

Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015

W. Kühn, Friederike Giesecking
im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft
für Kolposkopie und Zervixpathologie
(AG-CPC)

Einleitung

Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AG-CPC) aus den Jahren 2010 und 2013 (58, 61) bedurften einer Überarbeitung, da sowohl die Kolposkopie-Nomenklatur aus dem Jahr 2011 als auch die zytologische Klassifikation München II (1990) 2011 beziehungsweise 2013 Revisionen unterzogen worden waren (11, 42, 43). München III ist in Deutschland seit Januar 2015 verbindlich gültig. Auch die histologische Nomenklatur der WHO wurde 2014 überarbeitet und die zervikalen Dysplasien neu klassifiziert (117).

In München III wird bei fast allen auffälligen und unklaren Zellbefunden eine diagnostische Kolposkopie empfohlen. Es wird hierbei nicht auf die zahlreichen anamnestischen und klinischen Konstellationen und Risikofaktoren für ein Zervixkarzinom eingegangen.

Die Empfehlungen der AG-CPC orientieren sich nicht ausschließlich an den zytologischen Befundgruppen und erlauben damit ein individuelles Vorgehen unter besonderer Berücksichtigung der Kolposkopie. Sie berücksichtigen zudem neuere Erkenntnisse zur Prävention, Früherkennung und Behandlung des Zervixkarzinoms und der Vagina sowie zur Nachsorge nach Therapie. Der interventionellen Kolposkopie (gezielte Biopsien unter kolposkopischer Sicht = Target-Biopsien, operative Therapie unter kolposkopischer Sicht) kommt seit einigen

Abkürzungen

| | |
|----------|--|
| ACIS/AIS | Adenocarcinoma in situ |
| CIN | »Cervical intraepithelial neoplasia« |
| HIV | Humaner Immundefizienzvirus |
| HPV | Humaner Papillomvirus |
| LEEP | »Loop electrosurgical excision procedure« |
| LLETZ | »Large Loop Excision of the Transformation Zone« |
| PZG | Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (= SCJ) |
| SCJ | Squamo-Columnare-Junction (= PZG) |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| VAIN | Vaginale intraepitheliale Neoplasie |
| VIN | Vulväre intraepitheliale Neoplasie |
| ECC | Endozervikale Kürettage |
| ROC | »Receiver Operating Characteristic« |
| AUC | »Area under the curve« |
| HSIL | »High grade Squamous Intraepithelial Lesion« |
| LSIL | »Low grade Squamous Intraepithelial Lesion« |

Jahren insbesondere wegen der hohen Frühgeburtsrate nach Konisation und der Forderung nach gewebeschonenden Operationsverfahren eine zunehmende Bedeutung zu.

Diagnostik und Therapie von Präkanzerosen der Zervix und Vagina erfordern nicht nur eine hohe Expertise in der Kolposkopie, sondern auch Kenntnisse in Anatomie, Embryologie, Physiologie, Zytologie und Pathologie des unteren Genitaltrakts, insbesondere der Zervix und ihrer Transformationszone (T-Zone).

Die Grundlage der kolposkopischen Befunddokumentation stellt die internationale Kolposkopie-Nomenklatur Rio 2011 (11) dar. Die vorliegenden Empfehlungen orientieren sich an dem in Deutschland gegenwärtigen Gesundheitssystem (jährliches zytologisches Screening). Sie beruhen im Kontext mit der zytologischen Klassifikation München III, der histologischen WHO-Nomenklatur 2014 und der FIGO-Klassifikation auf einer ausgiebigen Literaturrecherche. Diese erhebt nicht den

Anspruch einer systematischen Recherche, wie sie mit öffentlichen Geldern von »Health Technology Assessment« (HTA), von der AWMF oder unabhängigen Gesundheitsinstituten unter hohen Kosten erarbeitet werden. Damit besteht das Risiko sogenannter »publication bias«. Leser und Anwender haben jedoch die Möglichkeit, ihr Wissen um die Kolposkopie über das Literaturverzeichnis weiter zu vertiefen.

Die Forderung nach qualifizierter Abklärung und Therapie von Präkanzerosen des unteren Genitaltrakts durch die Kolposkopie hat zu berücksichtigen, dass nicht jeder Frauenarzt die Methode beherrscht. Grobe Schätzungen gehen von 160–170 tausend Abklärungskolposkopien jährlich aus (Quaas 2015, pers. Mitteilung). Orientiert man sich an den weiter ansteigenden Zahlen von Gynäkologen mit Kolposkopiediplomen und zertifizierten Dysplasieeinrichtungen, ist das Argument, dass das Gesundheitssystem nicht in der Lage sei, die Kolposkopie flächendeckend auszuüben, mittlerweile nicht mehr haltbar.

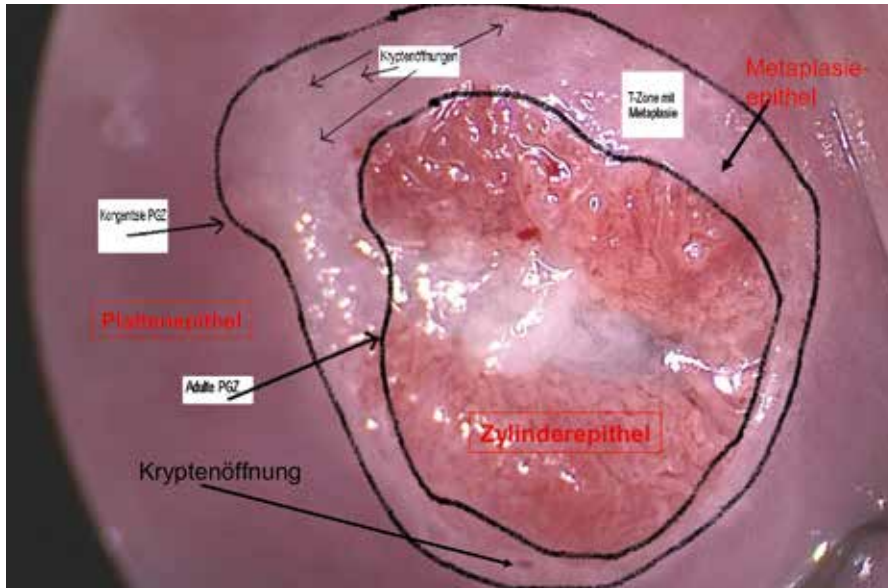


Abb. 1: Kolposkopie einer jungen Frau mit einer schmalen, 2 mm breiten T-Zone zwischen der äußeren kongenitalen und inneren adulten SCJ (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2011] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 1. Aufl, De Gruyter, Berlin, S. 9, Abb. 8)

Embryologie und Anatomie der Cervix uteri, der Transformationszone und der Vagina

In der Embryonalphase wachsen das noch einreihige und flache Müller'sche Epithel aus der Lendenregion und das plattenepitheliale Epithel des kaudalen Sinus urogenitalis aufeinander zu. Um die 16. SSW fusionieren die beiden Strukturen im oberen Drittel der Vagina. Hier wird bis zur 24. SSW das Epithel über metaplastische Vorgänge zu Plattenepithel umgewandelt (30, 36, 37). Die Transformation geht über die Vagina hinaus bis an die äußeren Anteile der Zervix. Die Grenzzone stellt die kongenitale Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG, »Squamocolumnar-Junction« [SCJ]) dar. Sie ist die äußere Begrenzung der Jahre später, zum Zeitpunkt der Menarche, sich entwickelnden Transformationszone (T-Zone). An der Portio ist das Plattenepithel außerhalb der kongenitalen PZG folglich vaginalen Müller'schen Ursprungs, während das Plattenepithel der T-Zone, das sich aus Zylinderepithel und Reservezellen entwickelt hat, uterines Müller'sches Epithel darstellt (99).

In der Kindheit findet sich noch keine T-Zone. Östrogene, pH-Verschiebung

und andere Ursachen führen in der Menarche an der kongenitalen SCJ erneut zu einer Metaplasie. Das Zylinderepithel beziehungsweise die Reservezellen werden hierbei zu Plattenepithel umgewandelt. Der geringe pH-Wert der Vagina nach der Pubertät ist der Hauptstimulus für die Transformation. Chronische Reizzustände, Traumata, Infektionen, Medikamente und Hormone (Steroide) spielen ebenfalls eine Rolle. Die Richtung Endozervix neu gebildete Grenze zum Zylinderepithel nennt sich adulte (funktionelle) PZG. Die Fläche zwischen der kongenitalen und der so wichtigen, in der Kolposkopie-Nomenklatur immer wieder hervorgehobenen, funktionellen (adulten) PZG stellt die T-Zone dar. Bei jüngeren Frauen besteht sie meistens aus drei Epithelarten: Zylinder- und Plattenepithel sowie metaplastisches Epithel. An der adulten SCJ kommen dicht unter dem Zylinderepithel gelegene Reservezellen hinzu, bei denen es sich um pluripotente Stammzellen handelt.

Die innere Grenzlinie der T-Zone, die adulte SCJ, verlagert sich im Lauf der Jahre bis zur Menopause kontinuierlich Richtung Endozervix, die äußere, die kongenitale, bleibt hingegen an Ort und Stelle. Damit wird im Lauf des Le-

bens die T-Zone immer breiter. Bei Mädchen und jungen Frauen ist sie sehr schmal, später wird sie bis zirka 7 mm breit (Abb. 1).

Vagina und Zervix sind embryologisch und histogenetisch unterschiedlicher Herkunft. Das Zylinderepithel der Endozervix und die verschiedenen Zellarten der T-Zone stellen uterines Müller'sches Epithel dar. Außerhalb der kongenitalen SCJ (äußere Ektozervix) und beim Plattenepithel der oberen Vagina handelt es sich hingegen um Müller'sches Epithel vaginaler Herkunft. Die unteren zwei Drittel der Vagina sind im Gegensatz aus dem Plattenepithel des Sinus urogenitalis aufgebaut (99). Weder morphologisch noch molekular lässt sich das uterine Müller'sche Plattenepithel von dem Müller'schen Plattenepithel vaginaler Herkunft unterscheiden. Die Umwandlung von einer Epithelart (Metaplasie) in eine andere erfolgt primär während der Menarche an der kongenitalen, später an der adulten SCJ und innerhalb der T-Zone aus Inseln zylindrischen Epithels beziehungsweise Reservezellen. Diese können sich mit humanen Papillomviren infizieren und in dysplastisches Epithel transformieren (29).

Die Kenntnisse zur Embryologie und Anatomie der Zervix und T-Zone sind für die Kolposkopie und die kolposkopische Nomenklatur von Bedeutung. Der erfahrene Kolposkopiker richtet seinen Fokus auf den inneren und zentralen Anteil der T-Zone mit der adulten SCJ, während die äußere T-Zone mit ihrer kongenitalen SCJ weniger relevant ist. Eine höhergradige CIN findet sich in deren Umgebung deutlich seltener und die hier gelegenen Dysplasien weisen geringere Schweregrade auf als die nahe der adulten SCJ gelegenen (Abb. 2). Kann diese nicht eingesehen werden, besteht das Risiko, eine höhergradige CIN, ein AIS (ACIS) beziehungsweise ein Karzinom zu übersehen.

In der Schwangerschaft bewirken die hohen Steroidkonzentrationen eine Auflockerung und Vergrößerung der Zervix, eine vermehrte Vaskularisation

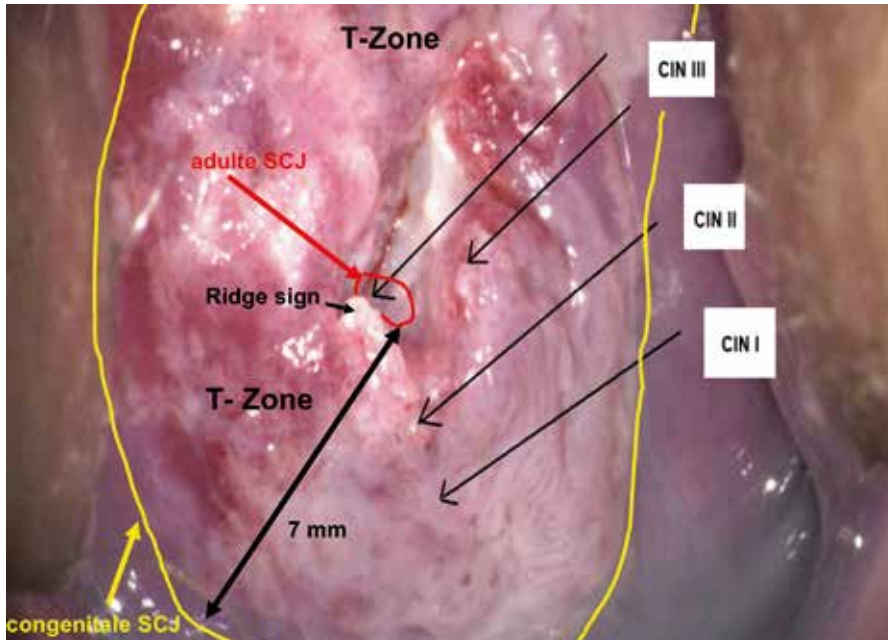


Abb. 2: Kolposkopie einer T-Zone der Cervix uteri (Breite 7 mm) mit einer CIN 3 nahe der adulten SCJ (kolposkopisch »ridge sign«). Nach peripher, Richtung kongenitale SCJ (gelbe Linie) nimmt der Schweregrad der CIN ab (CIN 2 bzw. CIN 1) (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2011] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 1. Aufl, De Gruyter, Berlin, S. 23, Abb. 22)

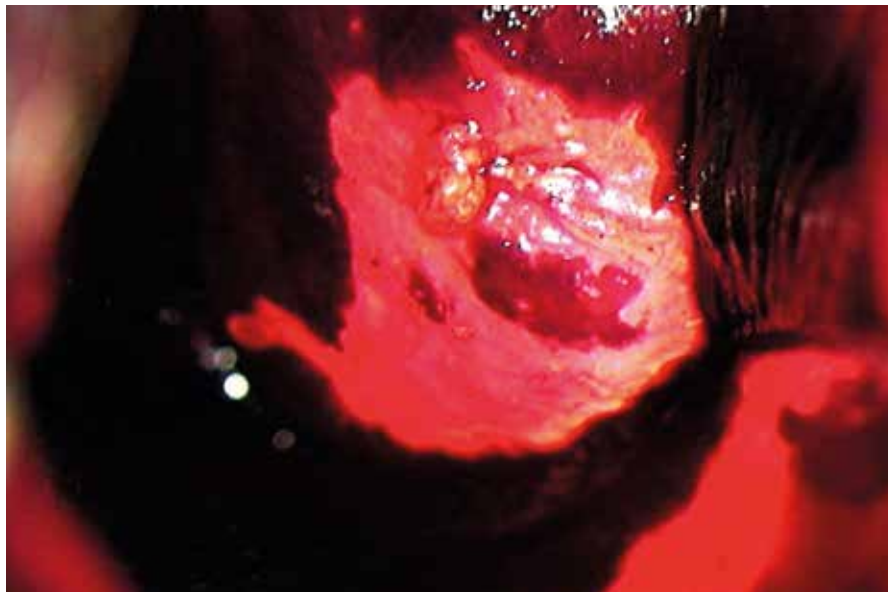


Abb. 3: Kolposkopie nach Jodprobe mit einer zentralen jodnegativen zervikalen T-Zone. Im Vaginalgewölbe auf die obere Vagina übergreifend (unterer Bildausschnitt) eine weitere jodnegative »kongenitale Transformationszone« (klinisch Adenosis vaginae) (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2013] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 2. Aufl, De Gruyter, Berlin, S. 79, Abb. 77)

und eine Inflammation mit Ödem (13, 89). Kolposkopisch zeigt sich eine Ausstülpung der T-Zone.

Sofern im oberen Müller'schen Vaginaldrittel die Umwandlung des Epi-

thels zu Plattenepithel komplett oder fokal ausbleibt, entwickeln sich, am häufigsten im Vaginalgewölbe, gelegentlich auch außerhalb der T-Zone noch an der Ektozervix, Inseln drüsiger Schleimhaut (99). Klinisch werden die

Herde als Adenosis vaginae bezeichnet, kolposkopisch sind diese jodnegativ (Abb. 3). In der kolposkopischen Nomenklatur werden sie als kongenitale Transformationszone der Vagina bezeichnet. Sie sind nicht zu verwechseln mit der kongenitalen SCJ der Zervix. Die Frauen weisen häufig einen harmlosen vaginalen Fluor auf. Spontan oder durch irritativ wirkende Medikamente beziehungsweise eine Laservaporisation können sich die Adenoseherde zu Metaplasie oder Plattenepithel umwandeln.

Für die operative Therapie sind neben Kenntnissen zur Anatomie der T-Zone auch diejenigen zur Endozervix, des Zervixkanals und des zervikalen Drüsenfelds von Bedeutung. Der Zervixkanal bildet anatomisch einen elliptischen virtuellen Hohlraum von 8 mm Durchmesser bei einer Länge von 30 mm. Funktionell (Sonografie) ist die Zervix länger bei großer Varianz. Die Schleimhaut bildet longitudinale Falten, die Plicae palmatae. Die Krypten reichen zirka 5 mm in die Tiefe.

Histologisch kennt man zwei Formen der plattenepithelialen Überhäutung. Bei der squamösen Epithelialisierung wächst an der adulten SCJ Plattenepithel unter das zylindrische Epithel, während bei der squamösen Metaplasie kleinste, unter dem zylindrischen Epithel gelegene Reservezellen proliferieren, ausreifen und über die verschiedensten Reifenzustände (reife und unreife Metaplasiezellen) zu Plattenepithel werden. Die squamöse Epithelialisierung kann man im mikroskopischen Präparat, gelegentlich auch im Kolposkop erkennen. Das Plattenepithel wird hierbei von dem daruntergelegenen Zylinderepithel abgestoßen.

Die Herkunft der Reservezellen ist bisher nicht geklärt. Immunhistologische Untersuchungen mittels Zytokeratinen belegen die molekulare enge Verwandtschaft zu Metaplasiezellen. Unreife Metaplasiezellen können hierbei morphologisch sowohl Merkmale von Zylinderepithelzellen (fokal Muzin) als auch von Plattenepithelzellen (Zytoke-

ratine, Glykogengranula) aufweisen. Reservezellen finden sich bevorzugt an der adulten SCJ. An dieser Stelle zeigt sich häufig im Stroma unmittelbar unter dem Zylinderepithel ein lymphozytäres Infiltrat.

Histologisch ähneln sich das unverhornte Plattenepithel von Vagina und Portio. Über die Basalzellschicht mit einer Dicke von 10 µ und die darüber gelegene Parabasalschicht, die kaum Glykogen enthält, erfolgt die Ausreifung zu den glykogenhaltigen Intermediärzellen und zu den großen, 50 µ im Durchmesser messenden Superficialzellen.

An der Ektozervix laufen proliferative, desquamative und Reifungsvorgänge parallel ab. Sie sind sowohl zytologisch als auch kolposkopisch erkennbar. Das Plattenepithel wird alle vier bis fünf Tage durch eine neue Zellpopulation ersetzt. Bereits nach drei Tagen einer lokalen oder systemischen Östrogengabe zeigt sich in der Zytologie und durch das Kolposkop die Ausreifung des primär atrophischen, lediglich aus Basal- und Parabasalzellen bestehenden Epithels. Die Maturation erfolgt hierbei durch Bindung von Östrogen an Rezeptoren der Basal-, Parabasal- und Intermediärzellen des Plattenepithels. Progesteron hingegen verhindert die Ausreifung.

Das Epithel der T-Zone der Zervix weist im Gegensatz zum vaginalen Plattenepithel vermehrt blutgefäßstragende Stromapapillen auf. In höhergradigen Dysplasien reichen diese bis nahe an die Oberfläche. Die Präkanzerosen an der Vagina zeigen dieses Phänomen nur in schwacher Ausprägung. Dies erklärt, dass kolposkopische Merkmale wie Mosaiken und Punktierungen an der Vagina selten beziehungsweise weniger stark ausgeprägt sind, was die kolposkopische Beurteilung erschweren kann.

Die zytologische Nomenklatur München III

München III (Tab. 1) stellt gegenüber der 25 Jahre alten Klassifikation Mün-

| Tabelle 1 | |
|---|--|
| Zytologische Nomenklatur München III (gekürzte Fassung) | |
| 0 | Unzureichendes Material |
| I | Unauffällige und unverdächtige Befunde |
| II | Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert ¹ |
| III | Unklare beziehungsweise zweifelhafte Befunde ² |
| IIID1 | Zellbild einer leichten Dysplasie |
| IIID2 | Zellbild einer mäßigen Dysplasie |
| Iva | Zellbild einer schweren Dysplasie beziehungsweise eines AIS (ACIS) ² |
| Ivb | Zellbild einer schweren Dysplasie beziehungsweise eines AIS (ACIS), Invasion nicht auszuschließen ² |
| V | Zellbild eines Karzinoms ³ |

¹ Ergänzung mit »suffices« (a, p,g,e,a), je nachdem, ob es sich um eine plattenepitheliale, glanduläre (Zervixdrüsenepithel) oder endometriale Läsion handelt beziehungsweise eine auffällige Anamnese vorliegt

² Ergänzung mit »suffices« (p,g,e), je nachdem, ob es sich um eine plattenepitheliale oder glanduläre Läsion handelt

³ Ergänzung mit »suffices« (p,g, e, x), je nachdem ob es sich um eine plattenepitheliale, glanduläre, endometriale oder sonstige Veränderung handelt

chen II einen Fortschritt dar. Die einzelnen Zellbilder sind klar beschrieben (42, 43, 62). Berücksichtigt werden Erkenntnisse zur HPV-Infektion sowie erstmals drüsige Zellveränderungen wie das Adenocarcinoma in situ (AIS, ACIS) und Adenokarzinom. Die frühere inoffizielle, nicht zu München II gehörende, von einigen Zytologen häufig vergebene Gruppe IIw, ist weggefallen.

München III hat im Gegensatz zu München II die dreistufige Graduierung der Dysplasien (leichte, mittelgradige, schwere) eingeführt. Die Gründe liegen in deren unterschiedlichem biologischen Verhalten. Damit steht sie im Gegensatz zur Bethesda- und WHO-Nomenklatur 2014, die ausschließlich zwischen niedrig- und hochgradigen Veränderungen (LSIL bzw. HSIL) differenzieren. Zytologen, Pathologen und Gynäkologen bietet

sich durch die Beibehaltung der ursprünglichen histologischen Graduierung (CIN 1–3) die Möglichkeit, jungen Frauen mit Zellen einer mittelschweren Dysplasie im Abstrich beziehungsweise einer CIN 2 in der Target-Biopsie ein abwartendes Verhalten zu empfehlen und damit von einer hohen spontanen Remissionsrate zu profitieren.

Die WHO-Klassifikation der Histologie der Cervix uteri

Die aktuelle WHO-Nomenklatur der Histologie der Präkanzerosen der Cervix uteri (117) berücksichtigt wie die zytologische Bethesda-Nomenklatur mit LSIL, HSIL bei der Graduierung der CIN ein zweistufiges System. CIN 2 und 3 wurden zu einer Risikogruppe zusammen gefasst (HSIL), CIN 1 wur-

Tabelle 2

| Histologische Typen der HSIL (nach 117) |
|--|
| Unverhornende HSIL |
| Verhornende HSIL |
| Kondylomatöse HSIL |
| Papilläre plattenepitheliale HSIL |
| Papilläre squamo-transitionelle HSIL |
| Flache HSIL (< 10 Zellagen) |

de zu LSIL. Als Gründe wurden eine geringe Übereinstimmungsrate bei CIN 2 und CIN 3, insbesondere bei CIN 2, ein ähnliches biologisches Verhalten und nicht ausreichende Daten zur Remission von CIN 3 angegeben. Bei den meisten Verlaufsstudien hatte man CIN 2 und CIN 3 zu einer Gruppe zusammengefasst.

Die WHO-Nomenklatur erlaubt allerdings nach wie vor, anstatt der empfohlenen Einteilung in LSIL und HSIL als Synonyme die einzelnen Dysplasiegrade CIN 1, CIN 2 und CIN 3 zu verwenden. Unter der CIN 1 werden hierbei auch diejenigen morphologischen Kriterien subsummiert, die ausschließlich Zeichen einer aktiven HPV-Infektion und noch keine Atypien beziehungsweise Mitosen aufweisen. Begründet wird dies, ähnlich wie in der Bethesda-Nomenklatur, mit der biologischen Gleichartigkeit von CIN 1 und einer reinen aktiven HPV-Infektion.

Für das klinische Vorgehen bei jungen Frauen mit einer HSIL in der Histologie (125) ist eine zusätzliche Graduierung in CIN-Grade von Vorteil, da bei CIN 3 eine operative Therapie ansteht, während bei jungen Patientinnen mit einer CIN 2 in der Target-Biopsie ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist (54). Hohe spontane Remissionsraten und das hohe Risiko einer Frühgeburt nach Konisation sprechen bei jungen Frauen gegen eine sofortige opera-

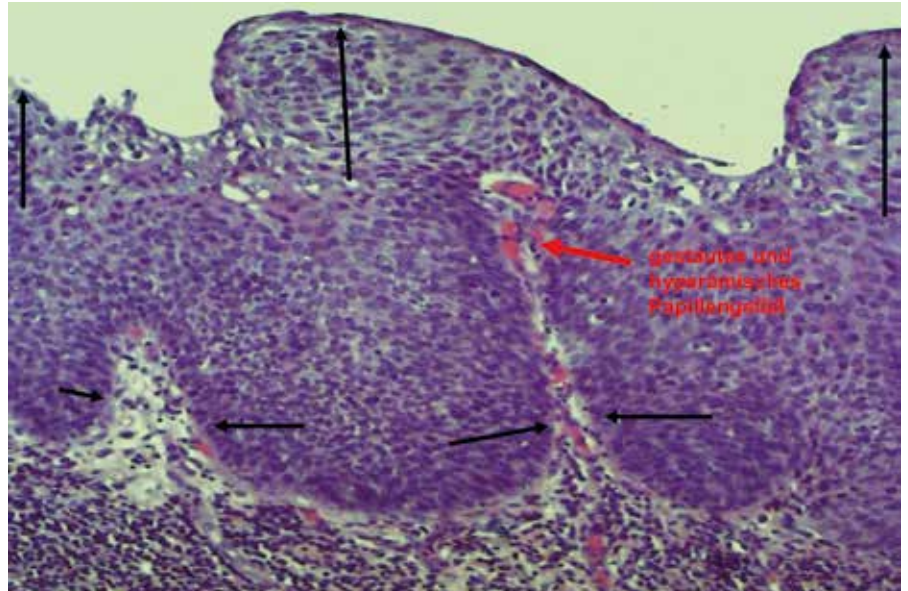


Abb. 4: Histologie einer CIN 3 mit verstärkter Epithelproliferation (→), welligem Epithel an der Oberfläche und durch den Epitheldruck bedingter Kompression der Papillengefäße (Stauung und Hyperämie) an deren Hälsen (kolposkopisch: grobe Punktierung) (mit freundlicher Genehmigung des Omnimed Verlags aus Kühn W et al. [2013]: Die aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie [AG-CPC] 2013. Sonderheft gyn 18, 46–56)

tive Therapie der CIN 2, wie sie in einigen Ländern empfohlen wird (94).

Die Kenntnis der unterschiedlichen histologischen Typen der HSIL ist für den Kolposkopiker von hoher Bedeutung (Tab. 2). Die meisten HSIL sind makroskopisch nicht erkennbar, lediglich kolposkopisch. Die kondylomatösen und verhornenden sind hingegen vielfach auch ohne Zuhilfenahme des Kolposkops sichtbar. Eine Besonderheit ist die nicht seltene »flache HSIL« (gelegentlich als »atypical immature metaplasia« [AIM] bezeichnet). Sie besteht aus < 10 Zellagen und ist p16-positiv. Im Gegensatz zu den anderen histologischen Typen ist über ihre kolposkopischen Merkmale wenig bekannt. Aufgrund fehlender Stromapapillen und der geringen Epithelhöhe ist nicht davon auszugehen, dass sie kolposkopisch die für die CIN 2/3 typischen, groben, stark essigweißen »Mosaik« und »Punktierungen« zeigen. Durch serielle histologische Aufarbeitungen von Konisationspräparaten an der Charité Berlin konnte gezeigt werden, dass die »flache HSIL« häufig in unmittelbarer Nachbarschaft einer CIN 2/3 beziehungsweise einer Erosion auftritt und kolposko-

pisch wenig Auffälligkeiten bietet (98). Damit sind kolposkopische Fehlbeurteilungen denkbar.

Die verschiedenen, nicht invasiven Frühformen des Adenokarzinoms der Zervix sind weniger gut definiert. Meistens handelt es sich um den endozervikalen Typ. Gelegentlich weisen sie Ähnlichkeiten mit der Darmschleimhaut auf (Becherzellen). Selten ist ein Sondertyp des AIS, die »stratified mucin-producing intraepithelial neoplasia«, abgekürzt »Smile«. Histologisch finden sich muzinhaltige Vakuolen im Zytoplasma.

Grundlagen der Kolposkopie

Die Kolposkopie stellt eine Auflichtmikroskopie dar, bei der zuerst ohne, dann mit Funktionsproben (Essigprobe, Schiller'sche Jodprobe) die Oberfläche eines Gewebes auf Niveau-, Farb- und Strukturunterschiede beurteilt wird. Es resultieren vielfach mosaikähnliche und punktförmige Muster, charakteristische Erhebungen und Einsenkungen des Gewebes, rötliche Punkte, Flecken und Streifen. Letztere

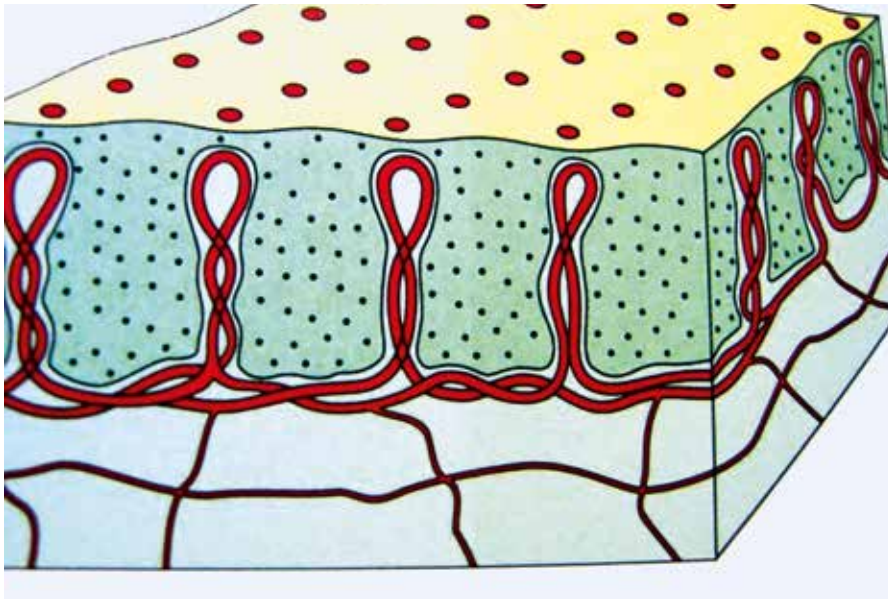


Abb. 5: Schematische Darstellung einer kolposkopisch leichtgradigen Läsion (»minor change«, zarte Punktierung). Nur geringe Zelldichte des Epithels ohne Kompression der Papillengefäße an den Halsen der Stromapapillen (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2013] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 2. Aufl, De Gruyter, Berlin, Abb. 63, S. 64)

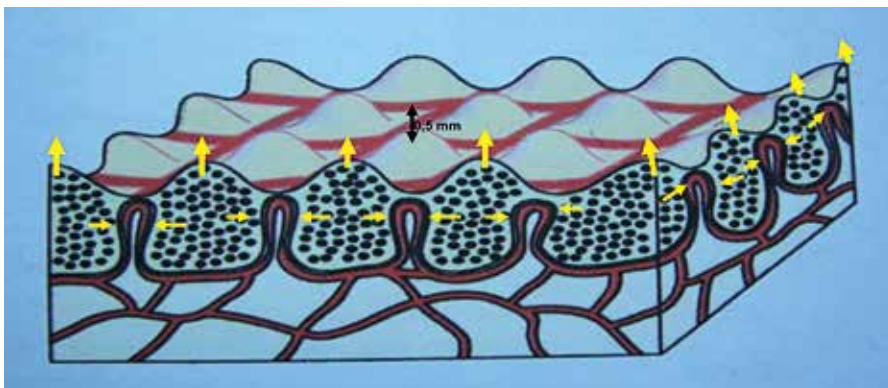


Abb. 6: Schematische Darstellung einer kolposkopisch schwergradigen Läsion (»major change«, grobes Mosaik) mit verstärkter Epithelproliferation (welliges Epithel an der Oberfläche, Kompression der Papillengefäße an deren Halsen der Stromapapillen, Stauung und Hyperämie, deutlich proliferierte Gefäße entlang der Basalmembran) (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2013] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 2. Aufl, De Gruyter, Berlin, S. 64, Abb. 64)

sind bedingt durch das Epithel hindurch schimmernde Gefäße in den bindegewebigen Papillen und im tiefer gelegenen Stroma. Essigweißes Epithel ist das Resultat einer verstärkten Reflexion des weißen Kolposkopiels an dem zellichten Epithel einer Metaplasie beziehungsweise CIN. Ab CIN 2/3 führt die erhöhte Zellproliferation zusätzlich zu einer welligen Erhabenheit des Epithels. Der zunehmende Epitheldruck bedingt eine Kompression der Papillengefäße an deren Halsen sowie

eine Stauung und Abflusshemmung des Bluts im venösen Schenkel. Die Niveauunterschiede des Epithels und die gestauten Gefäße sind sowohl in der Kolposkopie als auch im histologischen Bild sichtbar (Abb. 4).

Die gefäßbedingten Veränderungen imponieren bei einer CIN 2/3 kolposkopisch als größere rote Punkte beziehungsweise dickere Leisten als bei einer CIN 1. Die Niveauunterschiede an der Oberfläche des Epithels betragen

nach neueren Untersuchungen bei einer CIN 2/3 zirka 0,5 mm (Kühn, unpubliziert). Sie sind Folge einer unterschiedlich stark ausgeprägten Proliferation des Epithels in den verschiedenen Gewebeabschnitten. Prominente und stark hyperämische Gefäße entlang der Basalmembran bewirken grobe Mosaik (Abb. 5 u. 6).

Metaplastisches Plattenepithel und Epithel einer CIN 1 wird nach Betupfen mit Essigsäure aufgrund einer Eiweißausfällung und der vermehrten Resorption und verringerten Reflexion des weißen Kolposkopiels schwach essigweiß, während bei einer höhergradigen CIN aufgrund der hohen Zelldichte mit starker Reflexion die Reaktion schnell und intensiv eintritt (intensiv essigweißes oder opakes bzw. austernweißes Epithel) (Abb. 7).

Die Kombination von Oberflächenstruktur- und Gefäßdiagnostik mit der Essigprobe ergibt bei einer Metaplasie und CIN 1 verzögerte, zarte Essigreaktionen beziehungsweise feine Mosaik und Punktierungen an einem flachen Epithel, während bei CIN 2/3 mit der verstärkten Gefäßreaktion und den Niveauunterschieden an der Oberfläche die Reaktionen rasch eintreten und intensiv ausfallen und die Muster grob erscheinen.

Bei einem Adenocarcinoma in situ (AIS, ACIS) beziehungsweise Adenokarzinom fehlen die charakteristischen Essigreaktionen. Aufgrund nicht vorhandenen Plattenepithels und den in der Tiefe des Stromas, in den Zervixkrypten sich abspielenden neoplastischen Vorgängen, orientiert sich die Kolposkopie an indirekten Zeichen wie auffälligen, vielfach bizarren Gefäßmustern, an pathologischer Schleimsekretion und auffälligen Kryptenöffnungen an der Oberfläche.

Jodlösung (Lugol'sche Lösung) bewirkt an den oberen – durch Östrogen stimulierten glykogenhaltigen Zellen des Plattenepithels der Zervix und Vagina – eine tiefbraune Färbung. Tiefere Zellschichten, atrophisches, metaplasti-

Klinische und experimentelle Studien, Meta- und Cochrane-Analysen zur Kolposkopie

Die Zahl wissenschaftlicher Publikationen zur Kolposkopie mit experimentellen und klinischen Studien, Meta- und Cochrane-Analysen, HTA-Reporten und systematischen Literaturrecherchen ist hoch (u.a. 3, 4, 63–65, 73, 78, 84). Darunter finden sich auch prospektiv randomisierte Studien (u.a. 40). Auch mit der Therapie der CIN beziehungsweise AIS (ACIS) unter kolposkopischer Sicht (Kryotherapie, LEEP, Konisation, Laservaporisation, gewebeschonende Verfahren) beschäftigen sich zahlreiche Autoren. Das AQUA-Institut (3) und ein WHO-Komitee (»WHO Steering Group«) haben auf der Grundlage systematischer Literaturrecherchen zur kolposkopisch gesteuerten Therapie der CIN Empfehlungen mit Evidenzgraden publiziert (125). Somit kann sich die Kolposkopie im klinischen Alltag auf wichtige wissenschaftliche Aussagen stützen.

Sensitivität und Spezifität der Kolposkopie, ROC-Analysen

Nicht alle Studien zur Kolposkopie erfüllen die notwendigen Qualitätsanforderungen für klinisch bedeutsame wissenschaftliche Aussagen. In einer Metaanalyse (80) erfüllten neun von 86 Studien die strengen Kriterien der statistischen Auswertbarkeit (Vorhersagewerte, Wahrscheinlichkeitsquotient »likelihood ratio«, ROC-Analysen). Die Sensitivität betrug 96% (»range« 85–96%), die Spezifität 48% (»range« 48–70%). Werden CIN 2/3 und Karzinom beziehungsweise CIN 1 und Normalbefund zu jeweils einem Befund zusammen gefasst, liegt die Sensitivität bei 85%, die Spezifität bei 69%. Andere Autoren (18, 119) hatten ähnliche Werte ermittelt. In ROC-Analysen sind bei den genannten Autoren die Schwankungen für die Werte der AUC deutlich

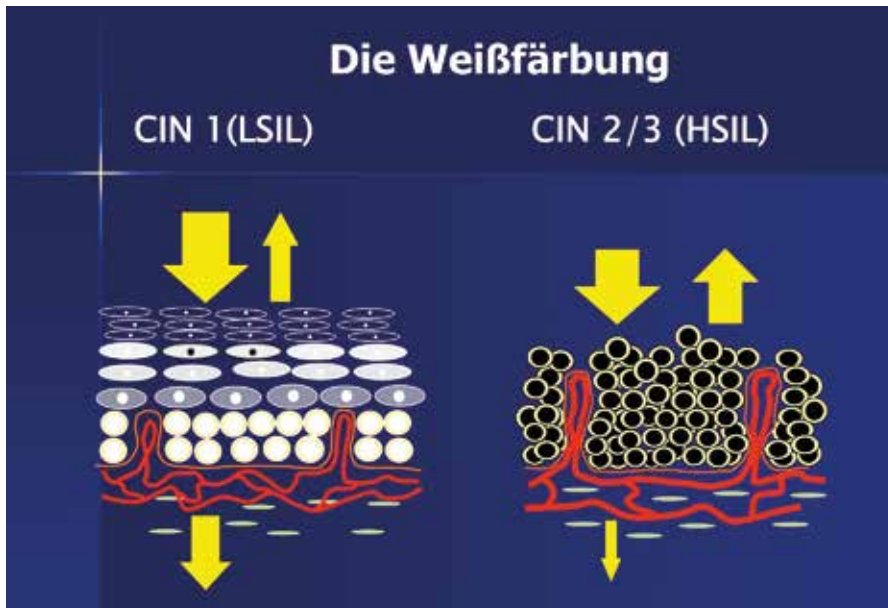


Abb. 7: Schematische Abbildung der Reflexion des weißen Kolposkoplichts an dem unterschiedlich zellichten Epithel einer CIN 1 beziehungsweise Metaplasie (kolposkopisch zart essigweißes Epithel) und CIN 2/3 (kolposkopisch intensiv essigweißes Epithel)

sches, entzündliches, dysplastisches und karzinomatöses Epithel enthalten kein Glykogen. Durch eine fünf bis sieben-tägige lokale Östrogenisierung wird bei einer Atrophie das Epithel hoch aufbaut, sodass sowohl die zytologische als auch kolposkopische Beurteilbarkeit deutlich verbessert wird.

Plattenepithel und Zylinderepithel sind kolposkopisch eindeutig zu identifizieren. Das in der Prämenopause hoch aufgebaute Plattenepithel färbt sich nach Betupfen mit Jod (Schiller'sche Probe) tiefbraun an. Nach Auftragen von Essigsäure zeigt es keine Farbänderung. Zylinderepithel weist in der Vergrößerung ein für ein Drüsenepithel typisches trübchenförmiges Bild auf, wobei der abgesonderte Zervixschleim an der Oberfläche sich nach Betupfen von Essig weiß anfärbt, aber abwischbar ist. Das in der Postmenopause nur aus Basal- und Parabasalzellen bestehende atrophische Plattenepithel ist glykogenfrei. Damit ergibt sich nach der Schiller'schen Probe keine Braunfärbung und die Essigprobe fällt negativ aus.

Die Metaplasie im Bereich der T-Zone stellt einen multifokalen Prozess mit zahlreichen Inseln am Zylinderepithel dar. Erste kolposkopische Zeichen ei-

ner frühen Umwandlung sind Verlust der Durchsichtigkeit der Drüsenzotten an der Spitze, eine Zunahme der Klarheit und eine Demarkation der Gefäßstrukturen. Die Spitzen der Villi treten hierbei als opake Strukturen gegenüber dem roten Hintergrund in den Spalten der Zotten hervor. Nach der Essigprobe kommt es meistens nach einigen Sekunden bis Minuten zu einer zarten Weißfärbung. Die Weißfärbung beruht auf einer erhöhten Kerndichte des metaplastischen Epithels. Diese findet sich allerdings auch in abnormem Epithel, HPV-infiziertem Plattenepithel und dem Epithel einer CIN.

Sichere kolposkopische Merkmale, um zwischen reifer und unreifer Metaplasie zu unterscheiden, sind nicht bekannt; man kann allenfalls davon ausgehen, dass die Intensität der Undurchsichtigkeit mit dem Reifegrad der Metaplasie korreliert. Auch das metaplastische Epithel ist glykogenfrei; damit bleibt es nach der Schiller'schen Jodprobe hell. Bei der squamösen Epithelialisierung erkennt man im Kolposkop, wie sich die zungenförmigen Ausläufer des Plattenepithels zwischen die Basalmembran und die benachbarten Zylinderepithelzellen schieben und sich von dem Stroma ablösen.

geringer; sie liegen für die Erkennung einer höhergradigen Dysplasie durch die Kolposkopie von Frauen mit auffälligen Zytologien bei $> 0,8$. Die Sensitivität für die Erkennung einer leichten Dysplasie durch die Kolposkopie weist niedrige Werte auf (76, 77). Mit zunehmendem Dysplasiegrad steigt der Wert für die Sensitivität der Kolposkopie an. Damit ergeben sich je nach CIN-Grad unterschiedliche AUC-Werte in den ROC-Kurven. Für das Screening und für die Erkennung einer CIN 1 liegen sie mit Werten $< 0,8$ im ungünstigen Bereich.

Die Kolposkopie erkennt »major changes« deutlich besser als »minor changes«. Bleibt die CIN 1 bei der kolposkopischen Diagnostik unberücksichtigt, steigt damit die Sensitivität für die kolposkopische Diagnostik einer CIN 2/3 an (46).

Leichtgradige Läsionen sind hingegen kolposkopisch nicht beziehungsweise nicht mit ausreichender Sicherheit zu diagnostizieren. *Del Pino et al.* (26) fanden bei Frauen mit einer HPV-positiven leichten Dysplasie in $> 50\%$ eine unauffällige Kolposkopie, in $> 40\%$ kolposkopische »minor changes« und in $3,7\%$ »major changes«. Diese ungünstigen Daten gelten auch für erfahrene Kolposkopiker; deren Übereinstimmungsraten kolposkopischer Befunde sind gering. Nach *Massad et al.* (71) lassen sich durch die Essigprobe Frauen mit einer CIN2+ identifizieren. Kolposkopisch weniger charakteristische Merkmale sind hingegen für ein kolposkopisches Grading weniger geeignet. Die Autoren schlossen daraus, dass alle essigweißen Herde biopsiert werden sollten, um die Sensitivität der Kolposkopie bei ausreichender Spezifität zu verbessern.

Der positive Vorhersagewert der kolposkopisch geführten Biopsie für die Erkennung einer CIN 2/3 beträgt 97% , der negative 48% (16). In dieser Studie lag die Sensitivität bei 74% , die Spezifität bei 91% . Die Werte bewegten die Autoren, die kolposkopisch gestützte Biopsie nicht zu empfehlen; mit der

Methode würde die Krankheit unterschätzt und einige CIN 2/3 beziehungsweise Mikrokarzinome nicht erkannt.

Der positive prädiktive Wert ist hoch, wenn es um die Interpretation von kolposkopischen Grad-2-Läsionen nach der Internationalen Kolposkopie-Nomenklatur geht (46).

Die Treffsicherheit der Kolposkopie erhöht sich nicht nur mit dem Schweregrad der Läsion, sondern auch mit der Kenntnis der Ausdehnung und Größe der Läsion, der Zahl der befallenen Quadranten an der Zervix, der Kenntnis klinischer und zytologischer Befunde und der Zahl der gegebenenfalls durchgeführten Biopsien (Target-Biopsien). Auch eine zusätzliche ECC erhöht die Treffsicherheit (38, 39, 48, 50, 95, 96, 109, 118). Durch Hinzunahme zahlreicher Informationen und Zusatzuntersuchungen kann die Sensitivität der Kolposkopie bis auf Werte $> 90\%$, die der Spezifität bis 70% gesteigert werden. Der prädiktive Wert für die Erkennung einer Läsion durch die Kolposkopie steigt hierbei auf $> 65\%$ an.

Reliabilität der Kolposkopie

Die Reliabilität (Übereinstimmungsrate) verschiedener kolposkopischer Kriterien wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Während sich für die genaue Position einer Läsion und deren Farbe sowie die Grenzen beziehungsweise die Erkennung einer HPV-Infektion durch die Kolposkopie schlechte Übereinstimmungswerte ergeben ($\kappa < 0,5$), sind diese für die Unterscheidung von kolposkopischen »major« und »minor changes« die Indikation für eine Target-Biopsie und die Diagnosesicherung einer höhergradigen CIN akzeptabel bis gut (33–35, 49, 106, 111).

Nach einer Studie der Charité Berlin sind die Befundkriterien der Internationalen Kolposkopie-Nomenklatur gut reproduzierbar ($\kappa 0,6$) bei 14% Unter- und 18% Überbewertungen (105). Mit zunehmender Expertise des

Kolposkopikers steigen die Werte für die Übereinstimmung an (24, 46). Sehr gut sind sie für die Identifikation kolposkopischer »major changes« (46) und der SCJ bei den T1- und T3-Typen, während sie für den Typ 2 schlechter ausfällt (69).

Die Kolposkopie ist nach Datenlage hinsichtlich Reliabilität und Treffsicherheit vergleichbar mit zahlreichen anderen etablierten diagnostischen Methoden in der Medizin (Röntgen, Computertomografie [CT], Magnetresonanztomografie [MRT], Laboruntersuchungen) (59).

Kolposkopie im Screening

Für die CIN 1 existieren keine charakteristischen kolposkopischen Merkmale. In einer Studie von *Del Pino* (26) zeigten Frauen mit HPV-positiven leichten Dysplasien lediglich in 40% kolposkopische »minor changes«, $> 50\%$ wiesen einen kolposkopischen Normalbefund auf. Zudem wird in HTA-Berichten immer wieder auf die ökonomisch ungünstige Kosten-Nutzen-Situation der Kolposkopie im Screening hingewiesen. Die Aussage einzelner Autoren, dass die HPV-Infektion beziehungsweise CIN 1 kolposkopisch diagnostiziert werden könne, stellt eine Expertenmeinung ohne Evidenz dar.

Kolposkopie bei auffälliger Zytologie

Die Übereinstimmung zwischen Zytologie und Kolposkopie wurde in einer retrospektiven Analyse aus British Columbia an > 84.000 Frauen errechnet (7). Sie lag bei $> 90\%$, wobei die Kolposkopie den Schweregrad der Läsion in 8% überschätzt und in $1,5\%$ unterschätzt hatte. Die Genauigkeit der Kolposkopie nahm hierbei bei hoher Sensitivität und geringer bis mäßiger Spezifität zu. Nach der ALTS-Studie verbirgt sich hinter zytologisch leichtgradigen Dysplasien in 28% eine CIN 3 (23). Diese konnte in $> 60\%$ durch die Kolposkopie erkannt werden.

Widersprüchlich wird diskutiert, ob bei jungen Frauen von 20–25 Jahren ein zy-

tologisches Screening und bei zytologisch geringgradigen Dysplasien Kolposkopien notwendig sind. Einerseits sind gerade in dieser Altersgruppe die Remissionsraten bei CIN sehr hoch und Zervixkarzinome selten, andererseits ist gerade in Großbritannien ein deutlicher Anstieg des Zervixkarzinoms in den Altersgruppen 20–35 Jahre zu verzeichnen (17). Diese wären nur zu vermeiden, wenn das Screening auch die sehr jungen Frauen erfassen würde. Ob die zunehmende Inzidenz des Zervixkarzinoms bei den 20- bis 25-Jährigen eine »wahre Zunahme« des Zervixkarzinoms darstellt oder nicht eine Fehlinterpretation der Statistik, wie von Epidemiologen des »Cancer Research UK« behauptet, ist nicht geklärt (17).

Kolposkopie bei unauffälliger beziehungsweise unterbewerteter Zytologie

Die Indikation zur Kolposkopie wird von einigen Autoren dadurch begründet, dass in seltenen Fällen durch die Zytologie eine CIN 2/3 beziehungsweise ein Karzinom nicht erkannt wird. Häufiger gibt es Abweichungen um einen Grad zwischen der zytologischen Gruppe und dem definitiven durch Histologie bestimmten CIN-Grad (Target-Biopsie, Konisationspräparat). In > 25% kann sich hinter der zytologischen Verdachtsdiagnose eine CIN 2/3 verbergen, selten ein Karzinom (23). In einer Auswertung von Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen an 16,2 Millionen Frauen (Benchmark-Bericht der KVen) ergab sich bei der zytologischen Gruppe IIID (zytologisch Verdacht auf CIN I bzw. CIN 2) in 30% eine CIN 3, in 0,6% ein Karzinom. Es ist hierbei von einem »bias« auszugehen, da die Gruppe IIID meistens keine histologische Klärung erfährt. Bei der Gruppe IVa lag die Karzinomrate bei 3,8% (74).

In mehreren Untersuchungen von *Katki* et al. (51) entwickelten von 133.947 21- bis 24-jährige Frauen mit einer LSIL (Verdacht auf CIN 1) lediglich 0,6% eine CIN 2 beziehungsweise CIN 3. Das Risiko für invasive Malignität kalkulierten die Autoren mit lediglich drei Karzinomen bei annähernd Null.

Kolposkopisch nicht erkannte CIN 2+ (CIN 2, CIN 3, AIS, Karzinom)

Die publizierten Daten zur Kolposkopie von nicht erkannter CIN 2/3 bei Frauen mit auffälligen Zytologien schwanken. Sie hängen von der Expertise des Kolposkopikers, von den verschiedenen T-Zonen-Typen, von der Größe der Läsion und der Anzahl der Biopsien (Target-Biopsien) ab. Bei *Moos* et al. (82) und *Underwood* et al. (120) lagen sie bei 30%. Bereits durch ein zweitägiges Training in Kolposkopie lassen sich die Trefferraten für die Erkennung einer Pathologie um 20–25% verbessern (33). Durch eine zusätzliche ECC lässt sich die Erkennungsrate weiter steigern (100). Nach *Byrom* et al. (16) wurden einige Mikrokarzinome, Karzinome und glanduläre Läsionen durch die Kolposkopie nicht erkannt.

Nach *Hopman* (50) macht die Rate an übersehener, kolposkopisch-negativer CIN bei Frauen mit positiver Zytologie 14% aus. Die Rate bei Mikrokarzinomen ist mit > 60% höher, bei kleinen Karzinomen liegt sie bei 30%.

Pretorius et al. (97) hatten bei kolposkopisch unauffälligen Frauen mit einer CIN 3 nachgewiesen, dass sich durch ungezielte, das heißt an zufällig ausgesuchten Stellen der Zervix entnommene Biopsien (Random-Biopsien), kombiniert mit einer ECC, die definitive Diagnose sichern lässt. Nur vereinzelt waren in dem beschriebenen Kollektiv Exzisionen durch die Schlinge beziehungsweise Konisationen zur Diagnosesicherung notwendig.

Vielfach sind die falsch-negativen Befunde der Kolposkopie nicht methodisch bedingt, sondern gehen zu Lasten einer unzureichenden Technik oder mangelnden Erfahrung des Kolposkopikers. *Hopman* et al. (48) und *Ballagh* et al. (5) schätzen sie auf 70%. Probleme bereiten auch eine nicht einstellbare Zervix sowie die nicht komplette Übersehbarkeit der T-Zone (T3-Zone), das Übersehen kleiner Befunde an oder nahe der adulten SCJ

und der Verzicht auf eine oder mehrere Target-Biopsien (33, 34, 38, 49, 105, 111). Eine weitere Ursache einer unzureichenden Kolposkopie und damit Übersehen einer Präkanzerose kann die nicht seltene »flache CIN« sein, der die für die kolposkopische Diagnostik typischen Merkmale fehlen (98). Zu berücksichtigen sind zudem die Grenzen der Methode.

Kolposkopisch gesteuerte Biopsien (Target-Biopsien)

Durch mehrere Target-Biopsien kann die Trefferrate zur Erkennung einer CIN 2+ gesteigert werden. *Gage* et al. (38) hatten als Optimum zwei Biopsien errechnet. Bei zytologischem Verdacht auf eine CIN 2+ ohne kolposkopische Auffälligkeiten müssen erweiterte diagnostische Maßnahmen wie Random-Biopsien, eine ECC beziehungsweise gelegentlich eine LEEP beziehungsweise eine HPV-Testung diskutiert werden (97).

Kolposkopische und sonstige Prognosefaktoren als Marker für Remission/Progression der CIN

Kenntnisse zur Dynamik der CIN (Regression, Persistenz, Progression) in Abhängigkeit von kolposkopischen und weiteren Prognosefaktoren (u.a. kolposkopischer und zytologischer Grad, Größe der kolposkopisch bestimmten CIN, HPV-Typ) erleichtern dem Kolposkopiker die Entscheidung, ob er sich für ein abwartendes Verhalten oder für eine Therapie entscheidet.

In den meisten Studien zur Remission und Progression von Dysplasien wurden die Gruppen CIN 2 und CIN 3 zu einer Gruppe zusammengefasst, da Biomarker nicht in der Lage sind, eine Unterscheidung vorzunehmen (54, 117).

Nach *Katki* et al. (51) weisen HPV-positive, zytologisch und kolposkopisch unauffällige Frauen > 30 Jahren ein Fünf-Jahres-Risiko für eine CIN 3+ von zirka 4% auf. Das Progressionsrisiko innerhalb von fünf Jahren für 25- bis

29-jährige Frauen mit einer zytologisch leichten Dysplasie liegt bei 3%. Es steigt für 26- bis 30-Jährige auf 5% an. Bei den 30–34 Jahre alten Frauen liegt es bei 6,1%, um in der Altersgruppe 60–64 Jahre auf 2% zu fallen. HPV-negative, zytologisch positive Frauen haben ein geringeres Risiko (2% bei 30- bis 34-Jährigen, 2,6% bei 60- bis 64-Jährigen).

Größere CIN 3 weisen ein höheres Risiko für eine Invasion auf als kleinere. Unter 10 mm Oberflächenausdehnung sind Invasionen selten, ein höheres Risiko besteht bei einer CIN > 20 mm (109, 118). Auch das Volumen der CIN innerhalb des kolposkopisch nicht sichtbaren Kryptenfelds ist für die Prognose entscheidend. Der kolposkopisch vermessene Durchmesser der CIN an der Oberfläche lässt hierbei Rückschlüsse auf das Volumen der CIN zu.

Kolposkopische Verlaufsbeobachtungen an einem größeren Kollektiv sind selten. *Del Pino et al.* (26) beobachteten an 17 Frauen mit einer kolposkopischen »major change« in neun Fällen eine Persistenz und in sieben eine Remission. Bei einer Patientin kam es zu einer Progression.

Spontane Remissionen von leichten Dysplasien sind häufig. Bei Mädchen und jungen Frauen beträgt die Rückbildungsrate > 70%. Sie nimmt mit zunehmendem Alter ab, bei längerer Persistenz der Infektion und insbesondere bei den »very high risk«-HPV-Typen 16/18/33. Das Progressionsrisiko der leichten Dysplasie zu einer CIN 3+ beträgt bei den 21- bis 24-Jährigen für einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren 3% und 5% bei den 25- bis 29-Jährigen (51).

Eine Remission von HSIL (CIN 2/3) zu CIN 1 wird neben dem Alter der Frau und weiteren Risikofaktoren insbesondere in Abhängigkeit von der kolposkopisch bestimmten Größe der Dysplasie und der verschiedenen HPV-Typen in 30–50% beschrieben (117). Die HPV-Typen 16/18 machten hierbei 50% aller CIN 2/3 aus.

Die Regressionsraten betragen bei HPV-16/18-positiven, sehr jungen Frauen mit einer CIN 2 50% nach drei Jahren, bei HPV-positiven, aber Typ-16/18-negativen, knapp 80% (83).

Die spontane Rückbildungsrate in einer durch eine kolposkopischen Target-Biopsie nachgewiesenen CIN 2 lag bei 30 bis > 50% (83, 91, 116, 117).

Bei 15% der jungen Patientinnen mit einer CIN 2 kommt es innerhalb von drei Jahren zu einer CIN 3 (83). Das Risiko für eine Progression zu einem Karzinom innerhalb von ein bis zwei Jahren ist gering (72).

Die Progressionsraten unbehandelter CIN 3 innerhalb von 30 Jahren betragen 50% (72). Innerhalb eines Jahres entwickeln hierbei 0,5–1% aller Betroffenen ein Karzinom.

Das Risiko für die Entwicklung einer CIN 3 nach 12 Monaten bei niedriggradigen HPV-positiven Dysplasien mit den »very high risk«-HPV-Typen (16/18/33) beträgt 12%, nach 10 Jahren 20%. Das Risiko bei HPV-positiven, jedoch Typ 16/18-negativen Frauen, ist gering. Es liegt für eine Entwicklung einer CIN 3 über 10 Jahre nur wenig über dem Risiko einer HPV-negativen Population (53).

Kolposkopisch-gesteuerte Exzision der CIN 3

Der Standard der Therapie der CIN 3 ist die operative Entfernung der Läsion (LEEP, Konisation). Die Daten zur Dynamik der unbehandelten CIN 3 sind unzureichend, sodass ein abwartendes Verhalten nur in Ausnahmefällen indiziert ist (u.a. Schwangerschaft). Andererseits ergibt sich keine Notwendigkeit eines überstürzten und reflexartigen Handelns. Zervixkarzinome sind in den ersten zwei Jahren nach der Diagnostik einer nichtoperierten CIN 3 selten. Von 92 Frauen mit einer persistierenden CIN 3 hatten nach 30 Jahren 50%, nach fünf Jahren 20% und nach einem Jahr < 5% ein Karzinom entwickelt (72). Gut dokumentiert ist der

13-jährige Krankheitsverlauf einer 29-jährigen Frau mit einer Typ-18-positiven HPV-Infektion, die jegliche Form der Diagnostik zugelassen, hingegen eine Therapie verweigert hatte. Nach 10 Jahren hatte sie ein frühes Zervixkarzinom entwickelt. Weitere drei Jahre danach war sie an den Folgen des metastasierten Karzinoms verstorben (12).

Kolposkopie in der Schwangerschaft

5% aller Schwangeren weisen auffällige zytologische Abstriche auf. In der Schwangerschaft ist die Einsehbarkeit in die T-Zone aufgrund der Protrusion und Eversion der Endozervix nicht eingeschränkt. Ödem, Inflammation, Lividität, vermehrte Schleimbildung, Deziduositis und Verletzbarkeit des Epithels können die kolposkopische Beurteilung erschweren, was zu einer Überbewertung des kolposkopischen Befunds führen kann (6, 89).

Kolposkopie und Therapie beim ACIS und Adenokarzinom

Bei jungen Frauen wird das ACIS in 15% aller zervikalen Neoplasien beschrieben (17). Die Inzidenz des Adenokarzinoms ist zunehmend, während das Plattenepithelkarzinom abnimmt (53). Für die Kolposkopie des Adenocarcinoma in situ der Zervix (AIS, ACIS) und des Adenokarzinoms gibt es deutlich weniger systematische Untersuchungen und Studien als für die CIN. Dies hängt mit den nur wenig charakteristischen kolposkopischen Merkmalen der drüsigen Neoplasien zusammen. Kolposkopisch ist eine sichere Unterscheidung zwischen ACIS und invasivem Adenokarzinom nicht möglich (8). Unter dem Kolposkop zeigen sich essigweiße Villi, große Drüsenöffnungen, papilläre Strukturen, epitheliale Knospen und Gefäßveränderungen (126), Merkmale, die nur schwer zu reproduzieren sind. In Kenntnis zytologischer Atypien an Drüsenzellen liegt die kolposkopische Treffsicherheit für ein ACIS bei 50%. Von allen ACIS sind 30% mit einer CIN assoziiert, was zur Entdeckung der Präkanzerose führen kann. Bei abgeschlossener Fa-

milienplanung ist eine Hysterektomie zu bevorzugen. Bei einer Konisation sollten eine R0-Resektion mit tumorfreien Rändern von > 3 mm mit einer Konuslänge von 25 mm und eine endozervikale Kürettage angestrebt werden (31, 126). Nach Konisation eines ACIS mit positiven chirurgischen Rändern ist die Rezidivrate sowohl für ein ACIS als auch für ein Adenokarzinom hoch. Nach *van Hagenem et al.* (122) kann beim Adenocarcinoma in situ eine LEEP nur dann durchgeführt werden, wenn die gesamte Läsion gut einsehbar ist und absehbar ist, dass sie mit einer einzigen Schlinge mit freien Absetzungsändern entfernt werden kann. Gelingt dies nicht, besteht ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Die Autoren fordern aus diesem Grund für die Schlingenexstirpation des ACIS eine hohe Expertise in Kolposkopie und operativer Technik. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, sollte das ACIS durch eine Messer- bzw. Laserkonisation entfernt werden (73). Nach einer aktuellen Studie, die die Rezidivrate, den R-Status und die Entwicklung von Karzinomen nach LEEP beziehungsweise Messerkonisation berücksichtigt hatte, wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen gefunden (68).

Kolposkopie beim mikroinvasiven Zervixkarzinom

Für die Mikrokarzinome gelten kolposkopisch ähnliche Kriterien wie für die CIN und das ACIS. Sie sind nicht oder kaum von einer CIN 3 zu unterscheiden. Die plattenepithelialen und drüsigen Mikrokarzinome sind nach FIGO und der TNM-Klassifikation durch eine Invasionstiefe von ≤ 3 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm definiert (IA1) beziehungsweise > 3 –5 mm und ≤ 7 mm (IA2) definiert. Die drüsigen Subtypen verhalten sich biologisch ähnlich wie die plattenepithelialen (114). Die 5-Jahres-Überlebensraten waren in einem größeren Kollektiv mit 98,8 beziehungsweise 97,8% und die Rate an Lymphknotenmetastasen im Sampling mit 0,7 und 0,8% identisch.

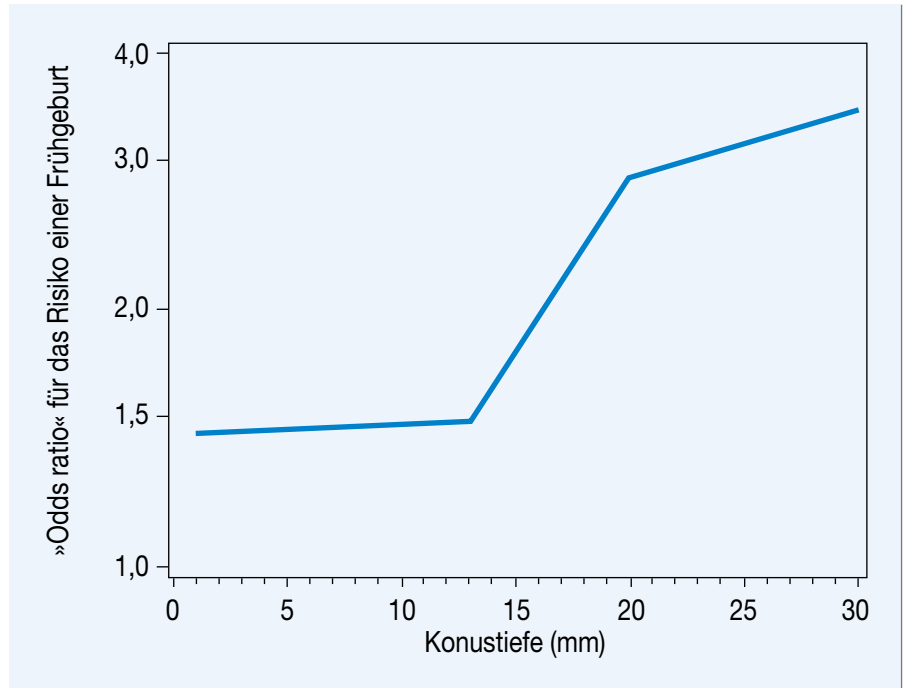


Abb. 8: Frühgeburtenrisiko in Abhängigkeit der Konustiefe in mm (nach 88)

Chirurgische Therapie der CIN/AIS unter kolposkopischer Sicht

Zur den verschiedenen chirurgischen Therapien der CIN und AIS gibt es wissenschaftliche Daten, auch Meta- und Cochrane-Analysen sowie Empfehlungen der WHO. Sie umfassen die »Large Loop Excision of the Transformation Zone« (LLETZ), das heißt die Resektion der gesamten Transformationszone, die Schlingenexzision (LEEP), die konventionelle Konisation mit der Schlinge oder dem Messer, die Laserkonisation beziehungsweise die Laservaporisation, die Kryotherapie und gewebeschonende Verfahren. Insbesondere bei jungen Frauen mit prospektivem Kinderwunsch stellt sich bei der CIN/AIS die Frage nach der optimalen Operationsmethode (LEEP vs. Messerkonisation).

Nach einer Bewertung durch ein WHO-Panell unterscheiden sich beide Verfahren hinsichtlich der Vor- und Nachteile nur gering (125). Der größte Vorzug liegt in der geringeren Frühgeburtenrate nach LEEP verglichen mit der Messerkonisation. Begründet wird dies mit dem größeren chirurgischen Eingriff einer Konisation. Für die The-

rapie des AIS gilt ebenso, dass die Frühgeburtenrate nach LEEP geringer ist, allerdings steigt auch das Risiko für ein Rezidiv des AIS beziehungsweise des Adenokarzinoms auf 16% an (113).

Zur Fertilitätseinschränkung und Frühgeburtenrate nach Konisation gibt es weitere zahlreiche Studien und Metaanalysen (u.a. 3, 65). Die Konisation beeinflusst die Fertilität nicht und im 1. Trimester steigt die konisationsbedingte Abortrate nicht an. Hingegen ist sie im 2. Trimester erhöht. Zu Deutschland liegen folgende Zahlen vor: Die Geburtenrate/Jahr liegt bei 180.000, 22.500 hatten in der Anamnese eine Konisation, 3.000–4.000 sind konisationsbedingte Frühgeburten. Die Kosten einer Frühgeburt zwischen der 24. und 32. SSW liegen bei 76.980 Euro (21, 57, 90, 112).

Das Ausmaß der Konisation (Länge bzw. Volumen des Konus) beeinflusst die Frühgeburtenrate signifikant (10, 93). Ab einer Konustiefe von 13 mm steigt das Frühgeburtenrisiko dramatisch an (Abb. 8) (88).

Es gibt eine klare Korrelation zwischen dem Ausmaß des operativen Eingriffs

und der Schwangerschaftsdauer sowie der Zahl der Konisationen (66). Bereits eine Konisation erhöht bei einer späteren Schwangerschaft das Frühgeburtenrisiko um ein Mehrfaches. Nach einer systematischen Literaturrecherche liegt das Frühgeburtenrisiko bei Frauen ohne Konisation bei 44 von 1.000 Geburten und nach einer Messerkonisation je nach Studie zwischen 61–171, im Mittel bei 106/1.000 (10). Nach *Noehret al.* (88) erhöht sich das Risiko für eine Frühgeburt nach einer LEEP von 3,5 auf 6,9%. Zwillingsschwangerschaften weisen ein noch wesentlich höheres Risiko auf. Durch eine gewebe-schonende Exzision der CIN unter kolposkopischer Sicht lässt sich bei kolposkopisch günstigen Bedingungen das Frühgeburtenrisiko reduzieren (4, 14, 59, 66, 90, 93).

Kolposkopie als Referenzmethode in der Überprüfung experimenteller Therapien

Die Kolposkopie ist die Referenzmethode der Wahl bei der Prüfung neuer experimenteller diagnostischer und therapeutischer Verfahren (u.a. Imiquimod, photodynamische Therapie, Vakzinierungsstudien) bei der CIN und AIS (44, 47). Sie ist das einzige Verfahren, das eine Aussage zur Größe der Läsion und zur Dynamik während der Therapie- beziehungsweise Beobachtungsphase erlaubt.

Kolposkopie nach operativer Therapie der CIN

Exzisionen (Konisationen, LEEP) weisen nach einer R1-Resektion der CIN 2/3 gegenüber einer R0-Resektion eine höhere Rezidivrate auf (107, 108). Zahlreiche Studien zeigen, dass in diesen Situationen eine Re-Konisation nicht indiziert ist.

In den Operationspräparaten nach Exzisionen mit positiven Rändern wurden in einem hohen Prozentsatz keine Dysplasiereste gefunden. Wegen des höheren Risikos beim ACIS für ein Rezidiv, auch für ein Adenokarzinom, fordern die meisten Autoren nach dem

Eingriff die Re-Konisation mit Nachweis tumorfreier Ränder (22).

Wegen des erhöhten Rezidivrisikos nach Therapie, unabhängig davon, ob die CIN im Gesunden entfernt worden war oder nicht, fordern *Melnikow et al.* (79) regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Nach Aussagen der Autoren einer aktuellen systematischen Cochrane-Analyse aus > 1.000 Publikationen ist bisher nicht geklärt, welche diagnostischen Methoden in der Nachsorge nach »Large Loop Excision of the Transformation Zone« (LLETZ) einer CIN 2+ am besten geeignet sind (121).

Funktionsproben der Kolposkopie

Auch zu den alleinigen Funktionsproben an der Zervix ohne Kolposkopie, das heißt zur ausschließlichen Essig- und Jodprobe, gibt es wissenschaftliche Auswertungen. Derartige Verfahren (»Visual Inspection with Acetic acid« [VIA], »Visual Inspection with Lugol Iodine« [VILI], »Visual Inspection under Magnifying device« [VIAM] = alternative Methode zur Kolposkopie mit optischem Vergrößerungsinstrument) werden gelegentlich in Entwicklungsländern durchgeführt. Die Treffsicherheit der Essig- und Jodprobe wird in verschiedenen Studien hoch bewertet, in ROC-Analysen ergaben sich AUC-Werte zwischen 0,77 und 0,93 (20, 104, 115).

Leitlinien ausländischer Gesellschaften zur Kolposkopie (USA, UK, Kanada, WHO)

Zahlreiche Länder haben zur Kolposkopie Empfehlungen und Leitlinien herausgegeben. Sie sind allerdings nur begrenzt auf das deutsche Gesundheitssystem mit jährlichen zytologischen Screeningintervallen und der zytologischen Nomenklatur München III zu übertragen.

Die kanadische Gesellschaft für Kolposkopie (»Society of Canadian Colposcopists«) hat zur Kolposkopie Empfehlungen mit Evidenzgraden publiziert. Die Kolposkopie wird bei meh-

rerer Konstellationen mit den höchsten Evidenz- und Empfehlungsgraden (I + II bzw. A) versehen (8).

Die WHO hat sich in ihren Leitlinien nach einer systematischen Literaturrecherche zur Therapie der CIN 2/3 und des ACIS geäußert (125).

Die amerikanische Gesellschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (»The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology« [ASCCP]) hat für zahlreiche Konstellationen (Zytologie, HPV-Test, Histologie) praxisorientierte Empfehlungen herausgegeben (71).

Die Leitlinien des »American College of Gynecology« (1) und des »American College of Obstetricians and Gynecologists« (2) enthalten praxisorientierte Entscheidungshilfen mit Diagnose- und Therapiepfaden sowie Evidenzleveln für den Einsatz der Kolposkopie auf der Grundlage der zytologischen Bethesda-Klassifikation.

Die englischen Leitlinien des »National Health Service Cervical Screening Program« (NHS CSP) haben für zahlreiche individuelle Situationen Evidenzlevel nach Oxford für den Einsatz der Kolposkopie vergeben (27).

Die internationale kolposkopische Nomenklatur Rio 2011

Die internationale, auch für Deutschland gültige Kolposkopie-Klassifikation wird zirka alle 10 Jahre überarbeitet und an neue Erkenntnisse zur Kolposkopie und Früherkennung sowie Therapie der Präkanzerosen der Zervix angepasst. In der aktuellen Fassung (Rio 2011) (11) (Tab. 3), offiziell akzeptiert von der deutschen, österreichischen und schweizerischen Kolposkopie-Gesellschaft (41), wurden erstmalig neben neuen, für eine höhergradige Dysplasie typischen Merkmalen (u.a. »inner border«, »ridge sign«), verschiedene chirurgische, ausschließlich durch die Kolposkopie festlegbare Therapiemodalitäten aufgenommen. Sie

| Tabelle 3 |
|---|
| Internationale Kolposkopische Nomenklatur (Rio 2011) (modifizierte und gekürzte Fassung) |
| Normale kolposkopische Befunde |
| Abnorme kolposkopische Befunde |
| – Grad 1 (»minor«)-Befunde (zartes Mosaik, zarte Punktierung, leicht essigweißes flaches Epithel) (Abb. 9) |
| – Grad 2 (»major«)-Befunde (grobes Mosaik, grobe Punktierung, stark essigweißes, erhabenes Epithel, »inner border«, »ridge sign«) (Abb. 10 u. 11) |
| Karzinomverdächtige Befunde |
| Gemischte Befunde (u.a. Polyp, Kondylom, Anomalien, kongenitale Transformationszone) |



Abb. 9a und b: Kolposkopie einer schwach essigweißen, zarten Punktierung

tragen der Erkenntnis Rechnung, dass die operative Therapie der CIN je nach Technik, Ausmaß und Resektionsvolumen (Exzisionstypen) unterschiedliche Risiken sowohl für eine unvollständige Resektion als auch für Frühgeburtlichkeit bietet. In der Nomenklatur ist der Begriff »Konus« aufgrund der Erkenntnis, dass bei einer herkömmlichen Konisation vielfach zu viel Stützgewebe entfernt wird, durch den Terminus »Exzision«, der der Gewebeschonung mehr gerecht wird, ersetzt worden (11).

Die Nomenklatur nimmt zusätzlich Stellung, ob eine Kolposkopie durchführbar ist. Bei einer Entzündung, Blutung und Vernarbung kann die Zervix vielfach kolposkopisch nicht beurteilt werden (englisch: »inadequat«; deutsch: inadäquat, damit nicht durchführbar). Durch eine Behandlung kann dies vielfach noch ermöglicht werden. Anlässlich der Kolposkopie wird anschließend nach Stellungnahme zur Beurteilung der adulten SCJ der T-Zonen-Typ (Typ 1–3) ermittelt (Abb. 12). Dies ist von hoher Bedeutung, da der Typ 3 (adulte SCJ nicht oder nicht komplett einsehbar) eine eindeutige kolposkopische Bewertung nicht oder nicht ausreichend ermöglicht. Ein T3-Zonen-Typ ist für den Ausschluss einer CIN oder eines Karzinoms nicht geeignet. Die meisten Präkanzerosen entstehen an der adulten SCJ und breiten sich von hier nach lateral vielfach mit geringerem Schweregrad aus. Somit können bei T-Zonen Typ 3 hochgradige Läsionen übersehen werden. Die adulte SCJ ist bei prämenopausalen Frauen in bis 80% (T-Zonen Typ 1 und 2) sichtbar (123), bei postmenopausalen überwiegt der Typ 3.

Die internationale Nomenklatur nimmt zusätzlich zu den chirurgischen Modifikationen der Exzision (Konisation) der CIN in Abhängigkeit der anatomischen Varianten der Zervix, der T-Zone und der adulten SCJ Stellung. Sie werden als Exzisionstypen 1–3 bezeichnet.

Im deutschen Schrifttum zur Kolposkopie werden die Begriffe Kolposkopie und Differenzialkolposkopie viel-



Abb. 10: Gut abgegrenztes, leicht erhabenes, intensiv essigweißes Epithel innerhalb der T-Zone (kolposkopisch »inner border«, histologisch CIN 3)

sche WHO-Nomenklatur der Cervix uteri [125], FIGO- bzw. TNM-Klassifikation).

Ablauf der Abklärungskolposkopie und Befunddokumentation

Kolposkopische Nativbeurteilung von Vagina, Ekto- und Endozervix gegebenenfalls mit zytologischem Abstrich unter kolposkopischer Sicht. Funktionsproben mit Essigsäure und Jodlösung (Lugol'sche Lösung) (Abklärungskolposkopie).

Gegebenenfalls invasiv-diagnostische (Target-Biopsien) und therapeutische Eingriffe an der Vagina/Zervix (u.a. Exzision, Konisation, LEEP, Lasereingriffe) unter kolposkopischer Kontrolle (interventionelle Kolposkopie).

Dokumentation (Foto, Zeichnung, Video) klinisch relevanter, sich an der Kolposkopie-Nomenklatur orientierender Befunde (T-Zonen-Typ, Schweregrad, Größe, Ausdehnung der Läsion und deren Bezug zu den beiden SCJ, Zahl der befallenen Quadranten, Lokalisation der Target-Biopsien innerhalb bzw. außerhalb der T-Zone in Bezug zu den beiden SCJ).

Vermeidung von Formulierungen wie »suspekte Kolposkopie«, »suspekte Portio«, »Mosaik« und »Punktierung« ohne Graduierung (»minor«, »major change«, Grad 1, Grad 2). Möglichkeit der Erwähnung von sonstigen, nicht in der aktuellen Klassifikation aufgeführten Termini, sofern sie von klinischer Bedeutung sind.

Allgemeine Empfehlungen zur Kolposkopie bei auffälligen und unklaren Zytologien

Die Kolposkopie ist die einzige diagnostische Methode, die die Lokalisation, Größe und Ausdehnung von CIN/ACIS festlegen kann.

Nach München III besteht die Indikation zur Kolposkopie bei fast allen zytologischen Gruppen (außer Gruppe I) (42, 62).

fach nebeneinander verwendet. Letztere ist nicht Bestandteil der Internationalen Nomenklatur; sie kommt im anglo-amerikanischen Schrifttum nicht vor. In der Praxis hat es sich hingegen bewährt, eine Unterscheidung vorzunehmen. Der zytologische Kontrollabstrich muss anlässlich einer Kolposkopie immer vor der Essigprobe/Jodprobe abgenommen werden, um Alterationen des Zellbilds zu vermeiden. Dieser Teil der Kolposkopie (Nativkolposkopie) stellt damit eine grob orientierende Untersuchung dar, um sich bei nicht-klinischen Befunden über die Anatomie der T-Zone zu informieren. Sie ermöglicht eine gezielte Zytologie an der T-Zone (Target-Zytologie). Die Nativkolposkopie wird nach Abstrichentnahme durch die Funktionsproben (Essigprobe/Jodprobe) ergänzt und wird damit zur Abklärungskolposkopie. Sie kann durch Target-Biopsien ergänzt werden.

Für die Kolposkopie der Vagina gibt es bisher keine verbindliche Nomenklatur. Dies hängt damit zusammen, dass die Schleimhaut der Vagina mit ihrem Epithel und ihrem bindegewebigen Stroma nicht die exzellenten Voraus-

setzungen für die kolposkopische Untersuchung wie an der T-Tone der Zervix bietet. Sie ist strukturell weniger differenziert aufgebaut; am Epithel fehlen selbst bei einer Dysplasie vielfach die Papillen, die an der Zervix die Mosaik- und Punktierungen charakteristisch machen. Die Essigprobe ist notwendig, die Jodprobe unverzichtbar. In der Postmenopause muss vielfach vor der kolposkopischen Abklärung ein Aufbau des Vaginalepithels durch eine lokale Aufhellung durchgeführt werden, um jodnegative dysplastische Herde (VAIN 2/3) von intaktem, jodpositivem Epithel unterscheiden zu können.

Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie

Nomenklaturen/Klassifikationen

Befunddokumentation der Präkanzerosen und Karzinome der Cervix uteri und Vagina nach den internationalen beziehungsweise für Deutschland geltenden aktuellen Nomenklaturen (Internationale Kolposkopie-Nomenklatur Rio 2011 [11], Zytologische Nomenklatur München III [42], histologi-

Zytologie in Kombination mit Kolposkopie steigert bei höhergradigen zytologischen Auffälligkeiten die Sensitivität in der Erkennung einer CIN 3+ (23).

Kolposkopisch gesteuerte Target-Biopsien (ggf. zusätzlich Random-Biopsien, ggf. ECC, HPV-Teste, Biomarker) tragen zur Erkennung zytologisch, gegebenenfalls kolposkopisch nicht erkannter Karzinome bei (insbesondere bei Gruppen IIID2 und III und kolposkopischen Grad 1 [»minor«]- und Normalbefunden).

Die Kolposkopie bei leichtgradigen (bzw. unklaren) zytologischen Auffälligkeiten dient nicht der Bestätigung einer leichten Dysplasie, sondern dem Ausschluss einer CIN 2+ (CIN 2, CIN 3, ACIS, Karzinom).

Die Kolposkopie ermöglicht die Einschätzung zu Remission/Progression bei CIN (u.a. durch Bestimmung von Lokalisation, Größe und Ausdehnung der Läsion, Quadrantenbefall).

Die Kolposkopie ermöglicht die Festlegung der optimalen Operationsmethode.

Kolposkopie im Screening

Es besteht keine Indikation zur Kolposkopie im Screening und bei zytologischer Gruppe I.

Die Kolposkopie im Screening (bzw. Gruppe I und II) ist indiziert bei erhöhtem Risiko für ein Zervixkarzinom (u.a. Immunsuppression, HIV, Transplantation, Dialyse, rheumatoide Arthritis [27]).

Die Kolposkopie im Screening ist bei wiederholten Abstrichen der Gruppe 0 (unzureichendes Material) indiziert.

Die Kolposkopie im Screening ist bei zytologischen Besonderheiten indiziert, die sich nicht in der zytologischen Nomenklatur niederschlagen. Unter anderem wird bei Hornschollen im Abstrich in > 50% CIN 2/3 beschrieben (9).

Die Kolposkopie ist innerhalb von 12 Monaten im Screening (Gruppe I) für Frauen > 30 Jahren mit persistierender HPV-Infektion durch »very high risk«-Typen (16/18/33) indiziert (25) (Begründung: erhöhtes Risiko für CIN 3/ACIS nach 3 Jahren).

Die Kolposkopie ist bei HPV-Typ-16/18/33-negativen Frauen mit den »high risk«-HPV-Typen 30, 45, 56, 59, 66, 68 und »low risk«-Typen in den ersten beiden Jahren nicht zwingend notwendig (Begründung: Das Risiko für eine CIN 3 unterscheidet sich in den ersten Jahren nicht signifikant von dem Risiko einer HPV-negativen Population).

Kolposkopie bei zytologischer Gruppe IIa (auffällige Anamnese)

Die Kolposkopie ist (einmalig) innerhalb von 24 Monaten bei signifikant erhöhtem Risiko für CIN, AIS (u.a. Zustand nach R0-Konisation, hier Rezidivrisiko innerhalb von 2 Jahren) indiziert.

Die Kolposkopie ist nach R1-Resektion der Präkanzerose innerhalb von drei bis sechs Monaten indiziert (Begründung: Die meisten Rezidive treten innerhalb von 2 Jahren auf). Gegebenenfalls je nach Kolposkopiebefund (»major change«) und nach Biopsie Indikation zur nochmaligen Therapie (u.a. Laservaporisation, Re-Exzision, Re-Konisation).

Die Kolposkopie ist jährlich bei Zustand nach Hysterektomie wegen CIN 2/3 beziehungsweise Zervixkarzinom indiziert (u.a. erhöhtes Risiko für VAIN/VIN/AIN bzw. Karzinom).

Die Kolposkopie ist bei Zustand nach auffälliger Zytologie beziehungsweise CIN 2+ von Frauen > 30 Jahre indiziert, insbesondere bei bekannten »very high risk«-HPV-Typen (16/18/33)

Kolposkopie bei zytologischer Gruppe II-p beziehungsweise II-g

Häufig finden sich in diesen Gruppen bei Mädchen und jungen Frauen < 25

Jahren in der Zytologie Koilozyten ohne Atypien (HPV-Zeichen). Die Kolposkopie ist nicht zwingend, bei Persistenz innerhalb von 24 Monaten Kolposkopie, unter anderem auch zum Ausschluss von therapiebedürftigen Condylomata acuminata.

Bei Frauen > 30 Jahre ist die Kolposkopie innerhalb von 12 Monaten indiziert (Begründung: Koilozyten werden nach der Bethesda- bzw. WHO-Nomenklatur als LSIL bzw. CIN 1 klassifiziert. Gelegentlich verbergen sich hinter einer LSIL höhergradige CIN, nur sehr selten Karzinome) (51).

Bei Frauen 25–30 Jahre gibt es eine individuelle Entscheidung für oder gegen Einsatz der Kolposkopie gegebenenfalls durch Einbeziehung weiterer Risikofaktoren.

Kolposkopie bei zytologischer Gruppe IIID1

Die Kolposkopie bei Mädchen und jungen Frauen < 25 Jahren mit einmalig zytologischer Gruppe IIID1 ist nicht zwingend notwendig (Begründung: hohe Remissionsraten, sehr geringe Progressionsraten bis zu Karzinom innerhalb von 3 Jahren).

Die Kolposkopie ist innerhalb von 24 Monaten bei Mädchen und jungen Frauen < 25 Jahren mit persistierend zytologischer Gruppe IIID1 indiziert, unter anderem auch zum Ausschluss von therapiebedürftigen Condylomata acuminata.

Kolposkopische Kontrolluntersuchungen bei Mädchen und jungen Frauen < 25 Jahren mit Gruppe IIID1 und bekanntem kolposkopischen »Normal«- beziehungsweise Grad 1- (»minor«)-Befund ohne zusätzliche Risikoanamnese für ein Zervixkarzinom (und ohne Nachweis von Condylomata acuminata) sind nicht zwingend (Begründung: Karzinome sind bei jungen HPV-positiven Frauen mit LSIL selten [51]).

Die Kolposkopie ist zu empfehlen bei HPV-positiven Frauen > 30 Jahren mit



Abb. 11: Grobes Mosaik (histologisch CIN 3)

»very high risk«-Typen (16/18/33) innerhalb von 12 Monaten (erhöhtes Risiko für CIN 3) (102).

Die Kolposkopie von Frauen (25–30 Jahre) ist innerhalb von 18 Monaten zu empfehlen.

Kolposkopie bei zytologischer Gruppe IIID2

Die Kolposkopie ist bei Frauen ohne zusätzliche Risiken für ein Zervixkarzinom innerhalb von drei bis sechs Monaten indiziert. Begründungen: Hinter IIID2 verbergen sich vielfach Patientinnen mit CIN 3 und selten ein Karzinom; schlechte Übereinstimmungsrate bei IIID2 und CIN 2 (19). Durch schlechte Übereinstimmungsrate lässt sich erklären, dass kolposkopisch sowohl Grad 2 (»major«)-Befunde als auch Grad 1 (»minor«)-Befunde und kolposkopische Normalbefunde vorkommen.

Die Kolposkopie bei Frauen > 30 Jahren mit persistierender Zytologie in sechsmonatigen Abständen indiziert. Begründung: Kolposkopische Verlaufsbeobachtung erlaubt Aussagen zur Dynamik (Remission/Progression).

Bei Frauen mit einem Grad 2 (»major«)-Befund in der Kolposkopie werden bei zytologischer und kolposkopi-

scher Persistenz kolposkopisch gesteuerte Target-Biopsien in Abständen von 12 Monaten empfohlen.

Kolposkopisches Management bei den zytologischen Gruppen IIID2 und CIN 2 und CIN 3

Ergibt sich in der Target-Biopsie histologisch eine CIN 2, sind zytologische und kolposkopische Kontrollen in Abständen von drei bis sechs Monaten erforderlich. Operative Therapie wegen hoher spontaner Remissionsraten, insbesondere bei jungen Frauen mit Kinderwunsch, selbst bei Befundpersistenz sind nicht zwingend. Die prognostische Einschätzung (Remission/Progression) erfolgt durch kolposkopische Verlaufskontrollen, Target-Biopsien, gegebenenfalls HPV-Typen-Bestimmung. Bei kleiner beziehungsweise auf einen Quadranten beschränkter »high-grade«-Dysplasie (< 10 mm Oberflächenausdehnung) ergibt sich ein geringes Risiko für ein Karzinom und damit ist eine längere Beobachtungsphase möglich. Ein höheres Risiko ergibt sich bei Dysplasieherden > 20 mm (109, 118).

Schwierig ist die Entscheidung, ob bei der zytologischen Befundgruppe IIID2 und einer HSIL in der Histologie (125) der Target-Biopsie eine operative Therapie oder ein abwartendes Verhalten

mit Kontrollen indiziert ist. Die aktuelle WHO-Nomenklatur (117) berücksichtigt nur noch zwei Dysplasiestadien (LSIL, HSIL), die früheren CIN 2 und CIN 3 wurden wegen histologisch nicht ausreichend möglicher Differenzierung und ähnlichem biologischen Verhalten zu einer Gruppe (HSIL) zusammengefasst. Bisher wurden im deutschen Sprachraum Patientinnen mit der Gruppe IIID (München II) und einer CIN 2 überwiegend zytologisch und kolposkopisch kontrolliert. Dieses konservative Vorgehen ersparte zahlreichen jungen Frauen eine Konisation und beeinflusste damit die Frühgeburtenrate günstig. Die Autoren der WHO, darunter auch ein deutscher Co-Autor (117) gestatten trotz der Präferenz nur einer Risikogruppe (HSIL) alternativ eine histologische Beurteilung in drei CIN-Graden. Dieses Vorgehen ermöglicht wie bisher in zahlreichen Fällen ein konservatives Vorgehen. Das Management ist zu verantworten, da die Remissionsraten bei jungen Frauen mit einer HPV-16/18-positiven CIN 2 bei 50% nach drei Jahren und selbst bei sehr jungen Frauen mit einer HPV-positiven, aber Typ-16/18-negativen CIN 2 bei 80% liegen (83).

Pathologen, die die histologische Risikogruppe HSIL vergeben haben, sollen gebeten werden mitzuteilen, ob sie die Dysplasie für eine CIN 2 oder CIN 3 halten. Hilfreich ist es hierbei, dem Biopsiepräparat klinische Informationen (Anamnese, Zytologie, Kolposkopie) beizufügen (86).

Bei einer CIN 3 in der Target-Biopsie ist eine reflexartige und sofortige Entscheidung zur operativen Therapie nicht notwendig. Die Aussage, dass bei CIN 3 unter optimalen Bedingungen eines Expertenteams engmaschige Kontrollen bis zu maximal zwei Jahren vertretbar sind (1), ist jedoch wenig praktikabel, kann allerdings denjenigen Patientinnen, die ohne Zeitverzögerung auf eine Therapie drängen, als beruhigendes Argument dienen. Liegen die Histologien von mehreren Target-Biopsien und einer ECC vor, ist die kolposkopische Läsion klein und be-

trifft nicht mehrere Quadranten, verringert sich das Risiko für ein zytologisch und kolposkopisch nicht erkanntes Karzinom.

Kolposkopisches Management bei den zytologischen Gruppen IVa-p und IVa-g beziehungsweise IVb-p und IVb-g

Die Kolposkopie ist zur Festlegung der exakten Lokalisation, Größe und Ausdehnung der CIN (Zahl befallener Quadranten) indiziert. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch zwei Target-Biopsien, bei T3-Zonentyp zusätzlich ECC (16, 38, 39), gegebenenfalls erfolgen darüber hinaus Random-Biopsien.

Bei drüsigen Läsionen (»-g«) Erhöhung der Zahl der Biopsien, gegebenenfalls Random-Biopsien und ECC, gegebenenfalls oberflächliche Schlinge.

Bei den Gruppen IVb-p/g Erhöhung der Zahl der Biopsien und ECC (ECC dient dem Ausschluss einer Invasion, nicht dem Ausschluss eines endozervikalen Befalls der CIN/ACIS).

Bei zytologischer Gruppe IVa-p erfolgt die Exzision der CIN 3 (HSIL nach [125]) unter kolposkopischer Sicht. Bei Befall eines oder zwei Quadranten beziehungsweise Läsion < 10 mm sollte keine LLETZ sondern gegebenenfalls gewebeschonende Operationsverfahren zum Einsatz kommen. Hierdurch darf ein erhöhtes Rezidivrisiko in Kauf genommen werden.

Bei Gruppe IVb-p nach Target-Biopsien (ggf. Random-Biopsien und ECC) sollte die großzügige Exzision der gesamten T-Zone (LLETZ) gegebenenfalls zusätzlich aller kolposkopischen Grad-1- und -2-Läsionen erfolgen. Gewebesparende Exzisionsverfahren sind nicht indiziert.

Bei Gruppe IVb-g nach Target-, gegebenenfalls Randombiopsien und ECC-Konisation erfolgt die Messer-Laserkonisation oder eine Schlingenexzision nur unter Bedingungen von hoher Expertise von Operateur und Pathologe.

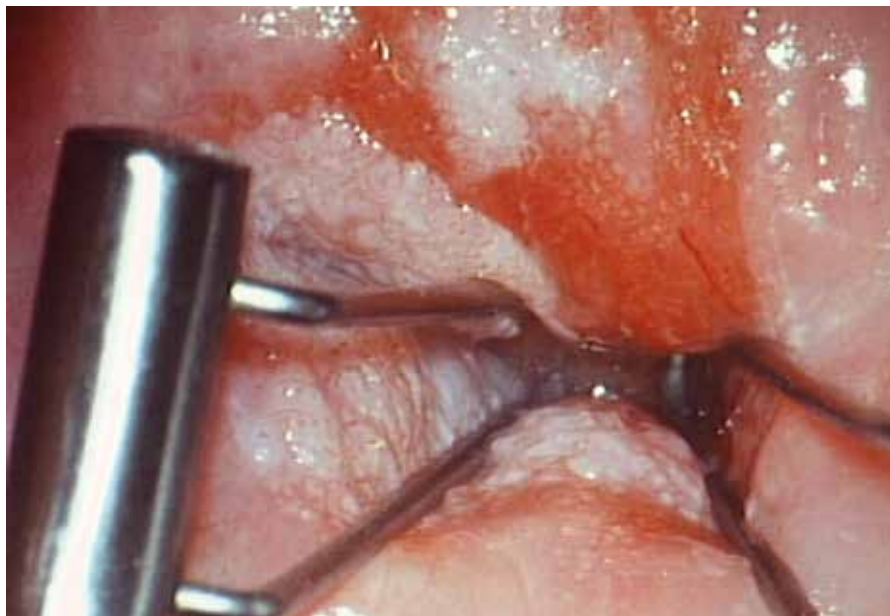


Abb. 12: Durch Spreizung des Zervixkanals wird die innere Begrenzung der T-Zone (adulte SCJ) sichtbar (kolposkopisch: »inner border«). Lateral an der vorderen Muttermundlippe bei 12 Uhr: grobes Mosaik an der vorderen und hinteren Muttermundlippe in den Zervixkanal hineinreichend (mit freundlicher Genehmigung des De Gruyter Verlags aus Kühn W, Heinrich J [2011] [Hrsg: Römer T, Ebert AD]: Kolposkopie in Klinik und Praxis. 1. Aufl, De Gruyter, Berlin, S. 38, Abb. 29)

Kolposkopie und Management bei ACIS

Es gibt keine offizielle kolposkopische Nomenklatur für ACIS und Adenokarzinom.

Kolposkopische Zeichen für ACIS/Adenokarzinom (15% aller Neoplasien, bevorzugt junge Frauen) sind: Verstärkter Zervixschleim, Oberflächenstruktur mit offenen Drüsenausführungsgängen, papilläre Ausstülpungen, atypische Gefäße, in 30% vergesellschaftet mit CIN – damit klassische »major changes«.

Mehrere Target-Biopsien (ggf. Random-Biopsien) und ECC sind zwingend, gegebenenfalls auch LEEP. Es sollte keine Konisation ohne präoperative histologische Sicherung erfolgen (Target-, ggf. Random-Biopsien, ECC, ggf. LEEP mit kleiner Schlinge).

Nach Vorliegen der Histologie erfolgt die großzügige Konisation und ECC mit dem Ziel der sicheren und kompletten Entfernung des ACIS (Konisation, LEEP nur durch Expertenteam).

Falls in der Konushistologie eine R1-Resektion vorliegt, besteht die Indikation zur Re-Konisation wegen hoher Rezidivgefahr (16%) (113). Postoperative Kolposkopie, Zytologie und Verlaufsbeobachtungen sind auch bei negativen Befunden nicht ausreichend. Im Re-Konisationspräparat sind ACIS-freie Schnittränder zwingend erforderlich (mindestens eine ACIS-freie Krypte).

Kolposkopie und Management bei der zytologischen Gruppe V-p beziehungsweise V-g

Die Biopsie wird aus dem klinisch sichtbaren Tumor entnommen. Eine kolposkopisch gesteuerte Biopsie ist nicht notwendig. Eine Kolposkopie, gegebenenfalls eine Target-Biopsie ist erforderlich zur Festlegung der chirurgischen Resektionsgrenzen außerhalb einer gegebenenfalls begleitenden CIN/VAIN 2/3.

Bei klinisch nicht sichtbarem Tumor (subklinisches Karzinom bzw. Mikrokarzinom bzw. intrazervikales Karzinom) erfolgt die Kolposkopie mit mehreren Target-, gegebenenfalls Ran-

dom-Biopsien oder ECC, in Einzelfällen eine diagnostische Konisation.

Kolposkopie und Management bei diskrepanten Befunden

Es wird eine großzügige Indikation zur Kolposkopie und Target-Biopsien bei Diskrepanz zwischen klinischen, zytologischen und kolposkopischen Befunden gestellt (u.a. Gruppe IVa/b-p/g ohne bzw. nur geringe kolposkopische Auffälligkeiten bzw. kolposkopisch Grad 2 [»major«]-Befund bei Gruppe IIID1). Gegebenenfalls werden ECC, Biopsien aus »minor changes« und Random-Biopsien, HPV-Tests und Biomarker (97) vorgenommen. Die Lokalisationen der Biopsien sollen schwerpunktmäßig an beziehungsweise nahe der adulten SCJ erfolgen. Führt dieses Vorgehen nicht zu einer Klärung, sollen erweiterte diagnostische Maßnahmen (u.a. HPV-Test, Biomarker, LEEP, Konisation) bis zur definitiven Klärung durchgeführt werden, gegebenenfalls ist eine interdisziplinäre Konferenz zwischen Zytologe, Pathologe und Kolposkopiker notwendig (Dysplasiesprechstunde/Dysplasieeinheit). Die Möglichkeit falsch-negativer HPV-Befunde bei Dysplasien und Karzinomen muss in Betracht gezogen werden (28).

Kolposkopie und Management bei den zytologischen Gruppen III-p, III-g, III-e und III-x

Die zytologische Gruppe III stellt einen zweifelhaften beziehungsweise unklaren Befund dar, der im Einzelfall mit sehr unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit an eine höhergradige Dysplasie beziehungsweise ein Karzinom denken lässt. Nicht immer wird durch einen oder mehrere zytologische Kontrollen eine CIN beziehungsweise ein Karzinom ausgeschlossen. Wissenschaftliche Daten zur Gruppe III fehlen, die der Bethesda-Nomenklatur mit den Gruppen ASCUS beziehungsweise ASC-H lassen sich nicht so ohne weiteres übertragen auf das bisherige deutsche System. Hinter beiden Klassifikationen (Gruppe III nach München III bzw. ASCUS nach Bethesda-Klassifikation)

tion) verbergen sich in 5–10% eine CIN 2+ und ein höherer Anteil endometrialer und sonstiger Karzinome (70, 74).

Die Zweifel an der Dignität der zytologischen Gruppe III-p können in den meisten Fällen durch eine Abklärungskolposkopie beseitigt werden. Gelegentlich kann nach einer einmaligen Gruppe III-p bei unauffälligen Vorbefunden entsprechend den Empfehlungen der Münchner Nomenklatur (München III) auf eine Abklärungskolposkopie verzichtet werden, sofern der Folgeabstrich der Gruppe I zugeordnet ist. Es muss hierbei gewährleistet sein, dass die Kontrollabstriche unter den optimierten Bedingungen einer Nativkolposkopie abgenommen worden waren.

Bei der Gruppe III-p ist bei fehlendem Nachweis von kolposkopischen »major changes« eine CIN 2/3 beziehungsweise ein Plattenepithelkarzinom unwahrscheinlich. Bei peri- und postmenopausalen Frauen mit einer T3-Zone besteht die Indikation zu kurzfristigen zytologischen und kolposkopischen Kontrolluntersuchungen nach lokaler Aufhellung durch Östrogenpräparate. Gegebenenfalls sollten zusätzlich Target-Biopsien, ECC, HPV-Tests beziehungsweise Biomarker durchgeführt werden.

Eine kritische Bewertung negativer HPV-Tests bei auffälligen und unklaren Zytologien (Gruppe III, IIID, IV und V) ist notwendig. Die Sensitivität verschiedener HVP-Tests für die Diagnose einer CIN 2 beziehungsweise CIN 3+ liegt je nach Studie bei 87–92%, bei drüsigen Läsionen ist sie deutlich geringer (28, 32).

Bei der zytologischen Gruppe III-g (glanduläre Atypien, ggf. ACIS, Adenokarzinom) ist die Kolposkopie weniger verlässlich. Bei fehlenden kolposkopischen Merkmalen sollen zusätzliche Methoden (HPV-Tests, Random-Biopsien, ECC) großzügig zur Anwendung kommen.

Bei der zytologischen Gruppe III-e beziehungsweise III-x handelt es sich um

ein unklares, nicht zervikales Zellbild. Endometriumhyperplasien, Endometrium-, Tuben-, Ovarial- und Kolonkarzinome sind hierbei denkbar. Zur Diagnosefindung müssen alle notwendigen Verfahren (u.a. spezielle Anamnese, klinische Untersuchungen, Sonografie, Endometriumbiopsie) eingesetzt werden. Von Bedeutung ist hierbei, dass durch die Zytologie mehr Endometrium- als Zervixkarzinome diagnostiziert werden (74). Ergibt sich bei der Abklärung kein klarer Befund, sollen Frauen mit den zytologischen Gruppen III-e, III-x einer Kolposkopie des unteren Genitaltrakts unterzogen werden mit dem Ziel, eine zervikale beziehungsweise vaginale Dysplasie auszuschließen.

Kolposkopie in der Schwangerschaft

Die Kolposkopie mit zunehmendem Schwangerschaftsalter ist aufgrund anatomischer und physiologischer Besonderheiten (s.o.) erschwert.

Die Abklärung von auffälligen Abstrichen unterscheidet sich nicht von der von Nicht-Schwangeren (8). Target-Biopsien sind bei der Gruppe IVa-p und IVa-g in der 16.–20. SSW zu empfehlen. In dieser Zeit ist die Einsehbarkeit in die T-Zone ausreichend und das Abortrisiko sowie schwangerschaftsassozierte Blutungen sind selten. Eine endozervikale Kürettage ist kontraindiziert (Evidenz- und Empfehlungsgrad E III) (70, 103). Eine Konisation ist wegen des Risikos eines Aborts beziehungsweise einer Frühgeburt nicht indiziert, ein abwartendes Verhalten bis nach Beendigung der Schwangerschaft ist zu empfehlen.

Bei CIN 3 erfolgen die zytologisch-kolposkopischen Kontrollen in dreimonatigen Abständen.

Eine spontane Geburt ist anzustreben.

Post partum erfolgt die Abklärung – je nach zytologischem, kolposkopischem und histologischem Befund. Spontanremissionen bei CIN 3 sind möglich.

Das konservative Vorgehen in der Schwangerschaft ist zu verantworten, da das Risiko bei einer CIN 2/3 für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms innerhalb von einem Jahr gering ist (0% bei den 20- bis 24-Jährigen, 2% bei 25- bis 29-Jährigen, 7,3% bei > 30-Jährigen) (51).

Kolposkopie und Management bei dringlich anstehendem Kinderwunsch

In der Gruppe IIID1 beziehungsweise CIN 1 sind die Kolposkopie und Target-Biopsien von »major changes« indiziert. Die baldige Realisierung der Schwangerschaft insbesondere bei Frauen > 30 Jahren mit »very high risk«-HPV-Typen ist anzustreben (Progressionsrisiko). Kontrolluntersuchungen erfolgen wie außerhalb der Schwangerschaft.

IIID1 beziehungsweise Gruppe IIID2/IVa beziehungsweise CIN 2/3 sind die Kolposkopie und Target-Biopsien indiziert. Die Exzision der CIN 2/3 erfolgt unter kolposkopischer Sicht (ggf. gewebeschonende Exzisionsverfahren).

Die Realisierung der Schwangerschaft kann angestrebt werden, sofern sich postoperativ zytologisch und kolposkopisch kein Hinweis für CIN 2/3 ergibt.

Allgemeine Empfehlungen zu kolposkopisch gesteuerten Biopsien (Target-Biopsien)

Patientinnen mit Persistenz der Gruppe IIID2 > 12 Monate und der Gruppe IVa-p sollen biopsisch abgeklärt werden. Die Biopsien erfolgen am punctum maximum der kolposkopisch sichtbaren Läsion. Vielfach findet sich diese an oder nahe der adulten SCJ der T-Zone.

Passt der kolposkopische Befund nicht zum zytologischen (kolposkopischer Normalbefund bzw. Grad 1 [»minor change«] bzw. handelt es sich um eine T3-Zone), sind zusätzlich Random-Biopsien und eine ECC durchzuführen. Zwei Biopsien erhöhen die Treffsicherheit.

- Erhöhung der diagnostischen Sicherheit.
- Bei CIN 2 lange Beobachtungsphasen ohne chirurgische Therapie möglich.
- Höhere Remissionschance bei Gruppe IIID2 als Alternative zur frühzeitigen Operation.
- Bei CIN 2/3 Optimierung der Operationsplanung (u.a. gewebeschonende OP-Verfahren).
- Reduktion der Konisationsrate.
- Verringerung der konisationsbedingten Frühgeburtenrate.
- Überwachung in der Schwangerschaft bei zytologischer Gruppe IVa.

Bei Verdacht auf eine drüsige Läsion (Gruppe III-g, IVa-g, IVb-g) sind Target-Biopsien und eine ECC indiziert, bei kolposkopischem Normal- beziehungsweise Grad 1 (»minor«)-Befunden zusätzlich mehrere Random-Biopsien.

Bei ACIS sollte eine Optimierung der Operationsplanung (u.a. R0-Resektion mit ausreichenden Sicherheitsabständen) angestrebt werden.

Kolposkopie nach Konisation beziehungsweise Exzision der CIN

Nach einer Konisation sollen Frauen neben der Zytologie für zwei Jahre kolposkopiert werden, insbesondere diejenigen mit einer R1-Resektion der CIN. In dieser Zeit ist das Risiko für ein Rezidiv der CIN mit 15% am höchsten (55). Weisen die Folgeabstriche die Gruppen IIID1 oder II-p (bzw. III) (in der US-amerikanischen Bethesda-Klassifikation die Gruppen ASCUS/LSIL) auf, sind längere kolposkopische Überwachungen zu empfehlen. Das Risiko für eine erneute CIN ist bei dieser Konstellation gegenüber einer unauffälligen Zytologie um das Doppelte erhöht (15). Gegebenenfalls kann durch eine zusätzliche HPV-Bestimmung das Rezidivrisiko, insbesondere bei nicht eindeutigen kolposkopischen Befunden, besser eingeschätzt werden (56).

Interventionelle Kolposkopie

Die interventionelle Kolposkopie umfasst invasiv-diagnostische und opera-

tiv-therapeutische Maßnahmen mittels eines Kolposkops. Der großzügige Einsatz des Kolposkops bei Konisation ist indiziert (systematische Literaturrecherche [3]).

Die Kolposkopie ist die einzige Methode zur präoperativen Festlegung der exakten Lokalisation, Größe und Ausdehnung der Präkanzerose sowie Resektionslinien. Random-Biopsien erfolgen nur bei fehlenden kolposkopischen Befunden.

Konisation ohne Kolposkopie weist Risiken auf: Nichterfassen der Läsion beziehungsweise Nichterfassen in ihrem höchsten Schweregrad beziehungsweise R1-Resektion beziehungsweise Resektion von gesundem Epithel und zu viel an zervikalem Stützgewebe (Frühgeburtenrisiko).

Bei jüngeren Frauen wird eine gewebesparende und frühgeburtenvermeidende Exzision der CIN unter kolposkopischer Sicht durchgeführt. Hierbei ergibt sich oft eine erhöhte Rate an R1-Resektionen der CIN 2/3 und daraus resultierend ein hoher Aufwand für den Operateur: Aufspannen des Exzissats (ggf. mehrere Schlingenexzissate) auf Korkplatte nach topografischen Gesichtspunkten entsprechend der Lokalisation der CIN an der Zervix mit feinen Nadeln. Eine dazu gehörige Zeichnung erleichtert dem Pathologen die Orientierung (Aufwand für Pathologen: Schwierige Zuordnung der Exzissate zueinander; schwierige Beurteilung der Resektionsränder auf R0/R1-Resektion).

Exzisionsvarianten der CIN, gewebeschonende Exzisionen, Lasereingriffe

Die Art der Exzision der CIN wurde 2011 in die Kolposkopie-Klassifikation aufgenommen. Die Begriffe Konus beziehungsweise Konisation sollten damit der Vergangenheit angehören. Je nach T-Zonen-Typ werden die Exzisionen als Exzisionstyp 1, 2 oder 3 bezeichnet. Bei den gewebeschonenden Verfahren mittels Schlinge (LEEP) können die für die CIN 2+ typischen kolposkopischen Grad 2 (»major«)-Läsio-

nen gezielt entfernt werden. Gelegentlich sind mehrere Schlingenexzisionen notwendig. Wiesen zu früheren Zeiten Konisationspräparate vielfach Volumina von 3 g auf, sind es mittlerweile lediglich 1–2 g (124). Eine erhöhte R1-Rate an CIN 2+ in den Resektionsrändern muss hierbei in Kauf genommen werden und geht nicht zu Lasten des Operateurs. Die Rezidivrate kann durch eine oberflächliche Destruktion des Wundrands durch HF- beziehungsweise Laservaporisation gesenkt werden.

Bei Lasereingriffen unter kolposkopischer Sicht wird der Beachtung von Sicherheitsmaßnahmen (Absauganlagen, Mundschutz) für Operateur und OP-Personal (Kasuistiken von Larynxpapillomen und Karzinomen) ein hoher Stellenwert beigemessen.

Kolposkopie nach chirurgischer Therapie von CIN/ACIS/Mikrokarzinom

Die Kolposkopie ist nach R0-Resektion (CIN) einmal jährlich für zwei Jahre indiziert (erhöhte Rezidivgefahr innerhalb der ersten 2 Jahre).

Die Kolposkopie nach R1-Resektion (CIN) erfolgt auch bei postoperativer negativer Zytologie. Target-Biopsien sollten aus der T-Zone, bevorzugt der kongenitalen SCJ, gegebenenfalls ECC durchgeführt werden. Kolposkopische Kontrollen erfolgen für zwei Jahre in Abständen von sechs Monaten

Die Kolposkopie ist für zwei Jahre nach bioptisch gesicherter CIN 2/3 ohne Nachweis einer CIN 2/3 im nachfolgendem Konisationspräparat indiziert (85). Denkbar ist eine derartige Konstellation, bei der eine sehr kleine CIN 2/3 durch die Biopsie bereits komplett entfernt worden war.

Die Kolposkopie ist nach R0-Resektion eines ACIS mit ausreichendem Sicherheitsabstand indiziert (mindestens eine tumorfreie Drüse am Resektionsrand). Kolposkopische Kontrollen sollten für mindestens zwei Jahre in Abständen von sechs Monaten unter Einbeziehung der HPV-Analytik erfolgen.

Eine Re-Konisation nach R1-Resektion (ACIS) erfolgt unter kolposkopischer Sicht.

Die Kolposkopie nach vaginaler Trachelektomie zeigt eine hohe Rezidivrate. Schwerpunkt der Diagnostik ist die Zytologie, gegebenenfalls ECC unter kolposkopischer Sicht (Identifizierung des Rest-Zervixkanals, HPV-Test). Geringe Bedeutung hat die Abklärungskolposkopie. Postoperativ wird eine großzügige Indikation zu ECC ab den Gruppen IID1 und III gestellt (67).

Kolposkopisch gesteuerte Konisation des ACIS

Beim Adenoma in situ der Zervix (AIS, ACIS) ist eine sichere R0-Resektion (Resektionsränder frei von ACIS) anzustreben. Die Messer- beziehungsweise die Laserkonisation ist der Schlingenresektion überlegen. Die Resektion des ACIS durch eine einzige Schlingenresektion nur bei Expertise in Kolposkopie und Schlingentechnik bei kolposkopisch gut sichtbaren Läsionen zu empfehlen (122).

Es ist eine korrekte Geräteeinstellung für niedrige Koagulationswirkung am Gewebe erforderlich (HF-Chirurgie; »high cut«).

Gewebesparende, frühgeburtenvermeidende Resektionsverfahren sind beim AIS nicht geeignet. Nach abgeschlossener Familienplanung erfolgt gegebenenfalls eine Hysterektomie (8).

Kolposkopie der Vagina

Kolposkopische Mosaik- und Punktierungen an der Vagina sind selten (strukturelle Besonderheiten der Schleimhaut). Die Untersuchung umfasst Essig- und Jodprobe.

VAIN 2/3 sind bei prämenopausalen Frauen häufig essigweiß, jodhell oder jodnegativ.

Bei postmenopausalen Frauen ist eine Kolposkopie häufig erst nach lokaler Aufhellung sinnvoll.

Bei Zytologien mit Verdacht auf eine CIN 2+ und kolposkopischen Grad 1 (»minor«)- und Normalbefunden muss nach dem Ausschluss einer CIN (Target- und Randbiopsien, ECC, Biomarker, HPV) immer an eine vaginale Dysplasie gedacht werden. Die Jodprobe unter kolposkopischer Sicht ist bei den Gruppen IID2 und IVa-p die Methode, die meistens zur korrekten Diagnose »high-risk VAIN« führt und ihre Ausdehnung erkennt. Bei postmenopausalen Frauen muss zuvor die Schleimhaut durch lokale Östrogengabe aufgebaut werden. Auch die Essigprobe ist an der Vagina einsetzbar. Sie kann wegen struktureller Besonderheiten der Mukosa weniger gut zwischen den einzelnen Befunden differenzieren, wie es an der T-Zone der Zervix möglich ist. Die Exzision der VAIN erfolgt unter kolposkopischer Sicht nach Jodprobe.

Kolposkopie der Vulva und der Analregion

Wegen der anatomischen Vielfalt der Vulva und Analregion mit zahlreichen verschiedenen Hautanhangsgebilden und vielfach sehr komplexen Haut- und Schleimhauterkrankungen, insbesondere Dermatosen, ist die Bewertung der Kolposkopie deutlich schwieriger als an der Zervix und Vagina. Das Kolposkop steht hier in Konkurrenz zu dem von Dermatologen bevorzugten Dermatoskop. Vielfach bedarf es zur Abklärung von Effloreszenzen und klinischen Beschwerden an der Vulva neben der lokalen Diagnostik einer generalisierten Untersuchung des gesamten Integuments beziehungsweise von Schleimhäuten, die spezielle gynäkologische und dermatologische Kenntnisse voraussetzen.

Ausblick

Diagnostik und Therapie von Präkanzerosen der Zervix und Vulva werden zunehmend differenzierter. Neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese, zu Schweregrad und Ausbreitung der Läsion sowie Biologie der Erkrankung in Abhängigkeit von unterschied-

lichen HPV-Typen und neue Therapieverfahren zwingen den Kolposkopiker, sich mit den Nachbardisziplinen Zytologie, Pathologie, Immunologie, Virologie und Dermatologie zu beschäftigen. Der Einsatz bekannter und die Entwicklung neuer Biomarker in Zytologie und Histologie bewegen ihn immer erneut, das diagnostische Konzept zu überdenken und dieses an die jeweilige individuelle Situation anzupassen. Zunehmend wird der Kolposkopiker zum Operateur (interventionelle Kolposkopie). Bei jungen Frauen mit einer CIN 2 gilt abzuwägen, ob ein längeres abwartendes Verhalten gegenüber einer operativen Therapie überlegen ist beziehungsweise welches chirurgische Verfahren (Schlinge, Messerkonisation, gewebsparende Verfahren, Laserexzision, Laservaporisation) den größten Nutzen bringt und den geringsten Schaden verursacht. Das Lebensalter, die individuelle Risikosituation und die Wünsche der Patientin sind hierbei zu berücksichtigen. Die wissenschaftliche Datenlage kann dem Kolposkopiker bei seiner Entscheidung helfen. Er muss dabei berücksichtigen, dass die Wirksamkeit der verschiedenen Methoden/Therapien vielfach nur unter Studienbedingungen geprüft worden war (»Efficacy«), nicht jedoch unter Alltagsbedingungen (»Effectiveness«). Gelegentlich muss er aufgrund fehlender beziehungsweise qualitativ ungenügender Studien beziehungsweise Studien, die eine Aussage zur Evidenz nicht erlauben, auf seine Erfahrung zurückgreifen. Nicht immer verfügt der Kolposkopiker über alle notwendigen Informationen, die ihm ein ausgewogenes Urteil erlauben. Er muss zudem wissen, dass die zytologischen und histologischen Bewertungen in vielen Fällen nur schwer zu reproduzieren sind. Die Präsenz von Kolposkopikern, Zytologen und Histologen, die sich gegenseitig in einer Konferenz ihre Befunde demonstrieren beziehungsweise die Inanspruchnahme einer »second opinion« in Kolposkopie, Zytologie und Histologie bei schwierigen Konstellationen kann dazu beitragen, die Zahl korrekter Entscheidungen zu steigern. Reflexartige Entscheidungen,

die allein auf schriftlichen zytologischen und histologischen Befunden beruhen, sollten der Vergangenheit angehören. Die Kolposkopie ist bei Präneoplasien und Mikrokarzinomen der Zervix und Vagina zu einem wichtigen Instrument in Diagnostik und Therapie geworden. Biomarker und HPV-Tests helfen bei bestimmten Konstellationen, die richtige Entscheidung zu treffen. Um das Zervixkarzinom und die übrigen HPV-assoziierten Erkrankungen komplett zu eliminieren, bedarf es hingegen des konsequenten Einsatzes der präventiven HPV-Impfung (S3-Leitlinie »Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien«) (45).

Literatur

1. ACOG (2013): Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 122, 1338–1367
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013): Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol* 122, 1338–1367
3. AQUA-Institut (2010): Konisation. www.sgg.de/entwicklung/neue-verfahren/konisation.html (online)
4. Arbyn M et al. (2008): Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 337, a1284
5. Ballagh S (2004): Factors affecting the reproducibility and validity of colposcopy for product development: review of current literature. *J Acquir Immun Defic Syndr* 37, 152–155
6. Baldauf JJ et al. (1995): Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Obstet Gynecol* 62, 31–36
7. Benedet JL (2004): An analysis of 84,244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol* 92, 127–134
8. Bentley J et al. (2012): Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can* 34, 1188–1202
9. Boggs E et al. (2012): Keratinizing Squamous Dysplasia Pap Test: A Case for Colposcopy. *J Low Gen Tract Dis* 16, 30–33
10. Bruinsma FJ, Quinn MA (2011): The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 118, 1031–1041
11. Bornstein J et al. (2012): 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 120, 166–172
12. Braun S et al. (2011): Fatal invasive cervical cancer secondary to untreated cervical dysplasia. A case report. *J Med Case Reports* 5, 316
13. Bright PL et al. (2011): Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception* 84, 512–519
14. Bruinsma FJ, Quinn MA (2011): The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 118, 1031–1041
15. Burks HR et al. (2011): Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ among women with a history of previous treatment for cervical intraepithelial neoplasia: ASCUS and LSIL Pap smears after treatment. *J Genit Tract Dis* 1, 11–14
16. Byrom J et al. (2006): Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 16, 253–256
17. Cancer Research UK (2012): online
18. Cantor SB et al. (2008): Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 111, 7–14
19. Carreon JD et al. (2007): CIN 2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN 3: Results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 26, 441–446
20. Chen C et al. (2012): Accuracy of several cervical screening strategies or early detection of cervical cancer. A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 22, 908–921
21. Cichon G et al. (2011): Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate in Deutschland. Eine Risikoberechnung. *Geburtsh Frauenheilk* 71, 282–284
22. Costa S (2012): Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: An analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 124, 490–495
23. Cox JT et al. (2003): Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol* 188, 1406–1412
24. Cristiani P et al. (2014): An online quality assurance program for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy: Results on colposcopic impression. *J Low Genital Tract Dis* 18, 309–313
25. Cuzick J, Snow J (2015): The role of typing in HPV-testing. EUROGIN, Abstract MSS 1–3 P.53 (www.eurogin.com/2015)
26. Del Pino M et al. (2010): Colposcopy and progression in minor lesions. *J Am Obstet Gynecol* 116, 1325–1351
27. Desai M et al. (2010): Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2nd Ed, NHS Cancer Screening Programmes No, 2010
28. Dominik S, Klimas D (2014): Wie sicher ist der HPV-Test in der Praxis? Falsch-negativ-Befunde bei Präkanzerosen der Cervix uteri. *Frauenarzt* 55, 986–989

29. Doorbar J et al. (2012): The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* 30S, F55–F70
30. Drews U et al. (2002): Androgens and Development of the Vagina. *Biol Repro* 67, 1353–1359
31. Etherington I (2001): Adenocarcinoma In situ of the Cervix. Controversies in Diagnosis and Treatment. *J Low Genit Tract Dis*, 5, 94–98
32. Farnsworth A (2011): Screening for the prevention of cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination: an Australian perspective. *Acta Cytol* 55, 307–312
33. Ferris DG et al. (2002): Colposcopy quality control für clinical trials: The positive effects from brief, intensive educational intervention. *J Low Genit Tract Dis* 6, 11–15
34. Ferris DG et al. (2005): Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Gen Tract Dis* 9, 29–35
35. Ferris DG et al. (2006) Digitized Cervical Images: Problems, Solutions, and Potential Medical Impact. *J Low Genit Tract Dis* 10, 10–15
36. Fritsch H et al. (2012): Molecular characteristics and alterations during early development of the human vagina. *J Anat* 220, 363–371
37. Fritsch H et al. (2013): Development of epithelial and mesenchymal regionalization of the human fetal utero-vaginal anlagen. *J Anat* 222, 462–472
38. Gage JC et al. (2006): Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 108, 264–272
39. Gage JC et al. (2010): Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13 115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 481.e 1–9
40. Gajjar K et al. (2012): Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD006120
41. Girardi F et al. (2012): Neue kolposkopische IFPCP-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). Approbierte Darstellung und Erläuterung. *Frauenarzt* 53, 1064–1066
42. Griesser H et al. (2013): Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. *Münchner Nomenklatur III*. *Frauenarzt* 54, 1042–1048
43. Griesser H et al. (2015): Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur *Münchner Nomenklatur III*. *Frauenarzt* 56, 10–13
44. Grimm C et al. (2012): Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical Imiquimod. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120, 152–159
45. Gross G et al. (2014): Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. *Laryngo-Rhino-Otol* 93, 848–856
46. Hammes LS et al. (2007): Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical diseases. *J Low Genit Tract Dis* 11, 158–165
47. Hillemanns P et al. (2015): A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol* 212 (4), 465.e1–7
48. Hopman EH et al. (1998): Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uter: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 53, 97–106
49. Hopman EH (1995): Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 58, 206–209
50. Hopman EH (2003): National Health Service Cervical Screening Program (NHS CSP) Guidelines for Practice. *Diagnostic Standards in Colposcopy*
51. Katki HA et al. (2013): Five year risk of CIN3+ to guide the management of women aged 21–24 years. *J Low Genital Tract Dis* 17, 564–568
52. IARC (2009): *World Cancer Report 2008*
53. Khan MJ et al. (2005): The elevated ten year risk of cervical precancer and cancer in women with human papilloma virus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practise. *J Nat Cancer Inst* 97, 1072–1079
54. Kinney W et al. (2013): Cervical excisional treatment of younger women: a population-based study. *Gynecol Oncol* 132, 628–635
55. Kocken M et al. (2011): Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 12, 441–450
56. Kocken M et al. (2012) High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment diseases in woman treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 125, 500–507
57. Korvenranta E et al. (2010): Hospital Costs and Quality of Life During 4 Years After Very Preterm Birth. *Arch Pediatric Adolesc Med* 164, 657–663
58. Kühn W (2010): Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG-Zervixpathologie und Kolposkopie. *Frauenarzt* 51, 434–440
59. Kühn W (2011): Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Pathologie* 32, 497–504
60. Kühn W et al. (2011): Morphologische Aspekte zu frühgeburtsvermeidenden Konisationstechniken. *Sonderheft gyn* 16, 45–50
61. Kühn W et al. (2013): Die aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) 2013. *gyn* 18, 46–56
62. Kühn W, Giesecking F (2014): Bedeutung der zytologischen Nomenklatur München III für die Kolposkopie. *Frauenarzt* 55, 990–995
63. Kyrgiou M et al. (2006): Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367, 489–498
64. Kyrgiou M et al. (2012): Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: repeat cytology versus immediate referral to colposcopy (protocol). *The Cochrane Collaboration, J Wiley & Sons*, 1–10
65. Kyrgiou M et al. (2014): Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 349, g6192
66. Kyrgiou M et al. (2015): Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *Int Gynecol Obstet* 128, 141–147
67. Lanowska M, Kühn W et al. (2014): Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: Is it safe? *Cancer Cytopathology* 122, 349–358
68. Latif A et al. (2015): Management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a comparison of LOOP Electrosurgical Excision Procedure and Cold Knife Conization. *J Low Gen Tract Dis* 19, 97–102
69. Luyten A et al. (2014): Utility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy classification of transformation zones in daily practise: a multicenter study of the German colposcopy network. *J Lower Gen Tract Dis* 19, 1–4
70. Manos M et al. (1999): Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281, 1605–1610
71. Massad LS et al. (2013): 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 17, S1–S27
72. McGredie M et al. (2008): Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9, 425–434
73. Martin-Hirsch PPL et al. (2013): Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (review). *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, Issue 12, Wiley*
74. Marquardt K et al. (2014): Jahresstatistik Zervix-Zytologie. *Frauenarzt* 55, 732–733
75. Massad S et al. (2009): The Accuracy of Colposcopic Grading for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 13 (3), 137–144
76. Mehlhorn G et al. (2012): Computer-assisted diagnosis (CAD) in colposcopy: Evaluation of a pilot study. *Anticancer Research* 32, 5221–5226
77. Mehlhorn G et al. (2012): Computer-assisted diagnosis (CAD) in colposcopy – results of a preliminary experiment? *Acta Cytologica* 56, 554–559
78. Melnikow J et al. (1998): Natural history of cervical intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92, 727–735
79. Melnikow J et al. (2009): Cervical Intraepithelial Neoplasia After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 101, 721–728
80. Mitchell MF et al. (1998): Colposcopy or the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 91, 626–631
81. Moore G et al. (2010): Lessons from Practise: Risk of CIN 3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive AS-CUS screening result in women aged 21 to 24. *J Low Genital Tract Dis* 14 (2), 97–102
82. Moos EL et al. (2012): Is the colposcopically-directed punch biopsy a reliable diagnostic test in women with minor cytological lesions? *J Low Genit Tract Dis* 16, 421–426

83. Moscicki AB (2010): Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 116, 1373–1380
84. Nocon M et al. (2007): Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom? DIM-DI, 1. Aufl. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 57, HTA-Bericht 57
85. Nam K et al. (2015): Clinical Significance of a Negative Loop Electrosurgical Excision. Procedure Biopsy in Patients With Biopsy-Confirmed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genital Tract Dis* 19, 103–109
86. Nakhleh RE et al. (1999): Necessity of clinical information in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 123, 615–619
87. Noehr B et al. (2009): LOOP electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 201, 33.e1–33.e6
88. Noehr B et al. (2009): Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 114, 1232–1238
89. Origoni M et al. (2014): Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharm Sc* 18, 851–860
90. Ortoft G et al. (2010): After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 117, 258–267
91. Östör A (1993): Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12, 186–192
92. Patel A et al. (2012): Cervical cancer incidence in young women: a historical and geographic controlled UK regional population study. *British Journal of Cancer* 106, 1753–1759
93. Pimborg A et al. (2015): Cervical conization doubles the risk of preterm and very preterm birth in assisted reproductive technology twin pregnancies. *Human Reprod* 30, 197–204
94. Prat J (2012): FIGO Cancer Report 2012. Pathology of cancers of the female genital tract. *Int Gynecol Obstet* 119 (S2), 137–150
95. Pretorius RG et al. (2001): The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the finding on the referral Papanicolaou smear. *J Reprod Med* 46, 724–728
96. Pretorius RG et al. (2004): Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 191, 430–434
97. Pretorius RG et al. (2012): Utility of random cervical biopsy and endocervical curettage in a low-risk population. *J Low Genital Tract Dis* 16, 333–338
98. Reble C, Kühn W et al. (2014): Evaluation of Raman spectroscopic macro raster scans of native cervical cone biopsies using histopathologic mapping. *J Biomed Optics* 19, 027007
99. Reich O, Frisch H (2014): The developmental origin of cervical and vaginal epithelium and their clinical consequences: a systematic review. *J Low Genital Tract Dis* 18, 358–360
100. Rose JD et al. (2012): The utility of endocervical curettage: does routine ECC at the time of colposcopy for low-grade cytologic abnormalities improve diagnosis of high-grade disease? *Am J Gynecol Obstet* 206, 530.e1–3
101. Rungoe C et al. (2015): Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 693
102. Rouzier R (2008): Management of CIN 1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 37 (Suppl 1), 114–120
103. Salani R et al. (2014): Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 211, 7–14
104. Sankaranarayanan R (2012): Magnivisualizer in the early detection of cervical neoplasia. *J Gynecol Oncol* 25, 263–264
105. Schädel D, Kühn W et al. (2004): Digitale Kolposkopie bei Läsionen der Cervix uteri – Eine Pilotstudie unter Berücksichtigung telematischer Fragestellungen. *Geburtsh Frauenheilk* 64, 1205–1212
106. Sellors JW et al. (1990): Observer variability in the scoring of colpophotographs. *Obstet Gynecol* 1990, 1006–1008
107. Sadaf GM et al. (2007): Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8, 985–993
108. Serati M et al. (2012): Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 165, 86–90
109. Shafi M et al. (1991): Lesion size and histology of atypical cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 98, 490–492
110. Sideri M et al. (2004): Interobserver variability of colposcopic interpretations and consistency with final histologic results. *J Low Genital Tract Dis* 8 (3), 212–216
111. Sideri M et al. (1995): Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer* 76, 1601–1605
112. Soergel P et al. (2011): Wie hoch sind die Kosten der Konisation unter Berücksichtigung schwangerschaftsassoziierter Komplikationen? *Geburtsh Frauenheilk* 71, 199–204
113. Soutter WP et al. (2001): Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG* 108, 1184–1189
114. Spozak L et al. (2012): Mikroinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 206, 80.e1–6
115. Sritipsukho P (2010): Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J Med Ass Thai* 93 (Suppl 7), 254–261
116. Stoler MH et al. (2011): The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 128, 1354–1362
117. Stoler M et al. (2014): Tumours of the uterine cervix. In: Kurman RJ et al. (eds): WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 172–175
118. Tidbury P, Singer A (1992): The role of lesion size in invasion. *Br J Obstet Gynaecol* 99, 583–586
119. Tidy JA et al. (2013): Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy. *BJOG* 120, 400–411
120. Underwood M et al. (2014): Accuracy of colposcopic-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 19, 1293–1301
121. van der Heijden E et al. (2015): Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test (Review). The Cochrane Collaboration, J Wiley & Sons
122. Van Hagenem N et al. (2012): Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 124, 72–77
123. Vercellino GF et al. (2012): Prospective comparison of LOOP excision under colposcopic guidance versus VITOM guidance. *Geburtsh Frauenheilk* 72, 945–948
124. Vercellino GF et al. (2013): Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 121 (3), 624–631
125. WHO (2014): WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. 1, Introduction, Geneva: World Health Organization. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206777/
126. Wright VC (1999): Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: Differentiation from other cervical lesions. *J Low Genital Tract Dis* 3, 83–97

Anschriften der Verfasser:

*Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Kühn
(Emeritus Charité
Universitätsmedizin Berlin)
Gyn-Zentrum-Berlin
Albrechtstraße 48
12167 Berlin
E-Mail wolfgang.kuehn@charite.de*

*Dr. med. Friederike Giesecking
Frauenarztpraxis Heussweg
Heussweg 37
20255 Hamburg
E-Mail drgieseking@aol.com*