test nach Fisher gewählt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Resektionsstatus im Vergleich

In der Cottbuser Studiengruppe wurden Operationspräparate von 897 durchgeführten Messerkonisationen histopathologisch hinsichtlich geweblicher Veränderungen im Sinne einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie untersucht. Im Jenaer Kollektiv wurden 619 Präparate von Schlingenkonisationen histologisch in gleicher Weise beurteilt. Bei beiden wurden neben dem Grad der Präkanzerose auch die Schnittränder des Konisates bewertet.

Nach TNM Klassifikation der UICC (Unio Internationalis Contra Cancrum) wird der postoperative Resektionsrand wie folgt eingeteilt:

**Tabelle 6:** Postoperativer Residualtumor laut TNM-Klassifikation der UICC

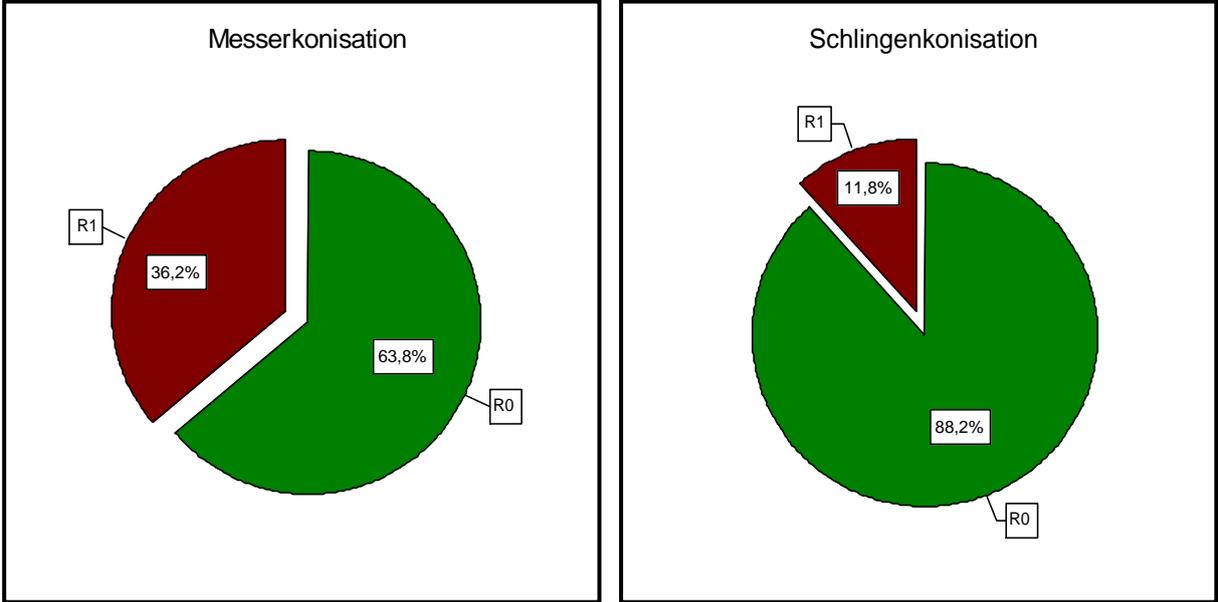
<b>R0</b>	Kein Residualtumor
<b>R1</b>	Mikroskopischer Residualtumor
<b>R2</b>	Makroskopischer Residualtumor

Im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Operationsmaterials der 897 Messerkonisationen diagnostizierte der Pathologe 325 Präparate (36,2%) als nicht im Gesunden entfernt (R1), in 572 Fällen (63,8%) wurde der Rand des Konisates als tumorfrei (R0) beurteilt.

Die histologische Aufarbeitung des Operationsmaterials der 619 Schlingenkonisationen ergab in 73 Fällen (11,8%) eine R1-Resektion. 546 Präparate (88,2%) wurden laut Angaben des Pathologen im Gesunden entfernt (R0).

Der Pathologe beschrieb in beiden Studiengruppen, in 54 von 325 Fällen in Cottbus (16,6%), bzw. 36 von 73 Fällen in Jena (49,3%), die Resektion mit „fraglich im Gesunden“ entfernt (Rx). Im Zuge dieser Auswertung sind Daten mit Rx-Situation unter dem Status R1 verzeichnet, da es sich ebenfalls nicht sicher um einen tumorfreien Schnittrand handelt und demnach das weitere Procedere dem einer R1-Situation entsprechen würde.

Wie in der Abbildung 5 veranschaulicht, stehen die in Jena durchgeführten Schlingenkonisationen mit einer R1-Rate von 11,8%, der R1-Rate von 36,2% des Cottbuser Kollektivs mit Messerkonisationen gegenüber.



**Abb.5:** Häufigkeitsverteilung der R1-Resektion beider Studiengruppen (Messerkonisationen n=897, Schlingenkonisationen n=619)

## 5.2 Zytologie- und Histologiebefunde der Messerkonisationen

### 5.2.1 Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologiebefunde

385 (42,9%) der 897 Patientinnen wurden mit der Diagnose Pap IV im zytologischen Abstrich eingewiesen, davon 31 mit Pap IVa (3,5%) und 12 mit Pap IVb (1,3%).

449 Frauen (50%) wurden aufgrund Pap III konisiert, bei 383 (42,7%) dieser Patientinnen wurde diese Diagnose im Vorfeld bereits im Rahmen mehrfacher Kontrollen wiederholt bestätigt. 12mal (1,3%) wurde die präoperative Zytologie durch Pap IIID beschrieben.

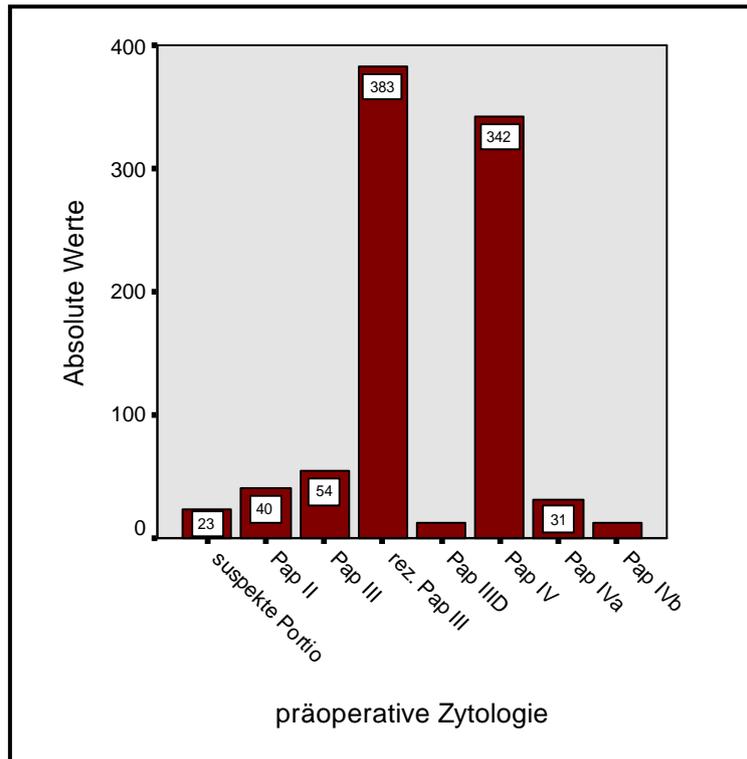
Bei 23 Patientinnen (2,6%) war der Einweisungsgrund eine kolposkopisch suspekte Portio, 40 Frauen (4,5%) wurden mit einem Pap II und meist zusätzlichen suspekten Befunden wie einer kolposkopisch auffälligen Portio, Kontaktblutungen oder einer Erosio vera eingewiesen (siehe Tabelle 7 und Abbildung 6).

**Tabelle 7:** Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation (n=897)

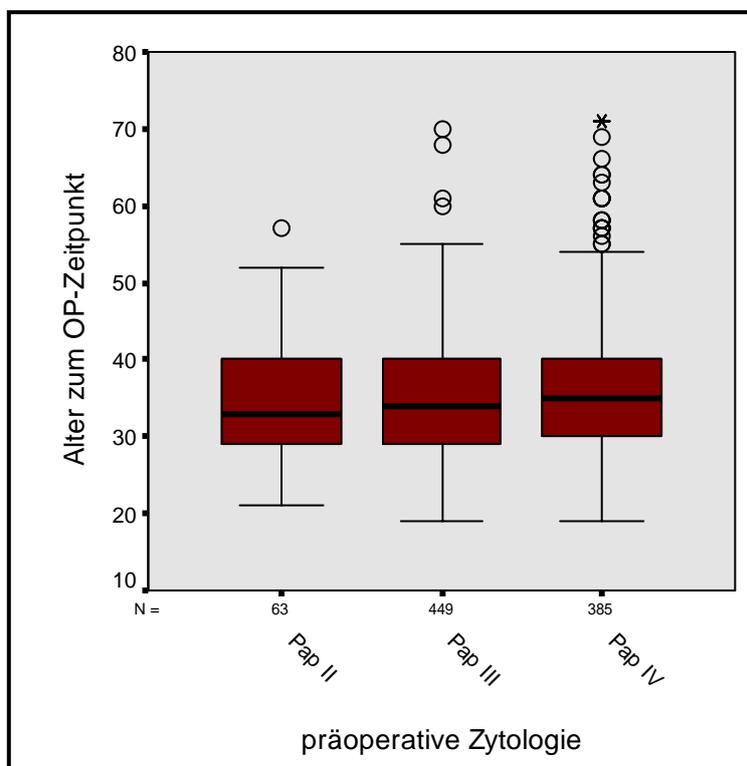
<b>Suspekte Portio</b>	23 (2,6%)	23 (2,6%)
<b>Pap II</b>	29 (3,2%)	40 (4,5%)
• Pap IIk	11 (1,2%)	
<b>Pap III</b>	437 (48,7%)	449 (50%)
• Pap IIID	12 (1,3%)	
<b>Pap IV</b>	342 (38,1%)	385 (42,9%)
• Pap IVa	31 (3,5%)	
• Pap IVb	12 (1,3%)	

### 5.2.2 Altersverteilung der präoperativen Zytologiebefunde

Der Altersmedian liegt bei der Patientengruppe mit suspekter Portio und Pap II bei 33 Jahren, bei der Pap III-Gruppe bei 34 Jahren und bei der Pap IV-Gruppe bei 35 Jahren (siehe Abbildung 7).



**Abb. 6:** Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation (n=897)



**Abb. 7:** Altersverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation (n=897)

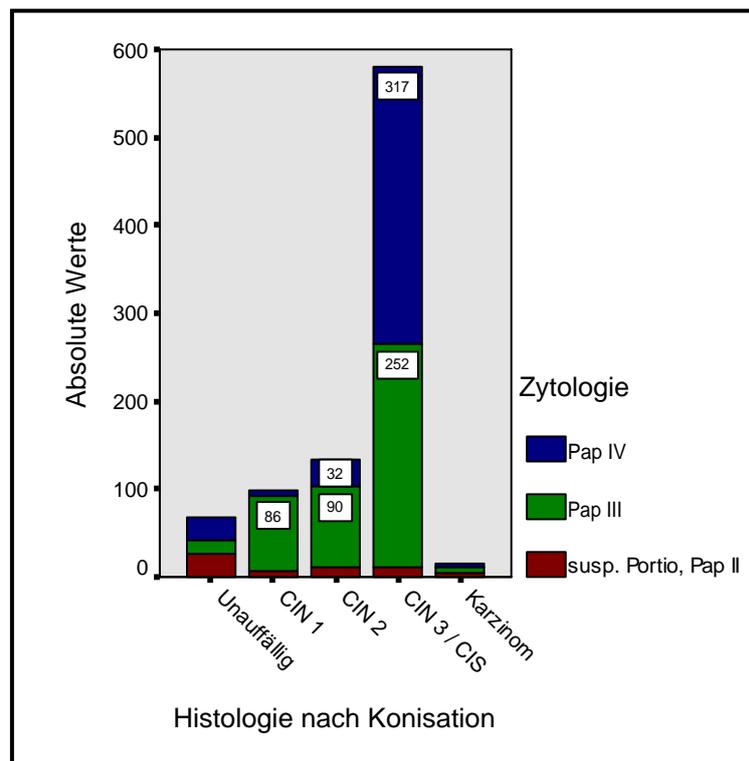
### 5.2.3 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde unter Einbeziehung der entsprechenden präoperativen Zytologieergebnisse

Nach Durchführung der Messerkonisation mit fraktionierter Abrasio ergaben die Histologiebefunde folgende Verteilung: 68 von 897 Präparaten (7,6%) waren unauffällig hinsichtlich einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie. Hier zeigten sich Metaplasien und Zervizitiden im Zellverband.

Eine leichte bis mäßige Dysplasie (CIN 1-2) fand sich bei 232 von 897 Präparaten (25,8%), davon lag bei 176 Frauen (75,9%) ein Pap III im präoperativen Abstrich vor.

Eine schwere Dysplasie bzw. ein Carcinoma in situ (CIN 3 – CIS) wurde 581mal (64,8%) gefunden, 252 (43,4%) der entsprechenden Patientinnen wurden mit Pap III, 317 (54,6%) mit Pap IV zur Konisation eingewiesen.

In 16 Fällen (1,8%) zeigte sich nach Aufarbeitung des Konisationspräparates ein invasives Karzinom. Hier ließ sich keine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der präoperativen Zytologiebefunde veranschaulichen (siehe Anhang 1 und Abbildung 8).



**Abb. 8:** Häufigkeiten der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend der Ergebnisse der präoperativ durchgeführten zytologischen Abstriche (n=897)

In den Histologiebefunden wurde in einigen Fällen eine endozervikale Ausdehnung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie beschrieben. Dies war 55mal (6,1%) bei Konisationspräparaten mit einer Zervixdysplasie CIN 3 und einmal bei einem Konus mit CIN 2 der Fall. In insgesamt 19 Fällen (2,1%), 17mal bei CIN 3, zweimal bei CIN 2, war die Dysplasie multifokal verteilt.

#### 5.2.4 Sensitivität des zytologischen Abstriches

Im folgenden Vierfeldertest (Tabelle 8) wurden die präoperativen Zytologiebefunde in nicht eindeutig pathologische (< Pap IIID) und pathologische Testergebnisse (ab Pap IIID) unterteilt und dem Histologiebefund nach Messerkonisation gegenübergestellt, welcher wiederum als hochgradige Präkanzerose (CIN 2+) oder niedriggradige Dysplasie bzw. unauffälliger Befund (< CIN 2) dargestellt ist (siehe Tabelle 8). Diese Einteilung wurde vorgenommen unter folgenden Voraussetzungen:

- Laut Münchner Nomenklatur II besteht bei Auswertung des Pap-Tests ab einem Pap IIID der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer Präkanzerose, eines In-situ Karzinoms oder eines invasiven Karzinoms, wodurch weitere Untersuchungen zur Abklärung notwendig werden.
- Die hochgradigen Dysplasien (CIN 2, 3 und CIS) werden in der internationalen Literatur Dysplasien niedrigen Grades (CIN 1) im Sinne des Bethesda-Systems (high grade SIL versus low grade SIL) gegenübergestellt und in entsprechender Weise ausgewertet.

**Tabelle 8:** Vierfeldertest – Zytologisches Ergebnis und Histologie nach Konisation (n=897)

Zytologie Testergebnis	Histologie nach Konisation		Gesamt
	CIN 2+	< CIN 2	
Zytologie pathologisch (ab Pap IIID)	365	32	<b>397</b>
Zytologie nicht eindeutig pathologisch (<Pap IIID)	366	134	<b>500</b>
<b>Gesamt</b>	<b>731</b>	<b>166</b>	<b>897</b>

Auswertung des zytologischen Abstrichs:

- Sensitivität: 49,9%
- Spezifität: 80,7%
- Positiver prädiktiver Wert: 91,9%
- Negativer prädiktiver Wert: 26,8%

Es fanden sich 379 (44,3%) pathologische neben 500 (55,7%) nicht eindeutig pathologischen zytologischen Befunden. In 731 Fällen (81,5%) stellte sich eine hochgradige Dysplasie (CIN 2+), in 166 Präparaten (18,5%) eine Läsion niedrigen Grades im untersuchten Gewebe nach Konisation dar.

Bei 365 (49,9%) von 731 Patientinnen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie im Konisat lag präoperativ ein pathologischer zytologischer Befund vor. Bei 366 der Patientinnen (50,1%) mit einer Dysplasie war das Testergebnis der Abstrichuntersuchung nicht eindeutig pathologisch.

Im Operationspräparat von 166 Frauen wurde keine hochgradige Präkanzerose gefunden. Bei 134 dieser Frauen (80,7%) ergab der präoperative Abstrich ein entsprechendes Zytologieergebnis niedrigen Grades, 32 (19,3%) waren zuvor positiv getestet worden.

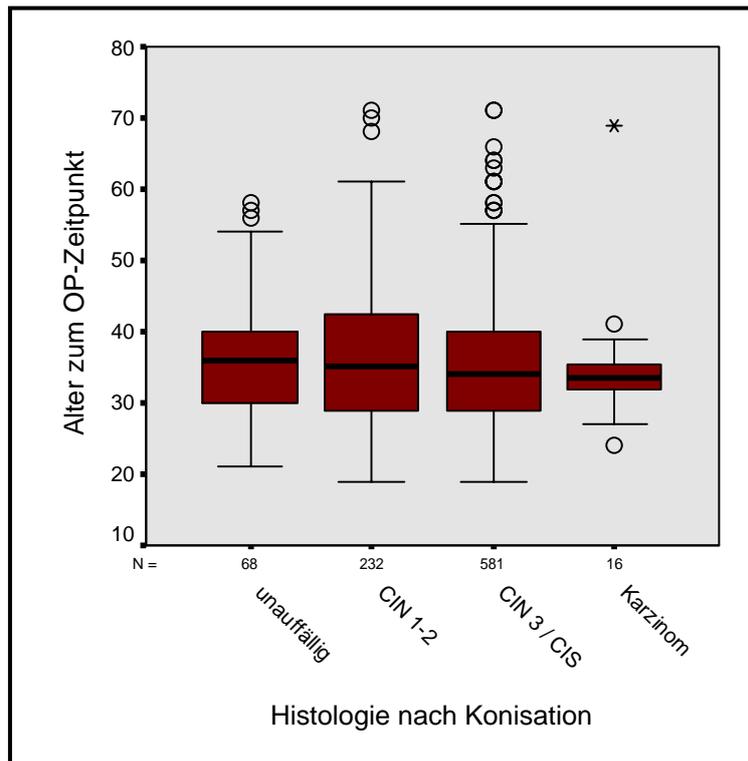
Bei 332 von 397 Frauen (91,9%) mit einem pathologischen präoperativen Zytologiebefund fand sich histologisch eine hochgradige Dysplasie, ein Carcinoma in situ oder ein invasives Karzinom. Bei 32 Frauen mit pathologischem Befund im Abstrich (8,1%) konnte keine Präkanzerose im Konus nachgewiesen werden.

Von allen 500 Frauen mit nicht eindeutig pathologischem Testergebnis sind 134 (26,8%) tatsächlich nicht an einer Dysplasie erkrankt, 366 Patientinnen (73,2%) wiesen trotz Zytologie niedrigen Grades eine Präkanzerose im Konisationspräparat auf.

Die Gegenüberstellung von präoperativen Zytologieergebnissen, eingeteilt in nicht eindeutig pathologische und pathologische Befunde, und den entsprechenden Histologiebefunden des Konisationspräparates, eingeteilt in niedriggradige (< CIN 2) und hochgradige Dysplasien (CIN 2+), ergab bei Betrachtung der einseitigen Fragestellung mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher, dass man von signifikanten Unterschieden ( $p=0,000$ ) der Häufigkeitsverteilungen ausgehen kann (Anhang 2).

### 5.2.5 Altersverteilung der Histologiebefunde nach Konisation

Der Altersmedian liegt bei der Patientengruppe mit unauffälliger Histologie bei 36 Jahren, bei der Gruppe mit geringer bis mäßiger Dysplasie (CIN 1-2) bei 35 Jahren. Bei den Patientinnen mit hochgradiger Dysplasie und Carcinoma in situ (CIN3 und CIS) liegt der Altersmedian bei 34 Jahren und bei den Frauen, die bei Konisation schon ein invasives Karzinom aufwiesen, bei 33, 5 Jahren (siehe Abbildung 9).



**Abb. 9:** Altersverteilung der Histologiebefunde nach Messerkonisation (n=897)

## **5.3 Zytologie- und Histologiebefunde bei R1-Resektion**

### **5.3.1 Resektionsstatus nach Konisation**

Wie in Abschnitt 5.1. beschrieben, sind 325 der 897 Messerkonisationen (36,2%) laut Angaben des Pathologen nicht im Gesunden erfolgt. 572 von 897 Operationspräparaten (63,8%) wiesen tumorfreie Schnittränder (R0) auf.

Der Altersmedian der Patientinnen, bei denen die Konisation nicht im Gesunden erfolgt ist, lag bei 34 Jahren, der Altersmedian der Patientinnen mit R0-Konisation bei 35 Jahren. Die jüngste Patientin mit R1, aber auch mit R0, war zum Zeitpunkt der Operation 19 Jahre alt, die älteste mit R1 war 66, mit R0 71 Jahre alt.

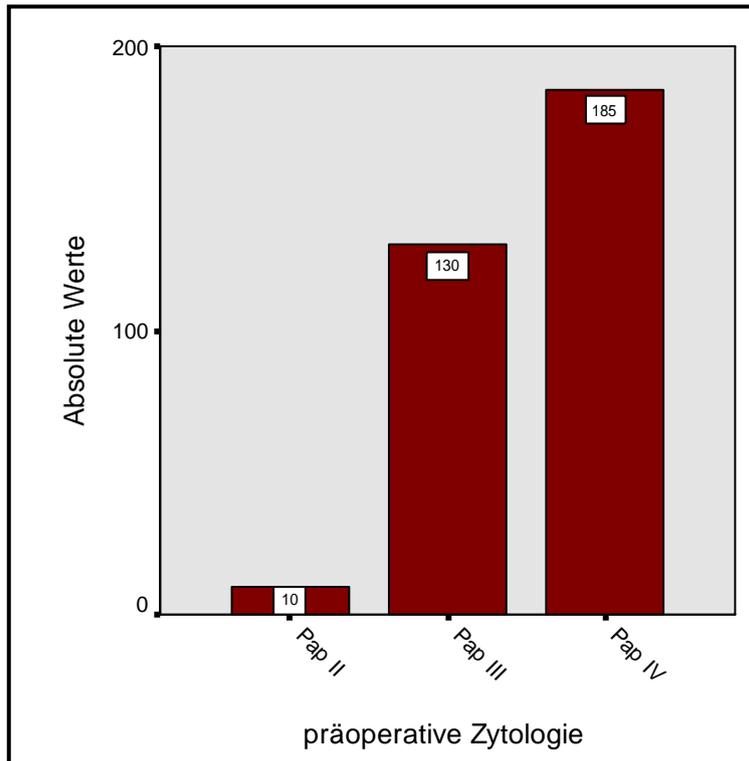
### **5.3.2 Präoperative Zytologiebefunde bei R1-Situation**

Die präoperative Zytologie zeigte unter Betrachtung der postoperativen R1-Situation (n=325) folgende Verteilung: In 185 Fällen (56,9%) lag ein Pap IV Abstrich, in 130 Fällen (40%) ein Pap III Abstrich und in 10 Fällen (3,1%) eine unauffällige Pap I-II Zytologie vor (siehe Abbildung 10). Die Häufigkeiten aller pathologischen und nicht eindeutig pathologischen Zytologiebefunde (ab Pap IIID und <Pap IIID, n=897) wurden hinsichtlich der Verteilung der R1-Situation in einer Kreuztabelle dargestellt. Mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher ließen sich signifikante Unterschiede ( $p=0,000$ ) der Häufigkeiten positiver Resektionsränder im Hinblick auf den Grad des präoperativen zytologischen Befunds finden (siehe Anhang 4).

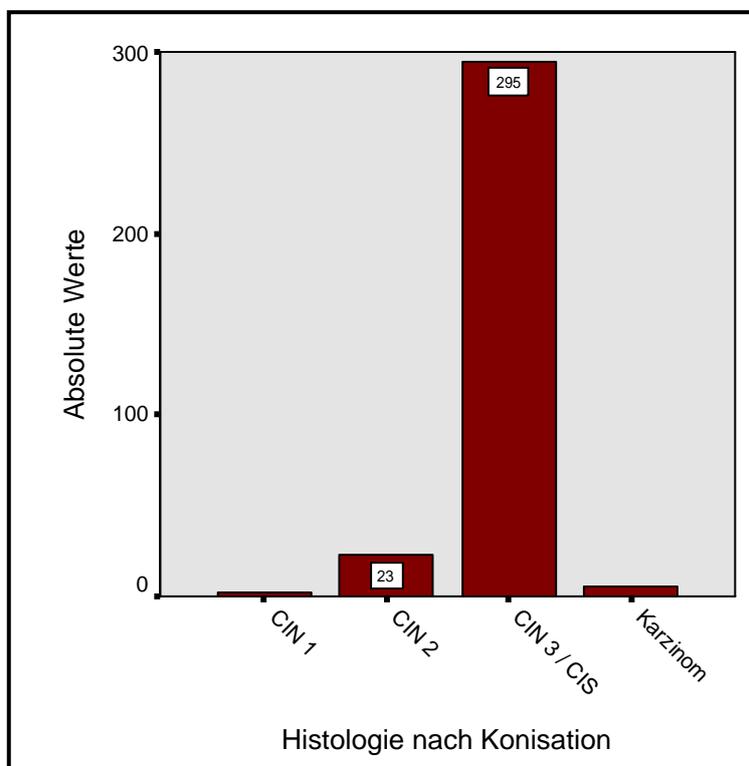
### **5.3.3 Postoperative Histologiebefunde bei R1-Situation**

Die Histologieergebnisse der R1-resezierten Konisationspräparate (n=325) verteilten sich wie folgt: 25 Präparate (7,7%) wiesen eine geringe bis mäßige Dysplasie (CIN 1-2) auf, bei 295 Präparaten (90,8%) fanden sich hochgradige Dysplasien oder Carcinoma in Situ (CIN 3, CIS). In 5 Fällen (1,5%) ergab die histologische Aufarbeitung ein invasives Karzinom (siehe Abbildung 11).

Die Häufigkeiten der Befunde des gesamten Studienkollektivs (n=897), eingeteilt in leichte (<CIN 2) und hochgradige Dysplasien (CIN 2+), wurden hinsichtlich der Verteilung der R1-Situation in einer Kreuztabelle dargestellt. Mit Hilfe des Exakten Test nach Fisher ließen sich signifikante Unterschiede ( $p=0,000$ ) der Häufigkeiten positiver Schnittränder im Hinblick auf den Grad des vorliegenden histologischen Befunds feststellen (siehe Anhang 5).



**Abb. 10:** Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor R1-Konisation (n=325)

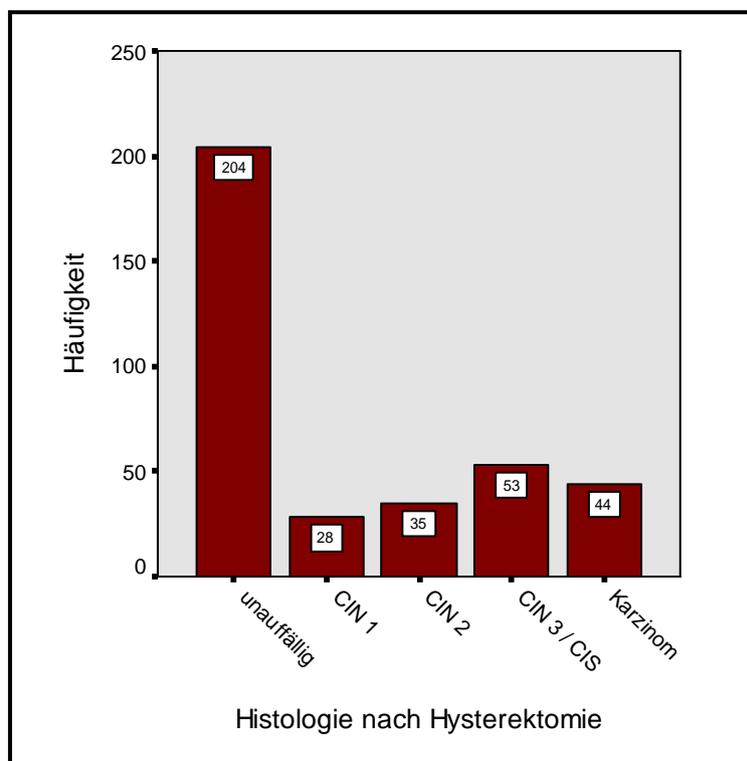


**Abb. 11:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach R1-Konisation (n=325)

## 5.4 Hysterektomie nach Messerkonisation

### 5.4.1 Histologische Befunde nach Hysterektomie

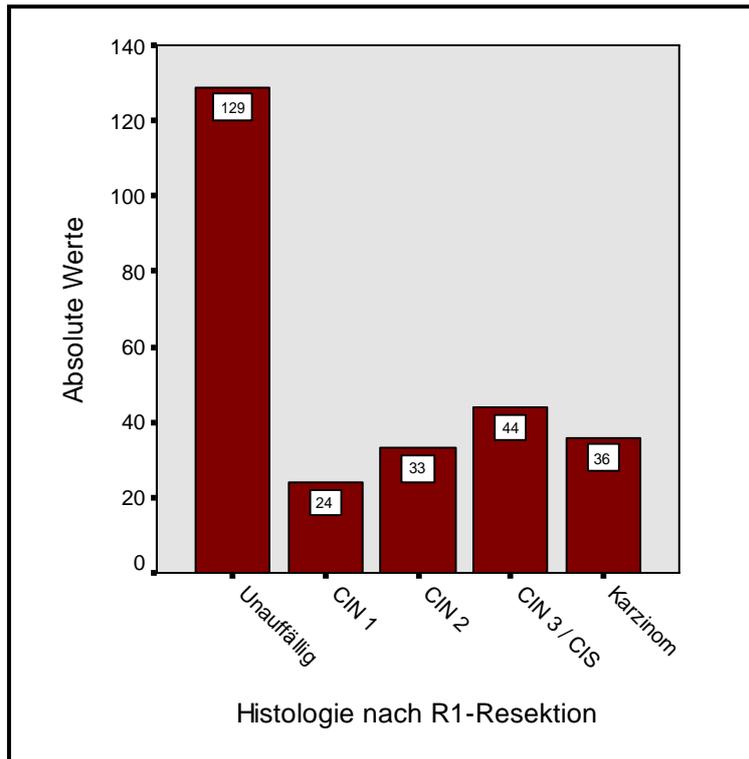
Im Anschluss an die Messerkonisation mit fraktionierter Abrasio wurde bei 364 Patientinnen (40,6%) eine Hysterektomie durchgeführt. Bei 266 von 364 Frauen (73,1%) erfolgte die Operation aufgrund dysplastischen Gewebes in den Schnitträndern des Konisationspräparates (R1). Bei 98 von 364 Patientinnen (26,9%) wurde die Gebärmutter aus anderen Gründen entfernt. Der Uterus wurde histopathologisch aufgearbeitet und somit die R1-Situation nach Konisation beurteilt. Es zeigten sich 204 der 364 untersuchten Präparate (56%) unauffällig hinsichtlich einer residualen zervikalen intraepithelialen Neoplasie bzw. eines invasiven Zervixkarzinoms. In 28 der 364 Präparate (7,7%) lag eine leichte, in 35 Fällen (9,6%) eine mäßige Dysplasie in den Schnitträndern vor. 53mal (14,6%) ergab das untersuchte Gewebe eine hochgradige Dysplasie oder ein Carcinoma in Situ (CIN 3, CIS). Ein invasives Plattenepithelkarzinom der Zervix wurde in 44 Fällen (12,1%) vorgefunden (siehe Abbildung 12).



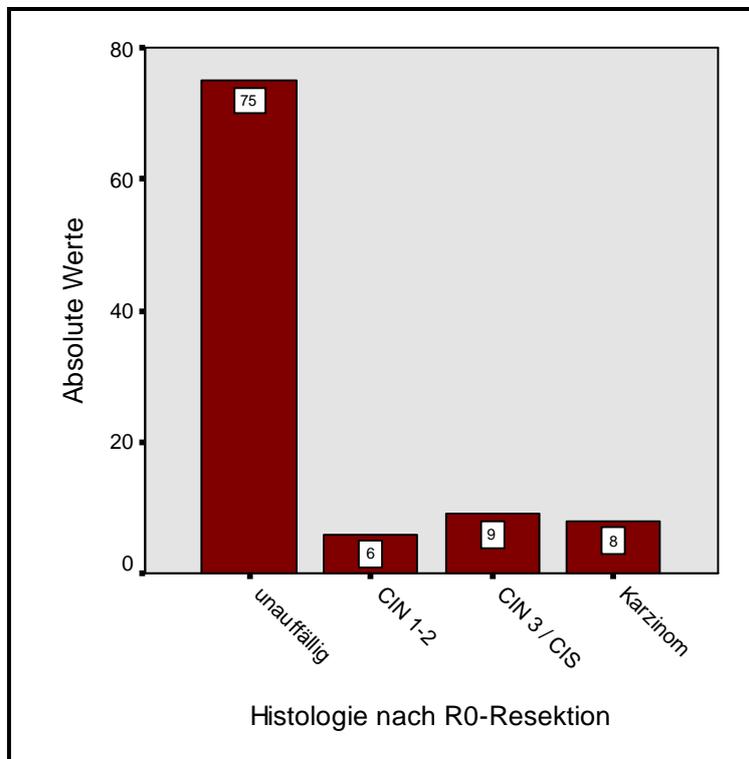
**Abb. 12:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie (n=364)

In 266 von 364 Fällen, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt wurde, lag im Konisationspräparat eine R1-Situation vor. Dies ließ sich in der Aufarbeitung von 129 der 266 Hysterektomiepräparaten (48,5%) nicht bestätigen (siehe Abbildung 13). 36mal (13,5%) fand sich jedoch ein invasives Karzinom, 44mal eine hochgradige Dysplasie bzw. ein Carcinoma in situ (16,5%) und in 57 Fällen (21,4%) eine leichte bis mittelgradige Dysplasie im untersuchten Material.

In 98 Fällen von 364 wurde die Gebärmutter aus anderen Gründen entfernt, das heißt, die präkanzeröse Läsion wurde zuvor durch die Konisation im Gesunden entfernt. Im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung bestätigte sich bei 75 der 98 Hysterektomiepräparate (76,5%) die zuvor diagnostizierte R0-Situation. In 6 Fällen (6,1%) fand sich trotz R0-Konisation eine leichte bis mäßige Dysplasie, in 17 Fällen (17,4%) eine schwere Dysplasie oder ein invasives Karzinom im Präparat nach Hysterektomie (siehe Abbildung 14).



**Abb. 13:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie aller Konisationen nicht im Gesunden (R1-Resektionen, n=266)



**Abb. 14:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie aller Konisationen im Gesunden (R0-Resektionen, n=98)

#### **5.4.2 Altersverteilung der Hysterektomiebefunde**

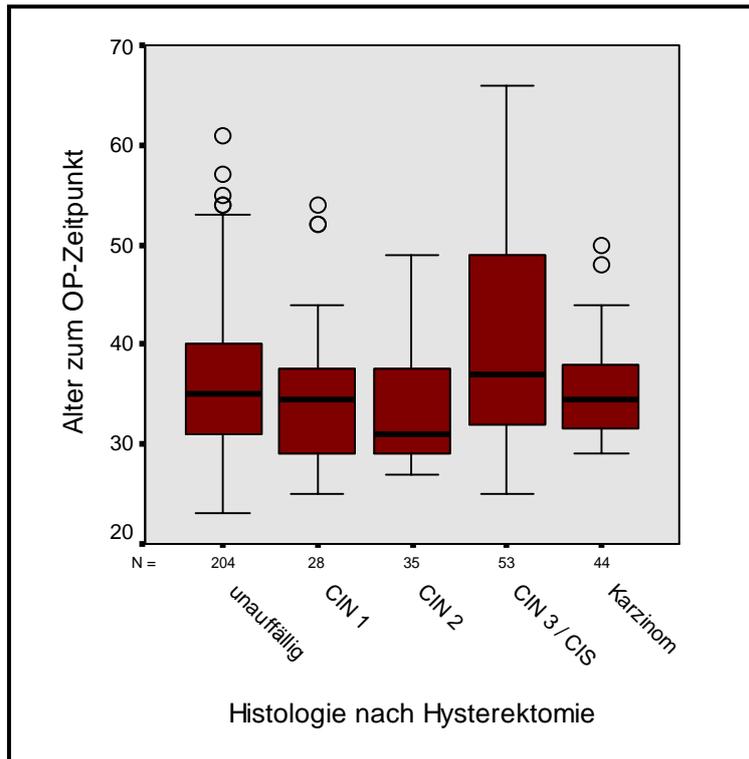
Der Altersmedian aller Patientinnen, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt worden ist, liegt bei 35 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 23 Jahre alt, die älteste 66.

Der Altersmedian liegt bei der Patientengruppe mit histologisch unauffälligen Präparaten bei 35 Jahren, bei den Gruppen mit geringer und mäßiger Dysplasie (CIN 1 und 2) bei 34,5 bzw. 31 Jahren. Bei den Patientinnen mit hochgradiger Dysplasie und Carcinoma in situ (CIN 3 und CIS) liegt der Altersmedian bei 37 Jahren. Die jüngste Frau der Patientengruppe, bei denen im Hysterektomiepräparat ein invasives Karzinom gefunden wurde, war zum Operationszeitpunkt 29 Jahre alt, die Älteste 50. Der Altersmedian in dieser Gruppe liegt bei 34,5 Jahren. (siehe Abbildung 15)

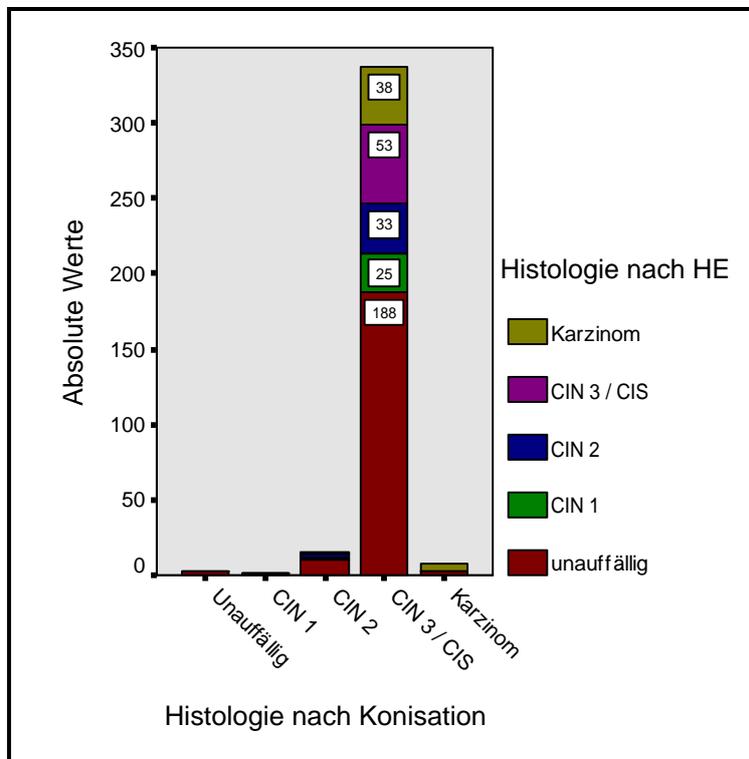
#### **5.4.3 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie unter Einbeziehung der präoperativen Histologiebefunde nach Messerkonisation**

Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Einteilungen der Konisationspräparate sowie der Hysterektomiepräparate wurde in einer Kreuztabelle veranschaulicht (siehe Anhang 3). Hierbei zeigte sich in 337 von insgesamt 364 Fällen (92,6%), dass im Konisationspräparat eine hochgradige Dysplasie bzw. ein Carcinoma in Situ (CIN 3, CIS) vorlag (siehe Abbildung 16). Die Histologie des Hysterektomiepräparates ergab in der entsprechenden Gruppe 188 von 337 (55,8%) hinsichtlich einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie unauffällige Präparate, 25 (7,4%) zeigten eine leichte, 33 (9,8%) eine mäßige Dysplasie. 53mal (15,7%) fand sich eine hochgradige Dysplasie bzw. ein Carcinoma in Situ und in 38 Fällen (11,3%) ein invasives Karzinom der Zervix. Die in 8 Fällen nach Konisation beschriebenen Karzinome ließen sich in 5 der Hysterektomiepräparate nachweisen.

Statistisch relevante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde ließen sich nicht ermitteln.



**Abb. 15:** Altersverteilung der Patientinnen entsprechend der Histologiebefunde nach Hysterektomie (n=364)



**Abb. 16:** Verteilung der Histologieergebnisse nach Hysterektomie (HE) entsprechend der Histologiebefunde nach Messerkonisation (n=364)

## 5.5 Häufigkeitsverteilungen der Befunde in Abhängigkeit vom Alter

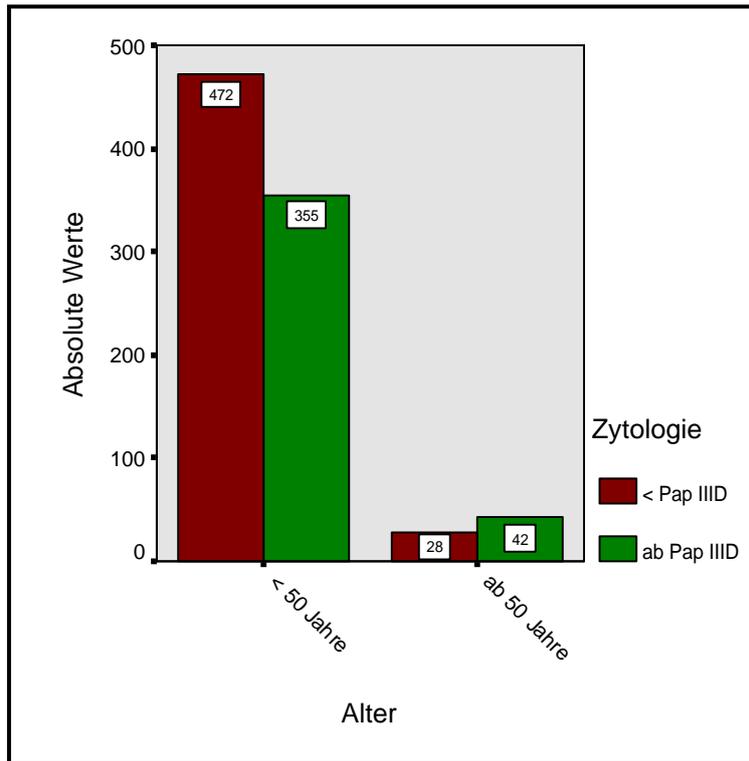
In den folgenden Auswertungen der Daten der 897 Messerkonisationen sind die Patientinnen nach ihrem Alter unterteilt:

- Altersgrenze bei 50 Jahren: Ausgehend vom durchschnittlichen Alter der Menopause finden sich in der ersten Gruppe 827 Patientinnen (92,2%) im Alter bis 49 Jahre, der zweiten Gruppe sind 70 Frauen (7,8%) zugeordnet, die älter als 50 Jahre sind.
- Altersgrenze bei 40 Jahren: Ausgehend davon, dass Frauen in Deutschland bei Geburt eines Kindes im Durchschnitt 30,1 Jahre alt sind (Statistisches Bundesamt 2006) und dass im Alter zwischen 40 und 50 Jahren die Familienplanung meist abgeschlossen ist, wird unter Annahme des realistischen reproduktiven Alters eine zweite Unterteilung vorgenommen. Zur ersten Gruppe zählen 639 Frauen (71,2%) im Alter bis 39 Jahre, der zweiten sind 258 Patientinnen (28,8%) zugeordnet, die älter als 40 Jahre sind.

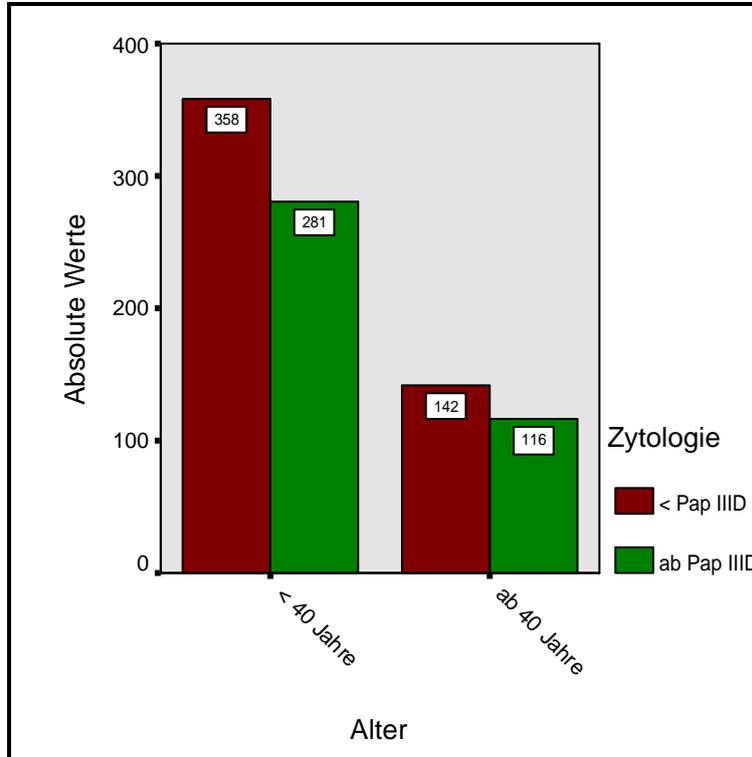
### 5.5.1 Verteilung der präoperativen Zytologiebefunde unter Berücksichtigung des Alters

*Altersgrenze bei 50 Jahren:* Die Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologieergebnisse, eingeteilt in nicht eindeutig pathologische (< Pap IIID) und pathologische (ab Pap IIID) Befunde, ist wie folgt verteilt: Es fanden sich 355 pathologische (42,9%) gegenüber 472 nicht eindeutig pathologischen Tests (57,1%) unter den Frauen im Alter bis 49 sowie 42 pathologische (60%) gegenüber 28 Befunden, die nicht sicher als pathologisch eingestuft werden konnten (40%) bei den Frauen über 50 Jahren (siehe Abbildung 17). Es wurden laut Exaktem Test nach Fisher signifikante Unterschiede ( $p=0,008$ ) der Häufigkeitsverteilung hochgradiger präoperativer Zytologieergebnisse in den jeweiligen Altersgruppen bei einer Altersgrenze von 50 Jahren nachgewiesen (siehe Anhang 6).

*Altersgrenze bei 40 Jahren:* Es fanden sich 281 pathologische (44%) gegenüber 358 nicht eindeutig pathologischen Tests (56%) unter den Frauen im Alter bis 39 sowie 116 pathologische (45%) gegenüber 142 Befunden (55%), die nicht sicher als pathologisch bewertet werden, bei den Frauen über 40 Jahren (siehe Abbildung 18). Es fanden sich laut Exaktem Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,824$ ) der Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologieergebnisse in den jeweiligen Altersgruppen bei einer Altersgrenze von 40 Jahren (siehe Anhang 6).



**Abb. 17:** Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Konisation entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897, < 50 Jahre n=827, ab 50 Jahre n=70)



**Abb. 18:** Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Konisation entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897, < 40 Jahre n=639, ab 40 Jahre n=258)

Für beide Altersgrenzen wurden jeweils die Zahlen für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert errechnet (Anhang 7). Diese stellen sich folgendermaßen dar:

**Tabelle 9:** Statistischen Maßzahlen

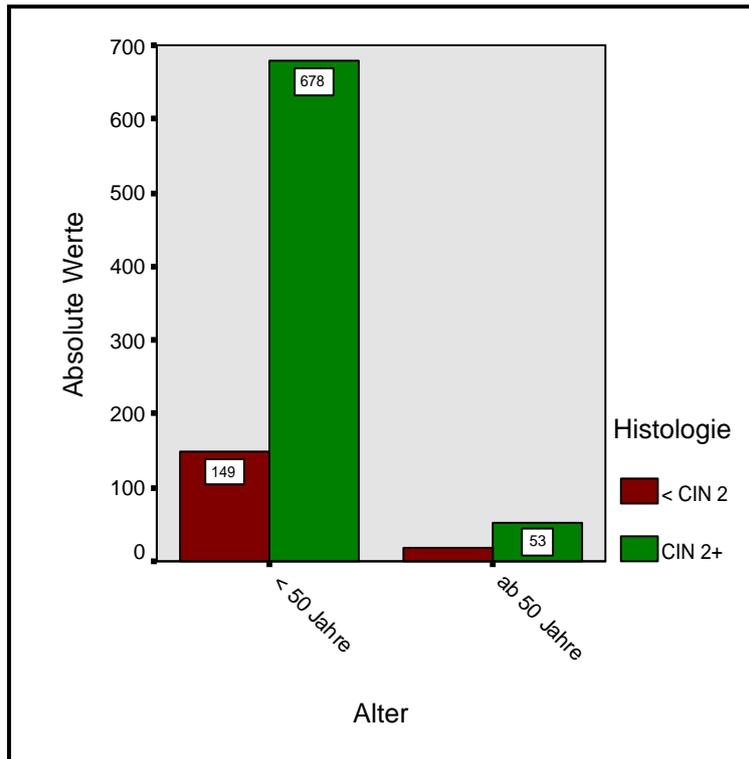
	< 50 Jahre	ab 50 Jahre	< 40 Jahre	ab 40 Jahre
<b>Sensitivität</b>	48,5%	67,9%	48,9%	52,8%
<b>Spezifität</b>	82,6%	64,7%	81,6%	79,4%
<b>Positiver Prädiktiver Wert</b>	92,7%	85,7%	93,2%	88,8%
<b>Negativer Prädiktiver Wert</b>	26,1%	39,3%	23,5%	35,2%

Vergleich beider Kollektive entsprechend der jeweiligen Altersgrenze (<50 Jahre, n=827; ab 50 Jahre n=70; <40 Jahre n=639, ab 40 Jahre n=258) hinsichtlich der Güte der präoperativen zytologischen Abstrichuntersuchung zur Identifikation der Frauen mit CIN 2+

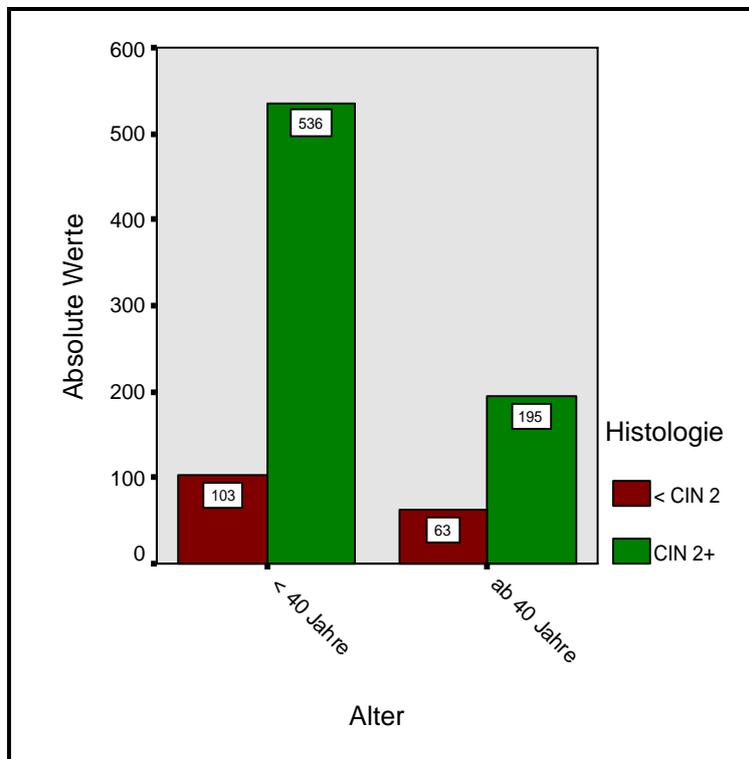
### 5.5.2 Verteilung der postoperativen Histologiebefunde unter Berücksichtigung des Alters

*Altersgrenze bei 50 Jahren:* Bei der Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Konisation, eingeteilt in Präkanzerosen (CIN 2+) und niedriggradigen Dysplasien (< CIN 2), ließen sich mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,201$ ) im Hinblick auf das Alter der Patientinnen finden (siehe Anhang 8). Die Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten im jüngeren Kollektiv mit 678 hochgradigen Präkanzerosen im Operationspräparat (82%) und 149 Läsionen niedrigen Grades (18%). In der Gruppe der Patientinnen ab 50 Jahre fanden sich 53 (75,7%) mit hochgradigen (CIN 2+) und 17 (24,3) mit leichten bis mäßigen (< CIN 2) Dysplasien des Zervixgewebes.

*Altersgrenze bei 40 Jahren:* Laut Exaktem Test nach Fisher ließen sich bei einseitiger Fragestellung Unterschiede ( $p=0,002$ ) der Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde hinsichtlich des Alters der Patientinnen nachweisen (siehe Anhang 8). Die Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten im jüngeren Kollektiv mit 536 hochgradigen Präkanzerosen im Operationspräparat (83,9%) und 103 Läsionen niedrigen Grades (16,1%). In der Gruppe der Patientinnen ab 40 Jahre fanden sich 195 (75,6%) mit hochgradigen (CIN 2+) und 63 (24,4%) mit leichten bis mäßigen (< CIN 2) Dysplasien des Zervixgewebes.



**Abb. 19:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897, < 50 Jahre n=827, ab 50 Jahre n=70)

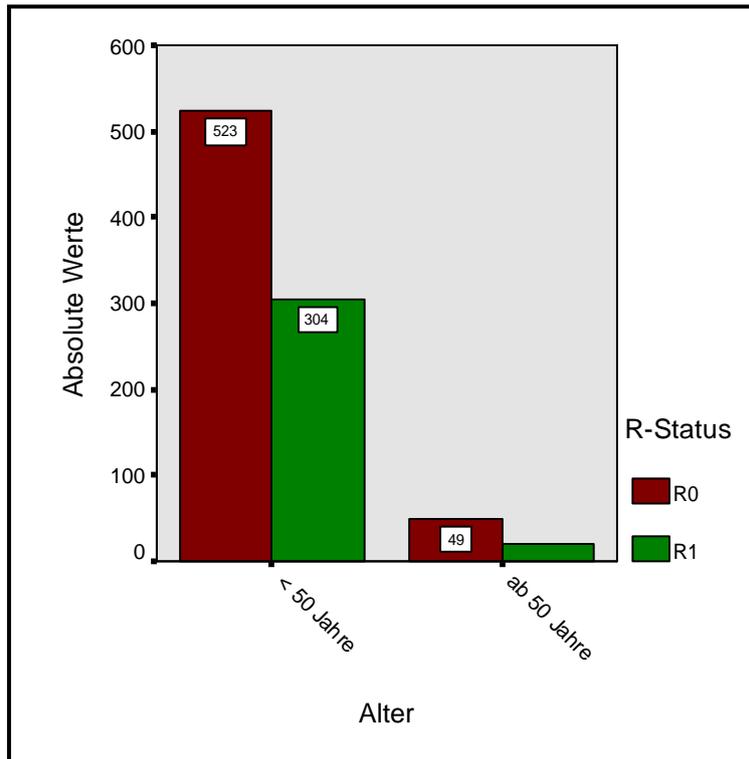


**Abb. 20:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897, < 40 Jahre n=639, ab 40 Jahre n=258)

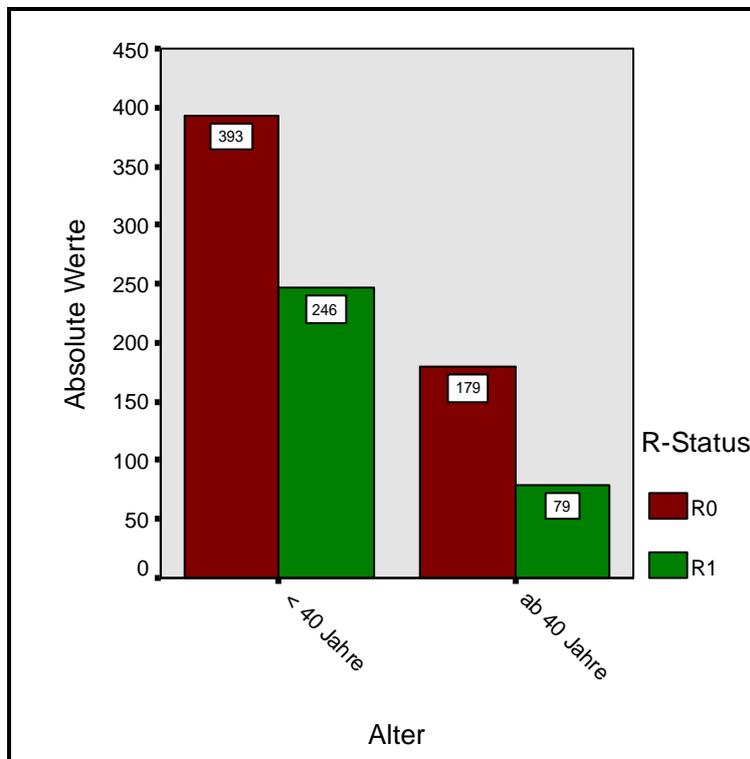
### **5.5.3 Verteilung des Resektionsstatus unter Berücksichtigung des Alters**

*Altersgrenze bei 50 Jahren:* Die Häufigkeitsverteilung der R1-Resektionen in Abhängigkeit vom Alter verhält sich wie folgt: Im jüngeren Kollektiv ergab die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates in 523 Fällen (63,2%) den Status R0, in 304 Fällen (36,8%) eine R1-Situation. Im älteren Kollektiv fanden sich bei 49 Präparaten (70%) tumorfreie Schnittränder, in 21 Fällen (30%) war das nicht der Fall (siehe Abbildung 21). Signifikante Unterschiede des Auftretens von R1-Konisationen im Hinblick auf das Alter der Patientinnen ließen sich laut Exaktem Test nach Fisher ( $p=0,301$ ) nicht nachweisen (siehe Anhang 9).

*Altersgrenze bei 40 Jahren:* In der Gruppe der Patientinnen bis 39 Jahre ergab die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates in 393 Fällen (61,5%) den Status R0, in 246 Fällen (38,5%) eine R1-Situation. Im Kollektiv der Patientinnen ab 50 Jahre fanden sich bei 179 Präparaten (69,4%) tumorfreie Schnittränder, in 79 Fällen (30,6%) lag eine R1-Situation vor (siehe Abbildung 22). Laut Exaktem Test nach Fisher fanden sich bei einseitiger Fragestellung Unterschiede ( $p=0,015$ ) der Häufigkeitsverteilung von R1-Konisationen im Hinblick des Alters der Patientinnen (siehe Anhang 9).



**Abb. 21:** Häufigkeitsverteilungen der R1-Konisationen entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897, < 50 Jahre n=827, ab 50 Jahre n=70)

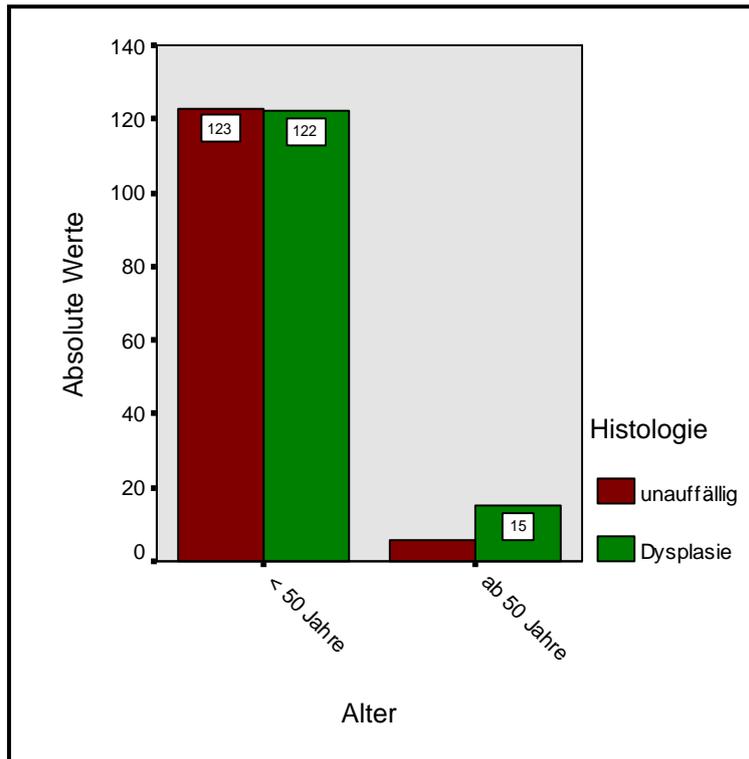


**Abb. 22:** Häufigkeitsverteilungen der R1-Konisationen bei entsprechend dem Alter; Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897, < 40 Jahre n=639, ab 40 Jahre n=258)

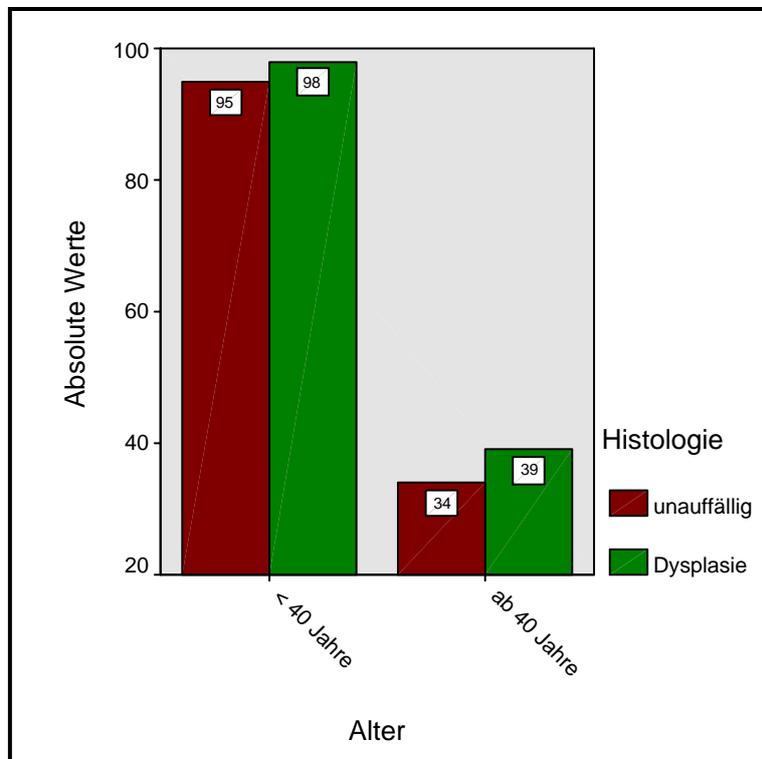
#### **5.5.4 Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie, unter Berücksichtigung des Alters, bei vorliegender R1 Situation**

*Altersgrenze bei 50 Jahren:* Betrachtet man die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen, die im Anschluss an die Hysterektomie von Patientinnen mit R1-Konisationen durchgeführt wurden, stellt sich folgende Verteilung dar: Im Kollektiv der 245 jüngeren Frauen (<50 Jahre) ließ sich in 49,8% (n=122) ein residualer Tumor im Präparat nachweisen. In 50,2% der Fälle (n=123) konnte eine R1-Konisation jedoch nicht bestätigt werden, es ließen sich keine Veränderungen im Sinne einer zervikalen Dysplasie im Gewebe nachweisen. In der Gruppe der 21 älteren Frauen ließ sich in 71,4% der Fälle (n=15) die Aussage des Pathologen hinsichtlich einer Konisation nicht im Gesunden (R1-Resektion) bestätigen, 28,6% der Präparate (n=6) zeigten sich unauffällig. Laut Exaktem Test nach Fisher fanden sich bei einseitiger Fragestellung Unterschiede ( $p=0,045$ ) in der Häufigkeitsverteilung bestätigter R1-Situationen nach Konisation im Hinblick auf das Alter der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 50 Jahren (siehe Abbildung 23, Anhang 11).

*Altersgrenze bei 40 Jahren:* Bei 193 Patientinnen im reproduktiven Alter (<40 Jahre), bei denen eine Messerkonisation nicht im Gesunden durchgeführt wurde, lagen in 95 Operationspräparaten nach Hysterektomie (49,2%) keine Dysplasien vor. Somit ließ sich in 49,2% die R1-Resektion nach Messerkonisation durch die Hysterektomie nicht bestätigen. In 98 von 192 Fällen (50,8%) wies das Präparat eine dysplastische Veränderung des Gewebes auf. Bei der Patientengruppe ab 40 Jahren wurde in 73 Fällen eine Hysterektomie nach R1-Konisation durchgeführt. In 34 von 73 Fällen (46,6%) fand sich in dieser Altersgruppe keine dysplastische Auffälligkeit im Sinne einer Präkanzerose im Gewebe der Zervix. In 39 Fällen (53,4%) ließ sich eine R1-Konisation durch Hysterektomie bestätigen, es fanden sich Anteile zervikaler Präkanzerosen im Operationspräparat. Laut Exaktem Test nach Fisher fanden sich bei einseitiger Fragestellung keine Unterschiede ( $p=0,402$ ) in der Häufigkeitsverteilung bei bestätigter R1-Situationen nach Konisation im Hinblick auf das Alter der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 40 Jahren (siehe Abbildung 24, Anhang 11).



**Abb. 23:** Häufigkeitsverteilung der Histologie nach Hysterektomie aller R1-Konisationen entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren (n=266, <50 n=245, ab 50 n=21)



**Abb. 24:** Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie aller R1-Konisationen entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren (n=266, <40 Jahre n=193, ab 40 Jahre n=73)

## 6 Diskussion

### 6.1 Resektionsstatus im Vergleich

- In welchem Maß erfolgte keine vollständige Exzision (R1-Resektion) des präkanzerös veränderten Gewebes durch Messerkonisation im Vergleich zur entsprechenden Rate der non in sano Resektion durch Schlingenkonisation?

Im vorliegenden Vergleich „Messerkonisation versus Schlingenkonisation“ hinsichtlich des Resektionsstatus zeigen sich deutliche Unterschiede in den Ergebnissen. Die in Jena durchgeführten Schlingenkonisationen stehen mit einer R1-Rate von 11,8% (73 Präparate von n=690) der R1-Rate des Cottbuser Kollektivs der Messerkonisationen mit 36,2% (325 Präparate von n=897) gegenüber.

Im Folgenden sind die möglichen Gründe für den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Unterschied der R1-Raten angeführt und diskutiert:

Die Schlingenkonisation wird leitliniengerecht unter permanenter kolposkopischer Sicht des mit Jod markierten (Schiller-Probe) dysplastisch veränderten Gewebes durchgeführt. Der Operateur hat demnach die Möglichkeit die Ausdehnung der Läsion durch eine 3,5 bis 15fache Vergrößerung sehr genau einzuschätzen und die Schlinge unter diesen Bedingungen exakt außerhalb des suspekten Areals, im jodnegativen bzw. jodgelben Bereich, anzusetzen. Somit wird die Wahrscheinlichkeit, die Resektion nicht im Gesunden durchzuführen, reduziert. Da das Resektat im Zuge der Schlingenkonisation signifikant kleiner und vor allem flacher ausfällt als der Konus bei einer Messerkonisation (Tseng et al. 2006, Takac and Gorisek 1999, Huang and Hwang 1999), besteht die Gefahr, endozervikal betonte Läsionen nicht vollständig zu entfernen. Aus diesem Grund empfiehlt eine Arbeit von Hillemanns et al. aus dem Jahr 2000, den anschließenden Gebrauch einer „Zervix-Loop“, um auch diese Areale zu erreichen und die Rate an endozervikalen R1-Resektionen zu reduzieren.

Die Konisation mit dem Messer wird typischerweise mit bloßem Auge und mit Hilfe der Schiller-Jodprobe durchgeführt. Hierbei besteht die Gefahr, dass der Operateur auffällige Läsionen im Randbereich sowie Satelliten übersieht und demnach nicht im Gesunden entfernt. Im Rahmen dieser Operation kommt es zudem häufiger zu Blutungen, als es bei der Schlingenkonisation der Fall ist (Hillemanns et al. 2000, Mathevet et al. 1994). Dabei ist die Sicht behindert und die exakte Resektion der suspekten Areale erschwert. Ein wichtiger Aspekt ist demnach die Erfahrung des

Operateurs: So wurden die Messerkonisationen in Cottbus hauptsächlich von Berufsanfängern unter Anleitung durchgeführt, wohingegen in Jena die Schlingenkonisationen ausschließlich durch Spezialisten der Dysplasie-Sprechstunde erfolgten. Dies wäre als eine Erklärung der unterschiedlichen R1-Raten anzusehen.

Weitere Gründe für das im Rahmen der Studie erzielte Ergebnis bezüglich der Aussage des Pathologen zum Resektionsrand liegen möglicherweise in der Beschaffenheit der Präparate sowie der histopathologischen Aufarbeitung des Operationsmaterials. Auch in dieser Hinsicht unterscheiden sich beide Operationstechniken in folgenden Punkten:

Die Ränder des Präparates nach Messerkonisation sind nicht koaguliert. Das Material wird im Ganzen segmental in der so genannten Tortenschnitttechnik oder sagittal aufgearbeitet und die diagnostizierten Veränderungen, ausgehend von der mit Faden markierten vorderen Muttermundslippe bei 12 Uhr, im Uhrzeigersinn angegeben. Das Präparat der Schlingenkonisation ist, wie oben bereits erwähnt, kleiner, flacher und besteht im Idealfall aus mindestens zwei Anteilen. Aufgrund dessen und durch mögliche Retentionszysten im Präparat (Ovula Nabothi) kann die Zuordnung und Beurteilung der Stufenschnitte erschwert sein (Tseng et al. 2006). Bei der Konisation durch die elektrische Schlinge, mit entsprechend thermaler Wirkung an den Resektionsrändern, entstehen in manchen Fällen Artefakte wie beispielsweise Schrumpfung und Karbonisierung des Gewebes, sodass eine Beurteilung vorliegender präkanzeröser Anteile im Schnitttrand nicht mehr sicher möglich ist (Huang and Hwang 1999, Simmons et al. 1998, Mathevet et al. 1994). Eine Studie von Hillemanns et al. aus dem Jahr 2000 bezeichnet diese thermalen Effekte jedoch als eher unbedeutend für die histologische Einschätzung.

Wenn das suspekte Areal nicht eindeutig mit sicherem Abstand zum Rand erkennbar ist, beschreibt der Pathologe die Präparate nach Schlingenkonisation aufgrund koagulierter Schnittflächen und der entsprechend erschwerten histopathologischen Beurteilbarkeit sicherheitshalber als fraglich im Gesunden (Rx) oder nicht im Gesunden (R1) reseziert. In der vorliegenden Arbeit wurde in der Studiengruppe Jena die Hälfte aller Konisationen, die nicht im Gesunden erfolgten (49,3%), als fraglich im Gesunden (Rx) beschrieben. Dem gegenüber steht die, durch die Größe des Operationsmaterials und die nicht karbonisierten Schnittträgern mögliche,

exaktere Auswertung des Messerkonisations und dessen Rändern. In der Studiengruppe Cottbus wurden entsprechend nur 16,6% aller R1-Resektionen als Rx verzeichnet. Das heißt, der Anteil der Konisationen, der nur aus Sicherheitsgründen, um kein Residuum zu übersehen, nicht als R0-Resektion beschrieben wurde, ist bei den Schlingenkonisationen deutlich höher als bei den Messerkonisationen. Somit sind, im Vergleich zu den Messerkonisationen, insgesamt höhere R1-Raten bei Schlingenkonisationen zu erwarten.

20-30% aller Konisationen erfolgen nicht im Gesunden (Hillemanns et al. 2004, Riethdorf et al. 1999). Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse verschiedener Studien aus den Jahren 1999 bis 2007, welche ebenfalls den Resektionsstatus nach Messer- und Schlingenkonisation untersucht haben. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit handelt es sich dabei meist um kleinere Patientenkollektive, die Studie von Murta et al. aus dem Jahr 2004 schließt nur Konisationen hochgradiger zervikaler Dysplasien ein (CIN2+), und zwei Studien untersuchten lediglich eine Operationsmethode bezüglich dieser Fragestellung.

**Tabelle 10:** R1-Raten bei Messerkonisation und Schlingenkonisation

Messerkonisation	Schlingenkonisation	
9% (n=120)	18% (n=120)	Takac and Gorisek 1999
19% (n=100)	20% (n=50)	Hillemanns et al. 2000
7% (n=100)	14% (n=100)	Brun et al. 2002
35,9% (n=245)	52% (n=102)	Murta et al. 2004
9,5% (n=823)		Zivadinovic et al. 2007
	16,8% (n=528)	Kjellberg and Tavelin 2007
36,2% (n=897)	11,8% (n=619)	Eigene Daten

Die Arbeiten von Brun et al. aus dem Jahr 2002 und Hillemanns et al. aus dem Jahr 2000 stellten keinen signifikanten Unterschied beider Operationstechniken bezüglich eines positiven Resektionsrandes fest. Auffällig ist, dass die R1-Rate der Schlingenkonisationen in allen Fällen höher als die der Messerkonisationen ist, was in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall ist. Dies stützt die oben genannte Annahme,

dass der Anteil der Resektion, die nicht sicher im Gesunden erkannt werden, zur entsprechend höheren Rate bei Schlingenkonisationen beiträgt.

Die Raten der Messerkonisationen sind in den zum Vergleich herangezogenen Studien deutlich niedriger und die der Schlingenkonisationen in allen Fällen höher als die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Zahlen. Möglicherweise liegt dieser Unterschied darin begründet, dass es sich in den gefundenen Studien jeweils um Erwartungswerte kleinerer Stichproben handelt. Die Werte der Schlingenkonisationen sind, abgesehen von der Studie von Murta et al. aus dem Jahr 2004, in allen Arbeiten vergleichbar. In dieser Studie, in der die R1-Raten, mit 35,9% bei Messer- gegenüber 52% bei Schlingenkonisationen, um einiges höher sind als in der vorliegenden Arbeit, wurden nur hochgradige Dysplasien (CIN 2+) in den Vergleich eingeschlossen. Auch in der Cottbuser Studie mit 897 Messerkonisationen, mit einer hohen R1-Rate von 36,2%, fanden sich hauptsächlich hochgradige Präkanzerosen in den Präparaten (CIN 2+), welche als R1 klassifiziert wurden. Hier spielt ein möglicher Einfluss des Dysplasiegrades auf die R1-Wahrscheinlichkeit eine Rolle (siehe Abschnitt 6.3.).

Im Zuge der Literaturrecherche fanden sich zahlreiche Studien, die sich mit dem Vergleich beider Operationstechniken auseinandergesetzt haben (siehe Tabelle 11). Im Folgenden werden die Vor- und Nachteile beider Methoden sowie die Bewertungen und Empfehlungen der einzelnen Autoren vorgestellt und ausgewertet: Zwei Studien stellen beide Techniken als gleichermaßen effektiv bezüglich der Diagnostik und Therapie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien heraus (Park et al. 2007, Takac and Gorisek 1999). Die Arbeiten von Kyrgiou et al. 2006 und Mathevet et al. 2003 betonen vor allem den fehlenden Unterschied im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate. Das Risiko für Frühgeburten, ein niedriges Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Rate an Kaiserschnitten nimmt im Zuge beider Techniken zu, es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im geburtshilflichen Ergebnis (Kyrgiou et al. 2006). Laut einer Arbeit von Hillemanns aus dem Jahr 2008 steigt allerdings in Abhängigkeit der Größe des Konus das Risiko für Frühgeburtslichkeit und zervikale Stenosen an.

**Tabelle 11:** Messerkonisation oder Schlingenkonisation?

Schlingenkonisation	Messerkonisation	
+		Luesley et al. 1990
+		Oyesanya et al. 1993
+		Giardi et al. 1994
+		Simmons et al. 1998
+		Huang and Hwang 1999
(+)	(+)	Takac and Gorisek 1999
+		Hillemanns et al 2000
+		Brun et al. 2003
(+)	(+)	Mathevet et al. 2003
(+)	(+)	Zlatkov et al. 2003
	+	Murta et al. 2004
	+	Tseng et al. 2006
(+)	(+)	Park et al. 2007
+		Kalliala et al. 2007
Empfehlungen verschiedener Studien aus den Jahren 1990 bis 2007, bezüglich der Wahl der Operationsmethode zur Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie		

Aufgrund der offenkundigen Vorteile der Konisation durch die elektrische Schlinge sprechen sich die meisten Autoren für eine Wahl dieser Methode zur Therapie der zervikalen Präkanzerosen aus:

Es handelt sich hierbei um einen sicheren, kosteneffektiven therapeutischen Eingriff mit einer geringen perioperativen Komplikationsrate bei nur geringem Gewebsverlust. Auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ist bei der Schlingenkonisation kürzer. (Hillemanns et al. 2000) Die technische Handhabung dieser Verfahrensweise ist einfach, die Operationszeit kurz und die Durchführung ist auch ambulant möglich (Mathevet et al. 1994). Allerdings besteht aufgrund der unkomplizierten Art des Eingriffes eine niedrigere Compliance bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen. Diese Behandlungsmethode wird von den Patientinnen zum Teil weniger ernst genommen als eine Messerkonisation (Greenspan et al. 2007). Obgleich keine Unterschiede der postoperativen Komplikationsrate beider

Methoden gefunden wurden und thermale Artefakte der Schrittränder im Einzelfall die histologische Begutachtung erschweren, sprechen sich Huang and Hwang im Jahr 1999 dennoch für die Schlingenkonisation aus und halten die Präparate für eine gründliche histologische Aussage über zervikale Dysplasien verwendbar. Laut Zlatkov et al. 2003 hat die Konisation mit der Schlinge Vorteile bei der Behandlung von Dysplasien niedrigen Grades mit sichtbarer Transformationszone, in allen anderen Fällen wird jedoch eine Messerkonisation empfohlen. Murta et al. 2004 empfehlen ebenfalls, bei tief endozervikal sitzenden Dysplasien weiterhin eine Messerkonisation durchzuführen. Auch stellte sich die konventionelle Methode als überlegen bezüglich der Behandlung eines mikroinvasiven Karzinom der Zervix heraus (Tseng et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Schlingenkonisation bis auf wenige Ausnahmen als eine sichere, effektive und unkomplizierte Alternative zur Messerkonisation empfohlen wird.

## 6.2 Zytologie- und Histologiebefunde der Messerkonisationen

### 6.2.1 Indikation der Konisation anhand des zytologischen Befunds

- Wie oft war, ausgehend vom Befund des zytologischen Abstrichs, die Indikation zur Durchführung einer Konisation gerechtfertigt? Wie häufig zeigte der hochgradige präoperative Zytologiebefund richtig eine hochgradige Dysplasie an?

In der Studiengruppe Cottbus wurde die Indikation zur Durchführung einer Messerkonisation anhand des präoperativen Abstriches sowie in Einzelfällen mit Hilfe des kolposkopischen Befunds der Portio gestellt. Zur Konisation eingewiesen wurden 42,9% der Patientinnen mit Pap IV sowie 50% mit rezidivierendem Pap III bzw. Pap IIID. Laut Empfehlungen der aktuellen Leitlinien ist, zur Diagnosesicherung und Ermittlung des Schweregrades der Dysplasie, zunächst mindestens eine Biopsie unter kolposkopischer Sicht am Punctum Maximum der suspekten Läsion zu entnehmen. Erst im Anschluss sollte eine mögliche Konisation unter therapeutischer Zielsetzung nach Abwägung der alternativen Möglichkeiten durchgeführt werden. In der vorliegenden Studiengruppe ist jedoch zur operativen Vorbereitung keine Biopsieentnahme erfolgt, die Konisation selbst wurde, neben einer therapeutischen Zielsetzung, als diagnostisches Mittel eingesetzt. Nun ist es interessant zu ermitteln, wie häufig die Histologie nach Konisation den zytologischen Verdacht bestätigte und somit der suspekte zytologische Befund eine tatsächliche Indikation zur Konisation darstellte:

Nach histologischer Aufarbeitung des Operationsmaterials nach Konisation zeigte im Großteil der Präparate (n=581, 64,8%) eine hochgradige Dysplasie bzw. ein Carcinoma in situ. Dennoch fanden sich in 7,6% der Fälle keine Veränderungen im Sinne einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie; eine Konisation war demnach im Falle dieser 68 Patientinnen unnötig. Betrachtet man die hohen Regressionsraten für leichte bis mäßige Dysplasien, so stellt sich die Frage, ob bei den 232 Frauen (25,8%), bei denen die Stadien CIN 1-2 im Operationspräparat gefunden wurden, ebenfalls eine überflüssige Konisation durchgeführt wurde. Ausgehend von einer spontanen Regressionsrate einer CIN 1 Läsion von 60% und einer entsprechenden Rate von 40% bei CIN 2 (Hillemanns et al. 2004), wäre ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen zytologischen Kontrollen in vielen dieser Fälle ausreichend gewesen. Insgesamt sind demnach 300 der 897 Konisationen (33,4%) ungerechtfertigt durchgeführt worden.

Wie oben bereits erwähnt, ist die Indikation zur Konisation ausschließlich anhand der präoperativen Zytologie und ohne histologische Sicherung erfolgt. Im untersuchten Cottbuser Kollektiv zeigt zwar ein suspekter zytologischer Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit eine hochgradige Dysplasie im Präparat an ( $p=0,000$ ); die präoperativen Zytologiefunde allein lassen jedoch auf den ersten Blick keinen Rückschluss auf das postoperative Histologieergebnis zu. So fanden sich beispielsweise im Patientenkollektiv mit einer postoperativ ermittelten leichten bis mäßigen Dysplasie im Präparat (CIN 1-2,  $n=232$ ), sowohl Zytologien mit Pap IV (15,9%,  $n=37$ ) als auch unauffällige Abstriche (8,2%,  $n=19$ ). Im Vorfeld der Operation wiesen 176 Patientinnen (75,9%) einen Pap III auf.

Ausgehend von der entsprechenden Regressionsrate derartiger CIN-Läsionen lässt sich allein durch die Zytologie keine Entscheidung fällen, ob ein abwartendes Vorgehen oder eine Konisation indiziert ist. Liegt im Vorfeld eine bioptisch gewonnene histologische Diagnose vor, wäre es möglich, die Entscheidung für oder gegen den operativen Eingriff auch von anderen Aspekte, wie zum Beispiel vom Alter der Frau oder einem möglichen Kinderwunsch, abhängig zu machen.

### **6.2.2 Sensitivität und Spezifität des zytologischen Tests**

- Welche Werte finden sich für Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen Vorhersagewerte der zytologischen Abstrichuntersuchung?

Im Folgenden wird die Güte des präoperativ durchgeführten zytologischen Abstriches zur Identifikation von Frauen mit einer hochgradigen Histologie im Konisat (CIN 2+) dargestellt. Es ließ sich ein Wert für die Sensitivität von 49,9% ermitteln. Das heißt in 49,9% ( $n=365$ ) aller Konisationen mit CIN 2+ war der zytologische Befund zuvor hochgradig verdächtig (ab Pap IIID). Allerdings wären in 50,1% der Fälle ( $n=366$ ) bei alleiniger Betrachtung der Zytologie ( $<$  Pap IIID) und ohne Durchführung der Konisation die hochgradigen Dysplasien übersehen worden. Der Wert für die Spezifität liegt in der vorliegenden Studie bei 80,7%. Das bedeutet, 80,7% der Frauen, die im histologischen Befund nach Konisation eine leichte Dysplasie bzw. einen unauffälligen Befund aufwiesen, hatten präoperativ ein entsprechend negatives zytologisches Testergebnis ( $<$  Pap IIID). Folglich ließ sich in den genannten Fällen tatsächlich vom negativen präoperativen zytologischen Testergebnis auf eine leichte Dysplasie bzw. einen unauffälligen Befund im Konisationspräparat schließen. Der positive Vorhersagewert der zytologischen Untersuchung lag bei 91,9%, demnach

wiesen 91,9% der Frauen (n=332) mit einem positiven zytologischen Abstrich (ab Pap IIID) eine entsprechend hochgradige Dysplasie (CIN 2+) in der postoperativen Histologie auf. In 8,1% der Fälle (n=32) fand sich trotz positiver Zytologie keine Präkanzerose im Präparat. Die Berechnung des negativen Vorhersagewertes des Pap-Tests ergab 26,8%, demzufolge waren 26,8% der Frauen (n=134) mit negativem Testergebnis (< Pap IIID) tatsächlich nicht durch eine hochgradige Dysplasie gefährdet, in 73,3% wäre die hochgradige Dysplasie jedoch ohne histologische Untersuchung des Gewebes unentdeckt geblieben.

**Tabelle 12:** Sensitivität und Spezifität des zytologischen Abstrichs

Sensitivität	Spezifität	Studiengröße	
29%		n=198	Schneider et al. 1996
51%	98%	59 Studien (M)	McCrary et al. 1999
30-87%	86-100%	12 Studien (M)	Nanda et al. 2000
94%		n=1701	Jensen et al. 2001
43,5%	98%	n=7908	Petry et al. 2003
53% (48,6–57,4%)	96,3% (94,2-97,4%)	n=60000 (M)	Cuzick et al. 2006
74,7%		n=528	Kjellberg and Tavelin 2007
49,9%	80,7%	n=897	Eigene Daten
Ergebnisse verschiedener Studien und Meta-Analysen (M), aus den Jahren 1996 bis 2007, hinsichtlich der Güte des zytologischen Abstrichs zur Identifikation von Patientinnen mit hochgradiger zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN 2+)			

Bei Betrachtung der in der Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse verschiedener Studien zur Sensitivität des Pap Tests finden sich sehr unterschiedliche Werte für die Güte der zytologischen Untersuchung zur Identifikation der Patientinnen mit hochgradiger zervikaler Dysplasie. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Zahlen sind gut vereinbar mit den Angaben der großen Meta-Analysen.

Der Wert für die Sensitivität von Einzelabstrichen ist mit 20%-50% sehr gering. Durch die jährliche Vorsorgeuntersuchung soll dem entgegengewirkt werden. Dies ist allerdings abhängig von der Compliance der Patientinnen, Jahr für Jahr am Screening teilzunehmen. Allein durch die Teilnahme an vier aufeinander folgenden Terminen erhöht sich die Sensitivität auf 93% (Petry et al. 2003). Allerdings nimmt

aufgrund häufiger Untersuchungen auch die Rate an falsch-positiven Befunden zu. Folglich werden im Zuge des Screenings viele Frauen ungerechtfertigt als gefährdet eingestuft und müssen sich weiteren diagnostischen Behandlungen unterziehen, ohne dass eine Krebsvorstufe vorliegt. Das geschätzte Risiko für eine Frau, die jedes Jahr einen zytologischen Abstrich erhält, mindestens einmal im Leben einen positiven Befund zu erhalten, liegt bei bis zu 80% (Becker 2003).

Auch der Grad der zervikalen intraepithelialen Neoplasie hat Einfluss auf die Sensitivität des zytologischen Tests. So liegt diese bei allen Stadien durchschnittlich bei 50%, ab einer mäßigen Dysplasie (CIN 2+) jedoch bei 50-70% (Siebert et al. 2006, Coste et al. 2003). Betrachtet man die histopathologischen Eigenschaften der zervikalen Präkanzerosen, so zeigt sich, dass bei einer leichten Dysplasie (CIN 1) lediglich das basale Drittel des Epithels eine gesteigerte Proliferation atypischer Zellen aufweist. Die oberen zwei Drittel des Epithels enthalten keine derartigen Veränderungen, die zellulären Atypien sind demnach für einen zytologischen Abstrich schlecht zu erreichen. Bei einer CIN 2 Läsion sind zwei Drittel, bei einem Carcinoma in situ ist das gesamte Epithel durch dysplastische Zellen ersetzt und somit im höheren Maße der Entnahme durch Watteträger, „Cytobrush“ bzw. Spatel zugänglich (Horn et al. 2007). Weitere Gründe für die hohe Falsch-Negativ-Rate der zytologischen Untersuchung sind Fehler bei der Abstrichentnahme, beim Ausstrich, bei der Fixierung sowie beim Auffinden und Bewerten suspekter Zellen (Hillemanns et al. 2004).

Studien, die sich mit Sensitivität und Spezifität von Screeninguntersuchungen beschäftigen, unterliegen einer deutlichen Ergebnisverzerrung der zu ermittelnden Werte durch einen work-up-bias. Das bedeutet, dass insbesondere bei positiven Testergebnissen verstärkt Nachuntersuchungen der Betroffenen durchgeführt werden. Bei diesen Patienten wird eine weiterführende Diagnostik eingeleitet und eine histologische Diagnose ermittelt, während die histologische Untersuchung bei Testnegativen unterbleibt. Liegt ein derartiger Fehler vor, so wird die Sensitivität des Tests eher überschätzt und die Spezifität unterschätzt. Dieser Fehler nimmt vor allem dann zu, wenn es sich um Hochrisiko-Populationen mit hoher Prävalenz handelt, so zum Beispiel bei Patientinnen einer Dysplasie-Sprechstunde (Siebert et al. 2003).

Viele Arbeiten vergleichen die Sensitivität des konventionellen Pap-Tests im Screening mit entsprechenden Angaben für die HPV Diagnostik. Die Sensitivität des HPV-Tests, CIN 2 oder höhergradige Läsionen zu erkennen, ist in allen

Altersgruppen höher als die der konventionellen Zytologie. Allerdings zeigte sich dies auf Kosten der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes: es kommt häufiger zu positiven HPV-Testergebnissen, als eine zervikale Neoplasie ausgebildet ist (Petry 2007, Cuzick et al. 2006, Ronco et al. 2006). Die Kombination von Zytologie und HPV-Test hat dem alleinigen DNA-Test gegenüber nochmals verbesserte Erkennungsraten gezeigt (Hillemanns 2008, Ronco et al. 2006). Annähernd einheitlich sprechen sich die Autoren für den Einsatz des HPV-Tests als Bestandteil des Screeningverfahrens aus (Petry 2007, Ronco et al. 2006, Schneider et al. 1998) Eine Arbeit von Hillemanns aus dem Jahr 2008 fasst die Diskussion zu diesem Thema in der Empfehlung zusammen, den HPV-Test als primäres diagnostisches Mittel einzusetzen und im Fall eines positiven Ergebnisses die differentialdiagnostische Abklärung mittels zytologischen Abstriches einzuleiten. Ist dieser ebenfalls auffällig, sollte eine gezielte Biopsieentnahme unter kolposkopischer Sicht angeschlossen werden, um eine histologische Diagnose zu erhalten.

### 6.3 Zytologie- und Histologiebefunde bei R1-Resektion

- Liegt ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des präoperativen Zytologiebefundes und dem Auftreten von non in sano Resektionen sowie der postoperativen Histologie der R1 Konisationen vor?

Im Zuge der Darstellung aller gesammelten Daten der Messerkonisationen fiel auf, dass die Patientinnen, bei denen die pathologischen Veränderungen der Zervix nicht im Gesunden (R1) entfernt wurden, in den meisten Fällen aufgrund eines hochgradig suspekten zytologischen Befunds zur Operation eingewiesen wurden. Im Kollektiv der R1-resezierten Präparate (n=325) lag in 56,9% (n=185) ein Pap IV, in 40% (n=130) ein Pap III im zytologischen Abstrich vor. Laut der statistischen Auswertung kann man von signifikanten Unterschieden ( $p=0,000$ ) der Häufigkeiten positiver Resektionsränder im Hinblick auf den Grad des vorliegenden zytologischen Befundes ausgehen. So wurden 48,1% der Präparate (n=191), die zuvor einen positiven Zytologiebefund (ab Pap IIID, n=397) aufwiesen, nicht im Gesunden konisiert. Im Kollektiv der Präparate mit präoperativ negativer Zytologie (< Pap IIID, n=500) wurden dagegen nur 26,8% (n=134) inkomplett reseziert. Somit liegt die Vermutung nahe, dass bei Patientinnen mit präoperativ hochgradigem zytologischem Abstrich (ab Pap IIID) mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Messerkonisation nicht im Gesunden (R1) erfolgt.

Bei Darstellung von Histologieergebnissen der R1 resezierten Präparate wurden in der vorliegenden Studie bei einseitiger Fragestellung deutliche Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen ( $p=0,000$ ) beobachtet. In 99,4% (323 von n=325) aller Konisationen, die nicht im Gesunden erfolgt sind, beschrieb der histologische Befund eine hochgradige Dysplasie (CIN 2+) im Präparat. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der postoperativen Histologiebefunde hinsichtlich ihres Resektionsstatus, so waren 44,2% (323 von n=897) aller hochgradigen Ergebnisse (CIN 2+) R1 reseziert. Lediglich 1,2% (2 von n=897) der leichten Dysplasien (< CIN 2) wurden nicht im Gesunden entfernt. Folglich ist bei hochgradigen Präkanzerosen der Zervix die Wahrscheinlichkeit, dass der Pathologe eine R1-Konisation diagnostiziert, erhöht.

## 6.4 Hysterektomie nach Messerkonisation

### 6.4.1 Nachweis der R1 - Konisation durch Hysterektomie

- Wie häufig bestätigte sich die R1-Situation nach Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates? Wie häufig war also die Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie als weiterführende Operation durch den R1-Status gerechtfertigt?

Bei 266 Patientinnen wurde die Gebärmutter aufgrund eines positiven Resektionsrandes (R1) entfernt. In 51,5% der untersuchten Hysterektomiepräparate (137 von n=266) fand sich wie erwartet dysplastisches Gewebe. In 129 der 266 untersuchten Operationspräparate nach Hysterektomie (48,5%) ließ sich jedoch kein Residualtumor nachweisen. Das heißt, in nahezu der Hälfte der Fälle bestätigte sich ein R1-Status nach Konisation nicht. Auch in anderen Arbeiten fanden sich in 57% Residuen im Hysterektomiepräparat nach R1-Konisation (Horn et al. 2007) bzw. bestätigte sich eine R1-Resektion in nur 50% der durchgeführten Hysterektomien (Riethdorf et al. 1999). Wie lässt sich diese Diskrepanz erklären?

In der vorliegenden Studie wurde die Hysterektomie jeweils innerhalb eines halben Jahres nach Konisation durchgeführt. Einerseits kann es in der Zeit zwischen Konisation und Hysterektomie, in der Regel jedoch nach mehr als 6 Monaten, zu einer Regression der residualen Dysplasie der Zervix gekommen sein. Andererseits ist das atypische Gewebe möglicherweise im Zuge der Wundkoagulation zur Blutstillung zerstört worden (Dobbs et al. 2000) bzw. im Rahmen reparativer oder entzündlicher Vorgänge nach Konisation zugrunde gegangen und somit im Hysterektomiepräparat nicht mehr nachzuweisen (Horn et al. 2007).

Falsch-positive R1-Befunde, die durch schnittbedingte Artefakte bei der Aufarbeitung des Operationsmaterials zustande gekommen sind, können ebenfalls Grund für die Diskrepanz zwischen positiven Resektaträndern und Hysterektomiepräparaten ohne pathologischen Befund sein.

Unter den genannten Umständen stellt sich die Frage, ob eine derart radikale Behandlung aufgrund einer vermuteten non in sano Resektion bei zervikalen Präkanzerosen angebracht ist. Ist alternativ ein kleinerer Eingriff, wie beispielsweise eine Rekonisation, oder gar ein konservatives Vorgehen denkbar?

Die meisten Autoren sind sich einig, dass ein positiver Resektionsrand als ein wichtiger prädiktiver Faktor für ein Rezidiv einer zervikalen Präkanzerose angesehen werden kann (Kjellberg and Tavelin 2007, Park et al. 2007, Kim et al. 2007, Maluf et

al. 2004). Dabei wird einerseits der Zusammenhang mit endozervikal positiven Rändern (Ramchandani et al. 2007, Lu et al. 2006), andererseits eine Relation mit R1-Resektionen im Bereich der Ektozervix (Natee et al. 2005) hervorgehoben. Sind beide Bereiche befallen, so ist die Rezidivwahrscheinlichkeit noch einmal erhöht (17-21% vs.52%) (Reich et al. 2002). Ein positiver Absetzungsrand ist häufiger bei hochgradigen Dysplasien (siehe Abschnitt 6.3), großen Läsionen und endozervikaler Lokalisation zu finden, demnach ist die Rezidivwahrscheinlichkeit ebenso abhängig vom Dysplasiegrad im Resektionsrand. So ist bei Läsionen niedrigen Grades in 0%-5%, bei höhergradigen Dysplasien in bis zu 20% der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen (Hillemanns et al. 2004).

Als Verfahrensweise wird übereinstimmend eine abwartende Strategie anstatt einer Rekonisation empfohlen. Dies ist vor allem bei jüngeren Patientinnen mit Kinderwunsch, unauffälligem Befund der endozervikalen Kürettage sowie vorliegenden Dysplasien niedrigen Grades angezeigt (Kim et al. 2007, Chávez Zamudio and Castro Laura 2005, Hillemanns et al. 2004, Reich et al. 2002, Brun et al. 2002). Eine Hysterektomie wird allein aufgrund einer R1-Konisation nicht empfohlen.

#### **6.4.2 Nachweis der R0 - Konisation durch Hysterektomie**

- Wie häufig konnte eine Konisation im Gesunden (R0-Resektion) in einer im Anschluss durchgeführten Hysterektomie bestätigt werden?

Bei 98 Patientinnen wurde die Hysterektomie aus anderen Gründen, beispielsweise bei Vorliegen eines Uterus myomatosus, vorgenommen, es lag nach Konisation eine R0-Situation vor. Es wurde demnach davon ausgegangen, dass sich kein Tumorrest im verbleibenden Zervixgewebe finden würde. Diese Vermutung bestätigte sich bei 76,5% der untersuchten Hysterektomiepräparate (75 von n=98), das Gewebe zeigte sich entsprechend unauffällig hinsichtlich einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie. In 23,5% der Präparate (23 von n=98) fanden sich jedoch, im Widerspruch zur histologisch diagnostizierten R0-Situation, dysplastische Zellen im Operationsmaterial. Ähnliche Angaben finden auch Horn et al. in einer Arbeit aus dem Jahr 2007: Bei Hysterektomien nach R0-Konisation liegen in 10%-20% residuelle Dysplasien vor.

Dieses Ergebnis lässt verschiedene Ursachen vermuten: Eventuell liegt im zervikalen Gewebe auch nach vollständiger Entfernung der dysplastischen Läsion im Gesunden

eine neue zelluläre Atypie vor. Dies ist möglich bei einem langen Zeitraum zwischen Hysterektomie und Konisation (Horn et al. 2007). Andererseits kann es nach vollständiger Resektion des infizierten Gewebes zu einer erneuten HPV-Infektion gekommen sein, welche wiederum eine Dysplasie der Zervix verursacht hat. Das ist allerdings unwahrscheinlich, da man davon ausgehen kann, dass für die Entstehung einer zervikalen Präkanzerose ab Beginn der Infektion ein Zeitraum von mehreren Jahren angenommen wird. Zudem persistieren nur 10% - 40% der Infektionen mit HPV vom high-risk-Typ, aus denen wieder lediglich in 10% - 50% der Fälle im Zeitraum von 5 - 10 Jahren eine hochgradige Dysplasie (CIN 3) entsteht (Hillemanns 2008).

Eine wahrscheinlichere Ursache, dass trotz R0 eine dysplastische Läsion vorliegt, ist eine multifokale Verteilung der atypischen Areale (Horn et al. 2007). Diese können wiederum in den unterschiedlichen Phasen der HPV-Infektion und Dysplasiestadien vorliegen. Für das oben genannte Ergebnis bedeutet das, dass sich auch bei tumorfreien Schnitträndern endozervikal weitere dysplastische Herde befinden können. Auch der Vergleich des Histologiebefundes nach Konisation mit dem entsprechendem Dysplasiegrad nach Hysterektomie (siehe Abschnitt 5.4.3.) lässt aus diesem Grund keinen Zusammenhang erwarten, da der Grad der Dysplasie im Konisationspräparat ein anderer sein kann als der des veränderten Gewebes im Zervikalkanal, welches erst nach Hysterektomie aufgefunden wurde.

Die Heilungsraten nach Konisation im Gesunden liegen bei bis zu 99% (Hillemanns et al. 2004, Reich et al. 2001). Laut einer Arbeit von Riethdorf et al. aus dem Jahr 1999 ist eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 3% - 6% für zervikale Präkanzerosen nach einer R0-Konisation zum Teil auf persistente HPV-Infektionen im scheinbar gesunden Gewebe zurückzuführen. Wird im Anschluss an eine Konisation im Gesunden, aber auch im Status nach inkompletter Resektion, ein HPV-Test durchgeführt, so schließt ein negatives Ergebnis eine Persistenz der zervikalen intraepithelialen Neoplasie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (Hillemanns et al. 2004). Ein Rezidiv der Dysplasie wäre in diesem Fall nur durch eine Neuinfektion möglich.

## 6.5 Häufigkeitsverteilungen der Befunde in Abhängigkeit vom Alter

### 6.5.1 Altersabhängigkeit von Zytologie, Histologie und R-Status

- Lässt sich ein Einfluss des Alters der Patientinnen bezüglich des Schweregrades der präoperativen Zytologie und der Dysplasie sowie dem Auftreten von R1-Resektionen nachweisen?

Die Betrachtung des Alters ist in Bezug auf die Früherkennung und Therapie der Vorstufen des Zervixkarzinoms ein wichtiger Aspekt. So sehen sich doch vor allem junge Frauen mit der Nachricht, dass eine Krebsvorstufe am Gebärmutterhals vorliegt, konfrontiert. Eine Konisation oder gar die Entfernung der Gebärmutter ist ein erheblicher Einschnitt in die Lebensplanung dieser Patientinnen. Der negative Einfluss einer Konisation auf die Dauer und den Verlauf einer künftigen Schwangerschaft ist für die Frauen mit Kinderwunsch nicht unbedeutend (Kyrgiou et al. 2006). Ein anderer wichtiger Aspekt bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung ist, dass bei älteren Frauen die Transformationszone zum großen Teil endozervikal liegt und aus diesem Grund der zytologischen und kolposkopischen Diagnostik nicht mehr so einfach zugänglich ist. Folglich lässt sich vermuten, dass bei älteren Patientinnen höhere Falsch-Negativ-Raten bei der zytologischen Abstrichentnahme sowie höhere R1-Raten durch eine zu flache Durchführung der Konisation vorliegen.

Im vorliegenden Studienkollektiv war die jüngste Patientin zum Zeitpunkt der Operation 19 Jahre alt, die älteste 71. Der Altersmedian aller erfassten Patientinnen lag bei 34 Jahren. Das gesamte Kollektiv wurde zum einen entsprechend des Durchschnittsalters der Menopause bei 50 Jahren in 827 jüngere (92,2%) und 70 ältere Patientinnen (7,8%) unterteilt. Die Altersgrenze wurde in diesem Fall bei 50 Jahren festgesetzt. Eine weitere Unterteilung wurde bei 40 Jahren vorgenommen, um dem realistischen reproduktiven Alter zwischen 20 und 40 Jahren gerecht zu werden und einen Vergleich zur oben genannten Einteilung möglich zu machen. Bei dieser Altersgrenze sind 639 Frauen (71,2%) im Gesamtkollektiv jünger als 40 Jahre, 258 Patientinnen (28,8%) waren zum Zeitpunkt der Operation 40 Jahre oder älter.

Bei einer Altersgrenze von 50 Jahren zeigten sich in der statistischen Auswertung signifikante Unterschiede ( $p=0,008$ ) der Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologieergebnisse in den jeweiligen Altersgruppen. So lagen in der Gruppe der 70

älteren Frauen, im Vergleich zum jüngeren Kollektiv der bis 49jährigen Patientinnen, prozentual mehr pathologische als nicht eindeutig pathologisch zytologische Befunde (60% zu 40% vs. 42,9% zu 57,1% jeweils) im präoperativen Abstrich vor. Bei einer Altersgrenze von 40 Jahren ließ sich dieser Zusammenhang nicht darstellen, die Häufigkeitsverteilungen der pathologischen Zytologiebefunde zeigten im Vergleich der Patientenkollektive keine Unterschiede ( $p=0,824$ ) in den jeweiligen Altersgruppen.

Wie oben bereits erwähnt, liegen - aufgrund der endozervikal gelegenen Transformationszone - erschwerte Bedingungen für die zytologische Abstrichentnahme bei älteren Frauen vor. Demnach wurden im älteren Kollektiv der über 50jährigen Frauen vorwiegend hochgradig suspekten zytologischen Befunde diagnostiziert, während in der Gruppe der jüngeren Patientinnen auch vermehrt zytologische Abstriche niedrigen Grades entdeckt wurden.

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Untersuchung zeigten sich bei beiden Einteilungen ähnliche Tendenzen (siehe Tabelle 9). Es fand sich im Vergleich jeweils eine höhere Sensitivität in der Gruppe der älteren Patientinnen als im jüngeren Kollektiv (67,9% vs. 48,5% (50) bzw. 52,8% vs. 48,9% (40)). Die Spezifität war jedoch im älteren Kollektiv niedriger als in der Gruppe der jüngeren Frauen (64,7% vs. 82,6% (50) bzw. 79,4% vs. 81,6% (40)). Aus oben genannten Gründen wäre zu erwarten gewesen, dass die Werte für die Sensitivität der Zytologie, und somit die Anzahl der richtig-positiven Abstriche, in der Gruppe der älteren Frauen geringer ausfällt als bei den jüngeren Patientinnen, da die Transformationszone für die zytologische Untersuchung schlechter zugänglich ist. Allerdings gibt auch eine Arbeit von Cuzick et al. aus dem Jahr 2006 eine ähnliche Verteilung der Werte an: Bei älteren Frauen (> 50 Jahre) wurden 79,3%, bei jüngeren 59,6% für die Sensitivität der Zytologie ermittelt. Die Spezifität der Untersuchung nimmt jedoch laut dieser Studie mit dem Alter der Patientinnen zu.

Bei der Häufigkeitsverteilung hochgradiger zervikaler Dysplasien fanden sich, bei Unterteilung der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 50 Jahren, statistisch keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,201$ ) im Hinblick auf das Alter. Es lagen im histologisch untersuchten Operationsmaterial in beiden Altersgruppen prozentual deutlich mehr hochgradige Präkanzerosen (CIN 2+) als Dysplasien niedrigen Grades

vor. Bei einer Altersgrenze von 40 Jahren zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung ( $p=0,002$ ). So lagen im Kollektiv der über 40jährigen prozentual mehr Dysplasien niedrigen Grades und in der jüngeren Gruppe mehr Dysplasien hohen Grades (CIN2+) im Präparat nach Konisation vor.

Signifikante Unterschiede des Auftretens von R1-Konisationen im Hinblick auf das Alter der Patientinnen ließen sich, bei Unterteilung der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 50 Jahren, nicht nachweisen ( $p=0,301$ ). Der Anteil der Präparate, die nicht im Gesunden reseziert wurden, zeigte in beiden Kollektiven eine ähnliche Häufigkeitsverteilung. Bei Unterteilung der Patientinnen im Alter von 40 Jahren fanden sich signifikante Unterschiede der Verteilungen ( $p=0,015$ ). Bei den bis 39jährigen Patientinnen wurde prozentual häufiger eine R1-Situation nach Konisation beschrieben als beim älteren Kollektiv.

### **6.5.2 Altersabhängigkeit ermittelter residualer Dysplasien nach Hysterektomie**

- Besteht ein Zusammenhang der nach Hysterektomie gefundenen Aussagen zum Residualstatus nach Konisation mit dem Alter der Patientinnen?

Der Altersmedian aller Patientinnen, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt worden ist, liegt bei 35 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 23 Jahre alt, die älteste 66. Der Altersmedian der Patientinnen, bei denen diese Operation nicht durchgeführt wurde, liegt bei 34 Jahren. Es lässt sich somit nicht sagen, dass vorrangig bei älteren Patientinnen eine Indikation zur Hysterektomie gestellt wurde. Auch zeigte sich, dass bei 32,7% der jüngeren Patientinnen aus anderen Gründen als einer R1-Konisation die Gebärmutter entfernt wurde. Folglich ist die Konisation zuvor im Gesunden erfolgt. Im älteren Kollektiv war dies nur in 25% der Fall.

Die Hysterektomie wurde in 266 Fällen aufgrund einer R1-Konisation durchgeführt. Bei Unterteilung der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 50 Jahren wurde im jüngeren Kollektiv die R1-Situation nach Konisation bei 49,8%, im älteren Kollektiv bei 71,4% der untersuchten Präparate bestätigt. Bei Unterteilung der Patientinnen bei einer Altersgrenze von 40 Jahren wurde die R1-Situation in 50,8% der Fälle im jüngeren und in 53,4% der Fälle im älteren Kollektiv bestätigt.

Hier liegt die Vermutung nahe, dass die Konisationen bei den vermehrt endozervikal liegenden Läsionen im höheren Alter zu flach ausgeführt wurden und somit

entsprechend häufiger ein Rest der zervikalen Dysplasie im Hysterektomiepräparat gefunden wurde. Andererseits ist die geringere Rate der bestätigten R1-Konisationen bei jüngeren Patientinnen durch die altersabhängige Tendenz zur Spontanremission zervikaler Präkanzerosen zu erklären. So liegt die geschätzte Regressionsrate für alle CIN bei 85% für Frauen zwischen 18 und 34 Jahren, bei älteren Frauen je nach Schwere zwischen 19% und 60% (IARC 2005).

In anderen Studien ließ sich ebenso ein Einfluss des Alters der Patientinnen auf die Rate an R1-Konisationen, Residuen und Rezidiven darstellen. Allerdings untersuchten diese Arbeiten Frauen ab dem 35. Lebensjahr (Zivadinovic et al. 2007, Tillmanns et al. 2006). Natee et al. beschrieben keinen Zusammenhang zwischen Patientenalter und dem Vorliegen einer residualen Läsion (Natee et al. 2005).

Ein Einfluss des Alters der Patientinnen auf die Rezidivwahrscheinlichkeit einer zervikalen Präkanzerose ließ sich in vielen Studien nachweisen (Park et al. 2007, Lu et al. 2006, Tillmanns et al. 2006). Greenspan et al. haben zudem herausgefunden, dass ältere Patientinnen die angebotenen Nachsorgeuntersuchungen gewissenhafter in Anspruch nehmen, als das bei jüngeren der Fall ist (Greenspan et al. 2007).

## 7 Schlussfolgerungen

Der durchgeführte Vergleich zwischen dem Resektionsstatus nach Messerkonisation und Schlingenkonisation sowie die Literaturrecherche zu dieser Fragestellung zeigten Folgendes: Die Konisation mit der Schlinge erzielt bei entsprechender Erfahrung des Operateurs und aufgrund einer exakteren Durchführbarkeit unter kolposkopischer Sicht bessere Ergebnisse und geringere Komplikationsraten als die konventionelle Methode der Messerkonisation. Infolge der im Studienvergleich ermittelten deutlich niedrigeren R1-Rate ließen sich die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Schlingenkonisation als Methode der Wahl zur Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie bestätigen.

Im Zuge der Auswertung der Daten von 897 Messerkonisationen fanden sich, hinsichtlich der Güte der zytologischen Abstrichuntersuchung zur Identifikation von Frauen mit hochgradiger Dysplasie (CIN 2+), vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Ergebnisse großer Meta-Analysen.

Anhand der Daten der vorliegenden Studie zeigte sich, dass sich bei einem suspektem zytologischen Befund (ab Pap IIID) sowie bei einer hochgradigen Dysplasie (CIN 2+) im Präparat nach Konisation, die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht, dass die Konisation nicht im Gesunden (R1) erfolgt.

Nach Aufarbeitung der Hysterektomiepräparate bestätigten sich R1-Konisationen in 48,5% der Fälle nicht. Folglich war bei fast der Hälfte aller Patientinnen, bei denen die Gebärmutter im Anschluss an eine Konisation mit positiven Schnitträndern entfernt wurde, eine derartig invasive Operation nicht gerechtfertigt. Eine Konisation im Gesunden konnte nach Hysterektomie in 76,5% der untersuchten Präparate bestätigt werden. In 23,5% der Fälle lagen trotz R0-Resektion residuelle Dysplasien im Operationsmaterial vor.

Ein Einfluss des Alters der Patientinnen auf den Grad des zytologischen Befunds konnte anhand der Daten der über 50jährigen Frauen gezeigt werden. Dieser fand sich jedoch nicht im Hinblick auf den Grad des histologischen Befunds oder das Vorliegen positiver Schnittränder nach Konisation.

Bei Betrachtung der Patientinnen im reproduktiven Alter bis zum 39. Lebensjahr zeigte sich kein Einfluss des Alters auf den Grad der Zytologie. Es wurden jedoch bei den jüngeren Frauen, häufiger als in der Gruppe der über 40jährigen Patientinnen, hochgradige Dysplasien und R1-Konisationen diagnostiziert.

Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung war im Kollektiv der älteren Patientinnen höher, die Spezifität niedriger als in der Gruppe der jüngeren.

In der Gruppe der ab 50jährigen Patientinnen konnte in 71,4% der untersuchten Präparate nach Hysterektomie, im jüngeren Kollektiv in 49,8% der Fälle, die R1-Situation nach Konisation bestätigt werden.

Wie sich anhand der vorliegenden Arbeit aufzeigen ließ, lag der Altersmedian der Patientinnen mit einer hochgradigen Dysplasie im Konisationspräparat bei 34 Jahren. Präkanzeröse Veränderung der Zervix uteri treten bevorzugt bei jüngeren Frauen im reproduktiven Alter auf. Die Familienplanung ist zumeist noch nicht abgeschlossen. Unter diesem Aspekt sowie aufgrund möglicher Komplikationen und Folgen für die Patientinnen, als auch unter Berücksichtigung der hohen spontanen Regressionsrate dysplastischer Läsionen niedrigen bis mittleren Grades (CIN 1-2), sollte die Indikation zur Konisation stets eine individuelle Entscheidung sein und allein unter therapeutischen Gesichtspunkten, bei histologisch gesicherten CIN 3 oder rezidivierendem CIN 2, gestellt werden.

## Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie. 2004. Diagnostische und therapeutische Standards bei intraepithelialen Neoplasien und frühinvasiven Karzinomen des unteren Genitaltraktes der Frau. Empfehlungen der AG-CPC – Stand: Februar 2004. <http://www.ag-cpc.de/downloads.php3> (Zugriff Juni 2008).
- Altenhofen L. 2004. Hochrechnung zur Akzeptanz von Gesundheitsuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei gesetzlich Versicherten. Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. <http://www.zi-berlin.de> (Zugriff Mai 2008).
- Arends MJ, Buckley CH, Wells M. 1998. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol*; 51: 96-103.
- Becker N, Brenner H, Klug SJ, Schilling FH, Spix C. 2006. Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Onkologe*; 12(11): 1136-1145.
- Becker N. 2003. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*; 129(12): 691-702.
- Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Ascunce N, Gonzalez LC, et al. 1992. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer*; 52(5): 750-758
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*; 87(11): 796-802.
- Brinton LA, Schairer C, Haenszel W, Stolley P, Lehman HF, Levine R, Savitz DA. 1986. Cigarette smoking and invasive cervical cancer. *JAMA*; 255(23): 3265-3269.
- Brinton LA. 1992. Epidemiology of cervical cancer – overview. *IARC Sci Publ*; (119): 3-23.
- Brun JL, Youbi A, Hocké C. 2002. Complications, sequellae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics. [Abstract] *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 31(6): 558-64.
- Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ, Borst M, Baker VV. 1992. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA*; 267(4): 528-533.

- Chávez Zamudio MA, Castro Laura S. 2005. Comparison of the evolution of women with cervical intraepithelial neoplasia degree III treated with cervical cone: negative vs positive surgical margin. [Abstract] *Ginecol Obstet Mex*; 72: 279-82.
- Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P; French Society of Clinical Cytology Study Group. 2003. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*; 326(7392): 733.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. 2006. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*; 119(5): 1095-101.
- de Sanjose S, Bosch FX, Munoz N. 1997. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ*; 138: 309-317.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV (DGGG). 2008. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Krebsgesellschaft eV (DKG). Leitlinien 2.2.6. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. AWMF Leitlinienregister 032/033.
- Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D, Hollingworth J, Brown LJ, Ireland D. 2000. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *BJOG*; 107(10): 1298-1301
- Frank W; Konta B; Peters-Engl C. 2005. Pap Test zum Screening auf Zervixkarzinom. Deutsche Agentur für Health Technology Assessments des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI).[http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta110\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta110_bericht_de.pdf) (Zugriff Mai 2008)
- Girardi F, Heydarfadaei M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. 1994. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol*; 55(3 Pt 1): 368-70.
- Greenspan DL, Faubion M, Coonrod DV, Hart KW, Mathieson K. 2007. Compliance after loop electrosurgical excision procedure or cold knife cone biopsy. *Obstet Gynecol*; 110(3): 675-80.

- Hillemanns P. 2008. Prävention von Zervix- und Vulvakarzinomen. Gynäkologe; 41: 500-507.
- Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. 2004. Manual Zervixkarzinom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München.
- Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, Noorzai T, Diebold J, Thaler CJ, Hepp H. 2000. LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. Zentralbl Gynakol; 122(1): 35-42.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. 1998. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med; 338(7): 423-428.
- Horn LC, Einkenkel J, Höckel M, Kölbl H, Kommos F, Lax SF, Reich O, Riethdorf L, Schmidt D. 2007. Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri. Pathologe; 28: 249-260.
- Huang LW, Hwang JL. 1999. Comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. Gynecol Oncol; 73(1): 12-5.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 1995. Human papillomaviruses - Summary of Data Reported and Evaluation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 64. IARC Press Lyon.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2005. Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10 – Cervix Cancer Screening. IARC Press, Lyon.
- Jensen ML, Fuursted PB, Svanholm H. 2001. Comparison of monolayer specimens and conventional smears. [Abstract] Ugeskr Laeger; 163(9):1270-5.
- Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P. 1999. Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. Gesundheitswesen; 61: 163-168.
- Köhler U, Wuttke P. 1994. Results of a case-control study of the current effect of various factors of cervical cancer risk. Contraceptive behavior and the smoking factor. Zentralbl Gynäkol; 116(7): 405-409.
- Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. 2007. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. Gynecol Oncol; 105(1): 228-33.

- Kim HJ, Kim KR, Mok JE, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Yun SC. 2007. Pathologic risk factors for predicting residual disease in subsequent hysterectomy following LEEP conization. *Gynecol Oncol*; 105(2): 434-8.
- Kjellberg L, Tavelin B. 2007. 'See and treat' regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 86(9): 1140-4.
- Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. 1988. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev*; 10: 122-163.
- Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. 1992. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*; 327(18): 1272–1278.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. 2006. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 367(9509): 489-98.
- Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, Chang CC, Ho ES. 2006. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstet Gynecol*; 107(4): 830-5.
- Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, Williams DR, Buxton EJ. 1990. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *BMJ*; 300(6741): 1690-3.
- Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. 2004. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori*; 90(5): 473-7.
- Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. 1994. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol*; 54(2): 175-9.
- Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. 2003. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 106(2): 214-8.

- McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K. 1999. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report/Technology Assessment No. 5. AHCPR Publication No. 99-E010 Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ).
- Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper ME, Meijer CJ, Walboomers JM. 1993. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*; 53(6): 919-923.
- Milde-Langosch K, Riethdorf S, Park TW. 1999. Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion - Nutzen der HPV-Analytik in der Zervixdiagnostik. *Pathologe*; 20(1): 15-24.
- Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U, Willich SN, von der Schulenburg JM. 2007. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. *GMS Health Technol Assess*; 3:Doc08.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med*; 348(6): 518-527.
- Murta EF, Conti R, Rodovalho J, Barcelos AC, Adad SJ, de Souza H. 2004. Outcome after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: relation between colposcopically directed biopsy, conization and cervical loop excision. *Eur J Gynaecol Oncol*; 25(5): 587-90.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. 2000. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*; 132(10):810-9.
- Natee J, Therasakvichaya S, Boriboonhirunsarn D. 2005. Prevalence and risk factors for residual cervical neoplasia in subsequent hysterectomy following LEEP or conization. *J Med Assoc Thai*; 88(10): 1344-8.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. 1999. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical –cancer screening: a prospective study. *Lancet*; 354(9172): 20-25.

- Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. 1993. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol*; 50(1): 84-8.
- Park JY, Lee SM, Yoo CW, Kang S, Park SY, Seo SS. 2007. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*; 107(1): 39-44.
- Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T. 2003. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*; 88(10): 1570-7.
- Petry KU. 2007. Was bedeutet die HPV-Impfung für die gynäkologische Krebsvorsorge? *Hautarzt*; 58: 501-506.
- Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. 2007. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed*; 9(2): 24.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. 2001. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol*; 97(3): 428-30.
- Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. 2002. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol*; 99(2): 193-6.
- Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obbarius C. 1999. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. *Der Pathologe*; 20(1): 34-41.
- Robert Koch-Institut (Hrsg). 2007. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO): Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 12.
- Robert Koch-Institut (Hrsg). 2008. und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg) *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6te überarbeitete Auflage 2008.*

- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. 2006. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 7(7): 547-55.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*; 370(9590): 890-907.
- Schneider A, Shah K. 1989. The role of vitamins in the etiology of cervical neoplasia: an epidemiological review. *Arch Gynecol Obstet*; 246(1): 1-13.
- Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider VL. 1996. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol*; 174(5):1534-41.
- Schneider A, Kaufmann A, Nindl I, Dürst M. 1998. Molekulare Diagnostik und Therapie der HPV-assoziierten genitalen Erkrankungen. *Gynäkologe*; 31: 1057-1066.
- Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. 2001. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe*; 7(8): 814–826.
- Schneider A, Schwarz TF, Hammerschmidt T, Siebert U. 2007. Einfluss einer Impfung gegen humane Papillomviren auf die Inzidenz und Mortalität von Zervixkarzinom in Deutschland. *Medizinische Klinik*; 102(7): 515-523.
- Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, Kühn W, von Keyserling H. 2007. Sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms: aktueller Stand der Diagnostik. *Gynäkologe*; 40(5):377–388.
- Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, Kühn W. 2008. Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Onkologe*; 14(2): 147-155.
- Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. 2003. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen., *Health Technology Assessment, Band 35*. Asgard-Verlag, St. Augustin.

- Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Hölzel D, Goldie SJ. 2006. The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health*; 16(2): 185-92.
- Simmons JR, Anderson L, Hernandez E, Heller PB. 1998. Evaluating cervical neoplasia. LEEP as an alternative to cold knife conization. *J Reprod Med*; 43(12): 1007-13.
- Streit M, Braathen LR. 2001. Humanes Papilloma-Virus und das klinische Spektrum von Warzen. *Schweiz Med Forum*; 32/33: 814-819.
- Takac I, Gorisek B. 1999. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori*; 85(4): 243-6.
- Tillmanns TD, Falkner CA, Engle DB, Wan JY, Mannel RS, Walker JL, Johnson GA, McMeekin DS, Zuna R, Gold MA. 2006. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone. *Gynecol Oncol*; 100(2): 379-84.
- Trunk MJ, Wentzensen N, von Knebel-Doeberitz M. 2005. Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Pathologe*; 26(4): 283–290.
- Tseng CJ, Chang CC, Tseng CC, Hou HC, Wang CB, Chen CH, Soong YK, Pao CC. 2006. Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*; 16(4): 1574-8.
- Universitätsfrauenklinik Jena – Scriptum „Frauenheilkunde“. 2003. Prof. Dr. A. Schneider M.P.H. und Mitarbeiter. <http://www.uni-jena.de/ufk> (Zugriff Juni 2008).
- Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G 3rd, Monroe KR, Pike MC. 1994. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*; 344(8934):1379-1390.
- Zivadinović R, Lilić V, Petrić A, Tubić A. 2007. Prognostic and therapeutic implication of residual tumorous tissue in cervix conizate. [Abstract] *Vojnosanit Pregl*; 64(1):31-6.
- Zlatkov V, Kostova P, Mihova A, Danon S. 2003. Diagnostic possibilities of the electroexcision and cold knife conization for precancerous lesions of the uterine cervix. *J BUON*; 8(1): 27-30.
- Zur Hausen H. 1991. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*; 184(1): 9–13.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Feingewebliche Veränderungen der Zervix in den verschiedenen Lebensphasen .....	5
Abb. 2	Histologie und Zytologie HPV-induzierter zervikaler Präkanzerosen	13
Abb. 3	HPV und andere Risikofaktoren der Karzinogenese .....	15
Abb. 4	Zytologie der Zervix uteri .....	17
Abb. 5	Häufigkeitsverteilung der R1-Resektion beider Studiengruppen .....	31
Abb. 6	Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation ....	33
Abb. 7	Altersverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation .....	33
Abb. 8	Häufigkeiten der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend der Ergebnisse der präoperativ durchgeführten zytologischen Abstriche	34
Abb. 9	Altersverteilung der Histologiebefunde nach Messerkonisation .....	37
Abb. 10	Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor R1-Konisation .....	39
Abb. 11	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach R1-Konisation .....	39
Abb. 12	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie .....	40
Abb. 13	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie aller Konisationen nicht im Gesunden (R1).....	42
Abb. 14	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Hysterektomie aller Konisationen im Gesunden (R0) .....	42
Abb. 15	Altersverteilungen der Patientinnen entsprechend der Histologiebefunde nach Hysterektomie .....	44
Abb. 16	Verteilung der Histologieergebnisse nach Hysterektomie entsprechend der Histologiebefunde nach Konisation .....	44
Abb. 17	Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologiebefunde vor Konisation entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren .....	46
Abb. 18	Häufigkeitsverteilung der präoperativen Zytologiebefunde vor Konisation entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren .....	46
Abb. 19	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren .....	48
Abb. 20	Häufigkeitsverteilung der Histologiebefunde nach Konisation entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren .....	48
Abb. 21	Häufigkeitsverteilungen der R1-Konisationen entsprechend Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren.....	50

Abb. 22	Häufigkeitsverteilungen der R1-Konisationen entsprechend Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren .....	50
Abb. 23	Häufigkeitsverteilung der Histologie nach Hysterektomie aller R1-Konisationen entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren ...	52
Abb. 24	Häufigkeitsverteilung der Histologie nach Hysterektomie aller R1-Konisationen entsprechend dem Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren ...	52
Tabelle 1	Nomenklatur der Zervixdysplasie .....	6
Tabelle 2	Natürlicher Verlauf der Zervixdysplasie .....	7
Tabelle 3	Münchener Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik.....	9
Tabelle 4	Kolposkopie: die 4-5-6-7-Regel.....	18
Tabelle 5	Kolposkopie-Nomenklatur - Europäische Terminologie 1989 .....	19
Tabelle 6	Postoperativer Residualtumor laut TNM-Klassifikation der UICC.....	30
Tabelle 7	Häufigkeitsverteilung der Zytologiebefunde vor Messerkonisation ....	32
Tabelle 8	Vierfeldertest – Zytologisches Ergebnis und Histologie nach Konisation .....	35
Tabelle 9	Statistische Maßzahlen .....	47
Tabelle 10	R1-Raten bei Messerkonisationen und Schlingenkonisationen .....	55
Tabelle 11	Messerkonisation oder Schlingenkonisation? .....	57
Tabelle 12	Sensitivität und Spezifität des zytologischen Abstriches.....	61

# Anhang

## Anhang 1

**Tabelle 1:** Kreuztabelle - präoperative Zytologieergebnisse und Histologiebefunde (n=897)

			Histologie nach Konisation					Gesamt
			Unauffällig	CIN1	CIN2	CIN3 / CIS	Karzinom	
<b>präoperative Zytologie</b>	susp. Portio, PapII	Anzahl	<b>27</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>63</b>
		% von Zytologie	42,9%	11,1%	19,0%	19,0%	7,9%	100,0%
		% von Histologie	39,7%	7,1%	9,0%	2,1%	31,3%	7,0%
	PapIII, PapIIID, rezid. PapIII	Anzahl	<b>15</b>	<b>86</b>	<b>90</b>	<b>252</b>	<b>6</b>	<b>449</b>
		% von Zytologie	3,3%	19,2%	20,0%	56,1%	1,3%	100,0%
		% von Histologie	22,1%	87,8%	67,2%	43,4%	37,5%	50,1%
	PapIV, PapIVa, PapIVb	Anzahl	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>32</b>	<b>317</b>	<b>5</b>	<b>385</b>
		% von Zytologie	6,8%	1,3%	8,3%	82,3%	1,3%	100,0%
		% von Histologie	38,2%	5,1%	23,9%	54,6%	31,3%	42,9%
Gesamt		Anzahl	<b>68</b>	<b>98</b>	<b>134</b>	<b>581</b>	<b>16</b>	<b>897</b>
		% von Zytologie	7,6%	10,9%	14,9%	64,8%	1,8%	100,0%
		% von Histologie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## Anhang 2

**Tabelle 2:** Chi-Quadrat-Test – präoperative Zytologie und Histologie nach Konisation

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	51,528(b)	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur(a)	50,293	1	0,000		
Likelihood-Quotient	55,521	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	51,471	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 73,47

### Anhang 3

**Tabelle 3:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Konisation und Histologiebefunde nach Hysterektomie (n=364)

			Histologie nach Hysterektomie					Gesamt
			unauff.	CIN1	CIN2	CIN3 / CIS	Karz.	
Histologie nach Konisation	Unauffällig	Anzahl						
		% von Histologie nach Konisation	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
		% von Histo nach Hysterektomie	100%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
	CIN1	Anzahl						
		von Histologie nach Konisation	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
		% von Histo nach Hysterektomie	100%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
	CIN2	Anzahl						
		von Histologie nach Konisation	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>15</b>
		% von Histo nach Hysterektomie	66,7%	13,3%	13,3%	0,0%	6,7%	100%
	CIN3 / CIS	Anzahl						
		von Histologie nach Konisation	<b>188</b>	<b>25</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>38</b>	<b>337</b>
		% von Histo nach Hysterektomie	55,8%	7,4%	9,8%	15,7%	11,3%	100%
	Karzinom	Anzahl						
		von Histologie nach Konisation	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>8</b>
		% von Histo nach Hysterektomie	13,0%	12,5%	0,0%	0,0%	52,5%	100%
Gesamt	Anzahl							
	von Histologie nach Konisation	<b>204</b>	<b>28</b>	<b>35</b>	<b>53</b>	<b>44</b>	<b>364</b>	
	% von Histo nach Hysterektomie	56,0%	7,7%	9,6%	14,6%	12,1%	100%	

## Anhang 4

**Tabelle 4:** Kreuztabelle - präoperative Zytologie mit R-Status nach Konisation (n=897)

			R-Status		Gesamt
			R0	R1	
Zytologie	<Pap IIID	Anzahl	<b>366</b>	<b>134</b>	<b>500</b>
		% von Zytologie	73,2%	26,8%	100,0%
		% von R-Status	64,0%	41,2%	55,7%
	ab Pap IIID	Anzahl	<b>206</b>	<b>191</b>	<b>397</b>
		% von Zytologie	51,9%	48,1%	100,0%
		% von R-Status	36,0%	58,8%	44,3%
Gesamt		Anzahl	<b>572</b>	<b>325</b>	<b>897</b>
		% von Zytologie	63,8%	36,2%	100,0%
		% von R-Status	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 5:** Chi-Quadrat Test – präoperative Zytologie mit R-Status nach Konisation

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	43,499(b)	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur(a)	42,581	1	0,000		
Likelihood-Quotient	43,553	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	43,450	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 143,48

## Anhang 5

**Tabelle 6:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Konisation mit Resektionsstatus (n=897)

			R-Status		Gesamt
			R0	R1	
<b>Histologie nach Konisation</b>	<CIN 2	Anzahl	<b>164</b>	<b>2</b>	<b>166</b>
		% von Histologie	98,8%	1,2%	100,0%
		% von R-Status	28,7%	0,6%	18,5%
	CIN 2+	Anzahl	<b>408</b>	<b>323</b>	<b>731</b>
		% von Histologie	55,8%	44,2%	100,0%
		% von R-Status	71,3%	99,4%	81,5%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	<b>572</b>	<b>325</b>	<b>897</b>
		% von Histologie	63,8%	36,2%	100,0%
		% von R-Status	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 7:** Chi-Quadrat Test–Histologie nach Konisation mit Resektionsstatus

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	108,167(b)	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur(a)	106,315	1	0,000		
Likelihood-Quotient	149,479	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				0,000	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	108,047	1	0,000		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 60,14

## Anhang 6

**Tabelle 8:** Kreuztabelle - präoperative Zytologiebefunde mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<50 Jahre	ab 50 Jahre	
Zytologie	<Pap IIID	Anzahl	<b>472</b>	<b>28</b>	<b>500</b>
		% von Zytologie	94,4%	5,6%	100,0%
		% von Alter	57,1%	40,0%	55,7%
	ab Pap IIID	Anzahl	<b>355</b>	<b>42</b>	<b>397</b>
		% von Zytologie	89,4%	10,6%	100,0%
		% von Alter	42,9%	60,0%	44,3%
Gesamt		Anzahl	<b>827</b>	<b>70</b>	<b>897</b>
		% von Zytologie	92,2%	7,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 9:** Chi-Quadrat Test - Zytologiebefunde vor Messerkonisation mit Alter der Patientinnen, bei einer Altersgrenze von 50 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,626(b)	1	0,006		
Kontinuitätskorrektur(a)	6,950	1	0,008		
Likelihood-Quotient	7,574	1	0,006		
Exakter Test nach Fisher				0,008	0,004
Zusammenhang linear-mit-linear	7,617	1	0,006		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 30,98.

**Tabelle 10:** Kreuztabelle - präoperative Zytologiebefunde mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<40 Jahre	ab 40 Jahre	
<b>Zytologie</b>	<Pap IIID	Anzahl	<b>358</b>	<b>142</b>	<b>500</b>
		% von Zytologie	71,6%	28,4%	100,0%
		% von Alter	56,0%	55,0%	55,7%
	ab Pap IIID	Anzahl	<b>281</b>	<b>116</b>	<b>397</b>
		% von Zytologie	70,8%	29,2%	100,0%
		% von Alter	44,0%	45,0%	44,3%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	<b>639</b>	<b>258</b>	<b>897</b>
		% von Zytologie	71,2%	28,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 11:** Chi-Quadrat Test – präoperative Zytologiebefunde mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 40 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,072(b)	1	0,788		
Kontinuitätskorrektur(a)	0,038	1	0,845		
Likelihood-Quotient	0,072	1	0,788		
Exakter Test nach Fisher				0,824	0,422
Zusammenhang linear-mit-linear	0,072	1	0,788		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 114,19.

## Anhang 7

**Tabelle 12:** Güte der präoperativen Zytologie zur Identifikation der Frauen mit einer postoperativen Histologie ab CIN 2, in der Gruppe der Patientinnen <50 Jahre (n=827)

Zytologie Testergebnis	Histologie nach Konisation		Gesamt
	CIN 2+	< CIN 2	
Zytologie positiv (ab Pap IIID)	329	26	<b>355</b>
Zytologie negativ (<PapIIID)	349	123	<b>472</b>
Gesamt	<b>678</b>	<b>149</b>	<b>827</b>

**Tabelle 13:** Güte der präoperativen Zytologie zur Identifikation der Frauen mit einer postoperativen Histologie ab CIN 2, in der Gruppe der Patientinnen ab 50 Jahre (n=70)

Zytologie Testergebnis	Histologie nach Konisation		Gesamt
	CIN 2+	< CIN 2	
Zytologie positiv (ab Pap IIID)	36	6	<b>42</b>
Zytologie negativ (<PapIIID)	17	11	<b>28</b>
Gesamt	<b>53</b>	<b>17</b>	<b>70</b>

**Tabelle 14:** Güte der präoperativen Zytologie zur Identifikation der Frauen mit einer postoperativen Histologie ab CIN 2, in der Gruppe der Patientinnen < 40 Jahre, (n=639)

Zytologie Testergebnis	Histologie nach Konisation		Gesamt
	CIN 2+	< CIN 2	
Zytologie positiv (ab Pap IIID)	274	19	<b>281</b>
Zytologie negativ (<PapIIID)	262	84	<b>358</b>
Gesamt	<b>536</b>	<b>103</b>	<b>639</b>

**Tabelle 15:** Güte der präoperativen Zytologie zur Identifikation der Frauen mit einer postoperativen Histologie ab CIN 2 in der Gruppe der Patientinnen ab 40 Jahre (n=258)

Zytologie Testergebnis	Histologie nach Konisation		Gesamt
	CIN 2+	< CIN 2	
Zytologie positiv (ab Pap IIID)	103	13	<b>116</b>
Zytologie negativ (<PapIIID)	92	50	<b>142</b>
Gesamt	<b>195</b>	<b>63</b>	<b>258</b>

## Anhang 8

**Tabelle 16:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<50 Jahre	ab 50 Jahre	
<b>Histologie nach Konisation</b>	<CIN 2	Anzahl	<b>149</b>	<b>17</b>	<b>166</b>
		% von Histologie	89,8%	10,2%	100,0%
		% von Alter	18,0%	24,3%	18,5%
	CIN 2+	Anzahl	<b>678</b>	<b>53</b>	<b>731</b>
		% von Histologie	92,7%	7,3%	100,0%
		% von Alter	82,0%	75,7%	81,5%
Gesamt		Anzahl	<b>827</b>	<b>70</b>	<b>897</b>
		% von Histologie	92,2%	7,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 17:** Chi-Quadrat Test - Histologiebefunde nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 50 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,682(b)	1	0,195		
Kontinuitätskorrektur(a)	1,292	1	0,256		
Likelihood-Quotient	1,575	1	0,209		
Exakter Test nach Fisher				0,201	0,129
Zusammenhang linear-mit-linear	1,680	1	0,195		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,95.

**Tabelle 18:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<40 Jahre	ab 40 Jahre	
<b>Histologie nach Konisation</b>	<CIN 2	Anzahl	<b>103</b>	<b>63</b>	<b>166</b>
		% von Histologie	62,0%%	38,0%%	100,0%
		% von Alter	16,1%%	24,4%	18,5%
	CIN 2+	Anzahl	<b>536</b>	<b>195</b>	<b>731</b>
		% von Histologie	73,3%%	26,7%	100,0%
		% von Alter	83,9%	75,6%	81,5%
Gesamt		Anzahl	<b>639</b>	<b>258</b>	<b>897</b>
		% von Histologie	71,2%	28,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 19:** Chi-Quadrat Test - Histologiebefunde nach Messerkonisation mit Alter der Patientinnen, bei einer Altersgrenze von 40 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,395(b)	1	0,004		
Kontinuitätskorrektur(a)	7,853	1	0,005		
Likelihood-Quotient	8,060	1	0,005		
Exakter Test nach Fisher				0,004	0,003
Zusammenhang linear-mit-linear	8,385	1	0,004		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 47,75

## Anhang 9

**Tabelle 20:** Kreuztabelle - postoperativen Resektionsstatus mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 50 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<50 Jahre	ab 50 Jahre	
R-Status	R0	Anzahl	<b>523</b>	<b>49</b>	<b>572</b>
		% von R	91,4%	8,6%	100,0%
		% von Alter	63,2%	70,0%	63,8%
	R1	Anzahl	<b>304</b>	<b>21</b>	<b>325</b>
		% von R	93,5%	6,5%	100,0%
		% von Alter	36,8%	30,0%	36,2%
Gesamt		Anzahl	<b>827</b>	<b>70</b>	<b>266</b>
		% von R	92,2%	7,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 21:** Chi-Quadrat Test – Resektionsstatus nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 50 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,276(b)	1	0,259		
Kontinuitätskorrektur(a)	1,000	1	0,317		
Likelihood-Quotient	1,310	1	0,252		
Exakter Test nach Fisher				0,301	0,159
Zusammenhang linear-mit-linear	1,275	1	0,259		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 25,36.

**Tabelle 22:** Kreuztabelle – Resektionsstatus nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 40 Jahren (n=897)

			Alter		Gesamt
			<40 Jahre	ab 40 Jahre	
R-Status	R0	Anzahl	<b>393</b>	<b>179</b>	<b>572</b>
		% von R	68,7%%	31,3%	100,0%
		% von Alter	61,5%	69,4%	63,8%
	R1	Anzahl	<b>246</b>	<b>79</b>	<b>325</b>
		% von R	75,7%	24,3%	100,0%
		% von Alter	38,5%	30,6%	36,2%
Gesamt		Anzahl	<b>639</b>	<b>258</b>	<b>266</b>
		% von R	71,2%	28,8%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 23:** Chi-Quadrat Test - Resektionsstatus nach Konisation mit Alter der Patientinnen, Altersgrenze bei 40 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,936(b)	1	0,026		
Kontinuitätskorrektur(a)	4,601	1	0,032		
Likelihood-Quotient	5,014	1	0,025		
Exakter Test nach Fisher				0,026	0,015
Zusammenhang linear-mit-linear	4,931	1	0,026		
Anzahl der gültigen Fälle	897				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 93,48.

## Anhang 10

**Tabelle 24:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Hysterektomie der Patientinnen mit R1-Konisationen mit Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren (n=266)

			Alter		Gesamt
			<50 Jahre	ab 50 Jahre	
<b>Histologie nach Hysterektomie nach R1 Konisation</b>	unauffällig	Anzahl	<b>123</b>	<b>6</b>	<b>129</b>
		% von Histologie	95,3%	4,7%	100,0%
		% von Alter	50,2%	28,6%	48,5%
	Dysplasie	Anzahl	<b>122</b>	<b>15</b>	<b>137</b>
		% von Histologie	89,1%	10,9%	100,0%
		% von Alter	49,8%	71,4%	51,5%
Gesamt		Anzahl	<b>245</b>	<b>21</b>	<b>266</b>
		% von Histologie	92,1	7,9%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 25:** Chi-Quadrat Test – Histologiebefunde nach Hysterektomie der Patientinnen mit R1-Konisationen mit dem Alter, Altersgrenze bei 50 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,624(b)	1	0,057		
Kontinuitätskorrektur(a)	2,810	1	0,094		
Likelihood-Quotient	3,748	1	0,053		
Exakter Test nach Fisher				0,069	0,045
Zusammenhang linear-mit-linear	3,610	1	0,057		
Anzahl der gültigen Fälle	266				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,18

**Tabelle 26:** Kreuztabelle - Histologiebefunde nach Hysterektomie der Patientinnen mit R1-Konisationen mit Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren (n=266)

			Alter		Gesamt
			<40 Jahre	ab 40 Jahre	
<b>Histologie nach Hysterektomie nach R1 Konisation</b>	unauffällig	Anzahl	<b>95</b>	<b>34</b>	<b>129</b>
		% von Histologie	73,6%	26,4%	100,0%
		% von Alter	49,2%	46,6%	48,5%
	Dysplasie	Anzahl	<b>98</b>	<b>39</b>	<b>137</b>
		% von Histologie	71,5%	28,5%	100,0%
		% von Alter	50,8%	53,4%	51,5%
Gesamt		Anzahl	<b>193</b>	<b>73</b>	<b>266</b>
		% von Histologie	72,6	27,4%	100,0%
		% von Alter	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 27:** Chi-Quadrat Test – Histologiebefunde nach Hysterektomie der Patientinnen mit R1-Konisationen mit dem Alter, Altersgrenze bei 40 Jahren

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,149(b)	1	0,700		
Kontinuitätskorrektur(a)	0,062	1	0,804		
Likelihood-Quotient	0,149	1	0,700		
Exakter Test nach Fisher				0,784	0,402
Zusammenhang linear-mit-linear	0,148	1	0,700		
Anzahl der gültigen Fälle	266				

a: Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet, b: 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 35,40.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum, OA Dr. med. J. Herrmann, OA Dr. med. O. Camara, Dr. Michels,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung, nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin den 22.12.2009, Ramona Belkner, geb. Pleß

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum für die freundliche Überlassung des Themas sowie OA Dr. med. O. Camara für den ermöglichten Datenzugriff. Ganz besonders danken möchte ich OA Dr. med. Jörg Herrmann für die fachliche Unterstützung und die stets freundliche Betreuung. Ich danke auch Herrn Dr. Michels für seine hilfreichen Hinweise zur statistischen Auswertung dieser Arbeit. Mein herzlicher Dank gilt zudem meinen Eltern Katrin und Holger Pleß, Dr. med. Dietlind Belkner, Dr. med. Kurt Belkner, Marko Zweigler, Dr. med. Thomas Schulz, Teresa Belkner und Dr. med. Helga Eifler für Ihre Geduld, die zahlreichen Hinweise und Anregungen im Rahmen der Fertigstellung dieser Arbeit. Von ganzem Herzen danke ich meinem Freund Hendrik Belkner, meinen Schwestern, meinen Großeltern und meinen Freunden für die wertvolle Unterstützung zu jeder Zeit.

## Lebenslauf

Ramona Belkner, geb. Pleß

geboren am 27.01.1982 in Suhl

### Schulbildung

09/1988 - 07/1992	Grundschule Astrid Lindgren, Erfurt
09/1992 - 06/2000	Buchenberg Gymnasium, Erfurt
06/2000	Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

### Freiwilliges Soziales Jahr

09/2000 - 08/2001	Caritasverband Thüringen e.V. Sozialstation Erfurt
-------------------	--

### Hochschulstudium

10/2001 - 07/2006	Vorklinisches und Klinisches Studium an der Friedrich Schiller Universität Jena
08/2006 - 07/2007	Praktisches Jahr 1. Terial in der Abteilung für Frauenheilkunde, Klinikum der Friedrich Schiller Universität Jena 2. Terial in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Hämatologie, Nephrologie im SRH Zentralklinikum Suhl 3. Terial in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Katholisches Krankenhaus Erfurt
12/2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufsausbildung

seit 01.09.2008	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Oranienburg
-----------------	---