



Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie



Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau

Inhaltsverzeichnis

Erkrankungen der Zervix uteri	4
Prävention des Zervixkarzinoms.....	4
Klassifikationen der Zervixerkrankungen	4
Primärdiagnostik Kolposkopie.....	4
Nomenklatur Kolposkopie	5
Anmerkungen der AG-CPC zur Interpretation kolposkopischer Befunde.....	6
Zytologie	7
Münchener Nomenklatur II.....	7
Empfehlung der AG-CPC zum Management bei Pap IIID und den Kontrollintervallen bei Pap IIID, Pap III und Pap IIw bzw. Pap IIk.....	9
Bethesda System 2001	10
Empfehlung der AG-CPC zur München II und Bethesda-Nomenklatur.....	11
Flüssigkeitszytologie (LBC).....	12
Histologie.....	12
Tab. 6 WHO Histologische Klassifikation von Tumoren der Zervix uteri (2003)	13
Tab. 7 Klassifikation der HPV- assoziierten Laesionen der Zervix WHO 2003.....	14

HPV-Bestimmung	14
Empfehlung der AG-CPC zur HPV-Diagnostik	14
Therapie benigner Tumoren, der CIN und Frühkarzinome	14
Empfehlung der AG-CPC zur CO ₂ -Laservaporisation der CIN	15
Empfehlung der AG-CPC zur Resektionstherapie der CIN.....	15
Adenocarcinoma in situ (ACIS)	16
Anmerkung der AG-CPC zum ACIS	16
Frühinvasive Zervixkarzinome	16
Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik und Therapie von Mikrokarzinomen der Stadien IA1 und IA2.....	17
Frühinvasives Adenokarzinom (Mikroinvasives Adenokarzinom).....	17
Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik und Therapie des frühinvasiven Adenokarzinoms	17
Invasives Zervixkarzinom.....	17
Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik des invasiven Zervixkarzinoms	18
Pap IIID/PapIVa und CIN in der Schwangerschaft	18
Empfehlung der AG-CPC zum Management bei Pap IIID/IVa in der Schwangerschaft.....	18
Mikrokarzinom (Stadium IA1, IA2) in der Schwangerschaft	18
Empfehlung der AG-CPC zum Management beim Mikrokarzinom in der Schwangerschaft	19
Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	19
AG-CPC-Empfehlungen zur Nachsorge nach R0-Resektion von CIN bzw. Mikrokarzinom im Konus (Trachelektomiepräparat)	19
AG-CPC-Empfehlungen nach R1- Resektion von CIN I-III/Adenocarcinoma in situ im Konus.....	19
AG-CPC-Empfehlungen bei Persistenz pathologischer/unklarer Zytologie bzw. suspekter Kolposkopie nach Konisation	20
AG-CPC-Empfehlungen bei immunsupprimierten Frauen und VIN/CIN/VAIN in der Anamnese	20
AG-CPC-Empfehlung bei Frauen mit bekanntem positivem HPV-Status und negativer Zytologie ...	20
AG-CPC-Ausbildung/Weiterbildung/Fortbildung in Kolposkopie.....	20
Erkrankungen der Vulva	20
Klassifikationen.....	20

Vulväre intraepitheliale Neoplasie	21
Diagnostik der vulvären intraepithelialen Neoplasien	22
Therapie der VIN/Frühhkarzinome/invasiven Karzinome/M. Paget der Vulva.....	22
Lentigo maligna (Melanoma in situ) und malignes Melanom:.....	23
Invasives Vulvakarzinom (Stadium IA-IVB).....	23
Nachsorge nach Therapie VIN/Frühinvasives Vulvakarzinom.....	23
Erkrankungen der Vagina	24
Klassifikationen.....	24
Diagnostik.....	24
Nachsorge nach Therapie einer VAIN.....	24
Invasives Vaginalkarzinom.....	24
Siehe S1-Leitlinie Vaginalkarzinom der AGO bzw. AWMF (2002)	24

Erkrankungen der Zervix uteri

Prävention des Zervixkarzinoms

- Prophylaktische Vakzination im Alter von 12-17 Jahren (primäre Prävention)
- zur Impfung s. S3-Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF online) und STIKO
- Krebsfrüherkennungsuntersuchung (sekundäre Prävention)

Klassifikationen der Zervixerkrankungen

- WHO Tumours of the uterine cervix (WHO Tumours of the Breast and Female Genitale Tract, Ed. Tavassoli and Devilee, IARC Press, Lyon 2003)
- ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) 2008
- FIGO classification of carcinomas of the uterine cervix
- Klassifikation von HPV-assoziierten intraepithelialen Laesionen der Zervix (WHO 2003)
- Kolposkopie-Nomenklatur: International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Barcelona 2002
- Zytologische Nomenklatur München II
- Zytologische Nomenklatur nach Bethesda

Anmerkung:

WHO-Klassifikation und Klassifikation der ISSVD stellen teils klinische, teils histologische Diagnosen teilweise unter Einbeziehung der humanen Papillomvirustypen dar. Die Kolposkopienomenklatur nach Barcelona 2002 berücksichtigt ausschließlich kolposkopische Befunde, während es sich bei München II und Bethesda um zytologische Nomenklaturen handelt. Die FIGO-Klassifikation definiert die klinische Tumorausdehnung (Ausnahme: Die Präkancerosen und die Mikrokarzinome werden histologisch am Schnitt definiert).

Primärdiagnostik Kolposkopie

- Inspektion/Palpation, Spiegeleinstellung
- Kolposkopie: nativ, Grünfilter, Zellabstrich, Essigsäure (5%), Jod
- Dokumentation: Zeichnung, Piktogramme, Foto, Video
- Kolposkopie-Nomenklatur: International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Barcelona 2002 (Tab. 1)
- Beurteilung der gesamten Transformationszone (ggf. unter Einbeziehung eines Zervixspreizers) (T1-T3-Zone) nach den Kriterien der IFCP, Barcelona 2002 (Tab. 2)
- Graduierung von Oberflächenstruktur, Farbe, Gefäßbild vor und nach Essigtest und Jodprobe und Graduierung in „minor“ und „major changes“ nach den Kriterien der IFCP, Barcelona 2002

Nomenklatur Kolposkopie

Englisch	Deutsch
I. normal colposcopic findings	I. normale kolposkopische Befunde
original squamous epithelium	originäres Plattenepithel
columnar epithelium	Zylinderepithel
transformation zone	Transformationszone
II. abnormal colposcopic findings	II. abnorme kolposkopische Befunde
<i>a) minor changes</i>	<i>a) leichte Veränderungen</i>
flat acetowhite epithelium	semitransparentes essigweißes Epithel
fine mosaic	zartes Mosaik
fine punctation	zarte Punktierung
iodine partial positiv	jodgelbe Reaktion
<i>b) major changes</i>	<i>b) schwere Veränderungen</i>
dense acetowhite epithelium	nicht transparentes essigweißes Epithel (intensive Essigreaktion)
coarse mosaic	grobes Mosaik
coarse punctation	grobe Punktierung
iodine negativity	jodnegative Reaktion
atypical vessels	atypische Gefäße
III. colposcopic features suggestive of invasiv cancer	III. kolposkopische Befunde bei V. a. ein invasives Karzinom
irregular surface, erosion, or ulceration	irreguläre Oberfläche, Erosion, oder Ulzeration
dense acetowhite change, wide irregular punctation and mosaic, atypical vessels	intensiv essigweiße Veränderungen, irreguläre Punktierung und Mosaik, atypische Gefäße
IV. unsatisfactory colposcopy	IV. unzureichende Kolposkopie
squamocolumnar junction not visible	Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht einsehbar
severe inflammation, severe atrophy, trauma	schwere Entzündung, ausgeprägte Atrophie, Verletzung
cervix not visible	Zervix nicht einstellbar
V. miscellaneous findings	V. Verschiedene Befunde
condylomata	Kondylome
keratosis	Keratose
erosion	Erosion
inflammation	Entzündung
atrophy	Atrophie
deciduosis	deziduale Umwandlung
polyps	Polypen

Tab. 1: Kolposkopie-Nomenklatur IFCP, Barcelona 2002

Transformationszone 1	Die Transformationszone liegt vollständig einsehbar auf der Ektozervix. Sie kann groß oder klein sein.
Transformationszone 2	Die Transformationszone hat eine endozervikale Komponente, die Plattenepithel – Zylinderepithelgrenze ist vollständig einsehbar (z.B. auch nach Spreizung des Muttermundes). Sie kann groß oder klein sein.
Transformationszone 3	Die Transformationszone hat eine endozervikale Komponente, die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze ist auch nach Spreizung im Zervikalkanal nicht vollständig einsehbar.

Tab. 2: Transformationszone (IFCPC, Barcelona 2002)

Anmerkungen der AG-CPC zur Interpretation kolposkopischer Befunde

Hinter minor changes können sich physiologische (benigne, normale oder harmlose) Befunde verbergen oder pathologische entsprechend einer niedriggradigen Dysplasie (CIN I, max CIN II) oder einem abnormen Epithel (u.a. HPV-Infekt; Koilozytose; atypische unreife Metaplasie (sog. AIM)). Alleinige minor changes rechtfertigen keine operative Therapie; Gefahr von Overtreatment (Etherington et al. 1997 in Br J Obstet Gynaecol 1997)

Bei major changes handelt es sich überwiegend um höhergradige Dysplasien (CIN II/III), wobei eine Mikroinvasion nicht ausgeschlossen werden kann. Die Kolposkopie ersetzt nicht die Histologie; die Übereinstimmungsrate beträgt ca. 70-80% bei einem allerdings geringen kappa-Wert (Baum et al. 2008 in Gynecol Oncol 2006), wobei Überschätzungen bei major changes häufiger sind als Unterschätzungen.

Die Übereinstimmungsrate der Kolposkopie zwischen gleichen und verschiedenen Untersuchern (intra- und interobserver agreement) ist insgesamt gut (kappa-Wert ca. 0,5) und damit der Reliabilität in der Zytologie und Histologie vergleichbar. Major changes lassen sich besser als minor changes und kolposkopische Normalbefunde reproduzieren (Hopman et al. 1995; Schädel et al. 2006; Kühn 2007). Durch „briefing“ lässt sich die Übereinstimmungsrate in Kolposkopie signifikant verbessern (s. Dysplasiesprechstunde/Dysplasiezentrum der AG-CPC).

Der diagnostische Wert (ROC) als Maß für die Testgüte der Kolposkopie (rechnerisches Maß, das sich aus Sensitivität und Spezifität und der AUC errechnet) liegt bei <0,8 und ist damit als gut einzustufen. Der diagnostische Wert der Kolposkopie ist damit besser als der vieler radiologischer und bildgebender Verfahren und Laborteste.

Der diagnostische Wert (ROC) der Kolposkopie zur Erkennung einer CIN III bzw. eines frühen Karzinoms mit einem Wert von >0,8 ist unter allen diagnostischen Verfahren der beste und signifikant besser als ein HPV-Test bei pathologischer Zytologie (ROC-Wert hier 0,62).

Die US-amerikanischen und britischen Guidelines zur Kolposkopie (ACOG, ASCCP, NHS CSP) sind mit Evidenzleveln auf höchster Evidenzstufe (Metanalysen) zur Kolposkopie versehen.

Der Beschreibung der Transformationszone (T1-T3) kommt eine besondere Bedeutung zu. Die Kolposkopie mit einer T3-Zone, bei der die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht sichtbar ist, ist als unzureichend anzusehen. Die Kolposkopie bei Frauen mit pathologischem oder unklarem zytologischem Abstrich (Pap III D, IVa, III, auch Pap IIw oder IIk) reduziert deren Krebsängste (Marteau et al. Br J Health Psychol 1996; Schädel et al. 2006). Sie führt zu einer Vermeidung unnötiger oder zu kurzfristiger zytologischer Kontrolluntersuchungen und verhindert unnötige operative Eingriffe (PEs, LEEPs, Konisationen).

Bei Patientinnen mit major changes oder auf ein Karzinom verdächtiger Kolposkopie wird bei nur gering suspekter Zytologie (Pap IIID, III, IIw, IIk) ohne Verzögerung die Diagnostik eingeleitet.

Die Kenntnis der Zytologie verbessert die Genauigkeit der kolposkopischen Diagnose; dies gilt insbesondere bei pathologischen Zytotesten (Pretorius et al, J Reprod Med 2001).

Der unter kolposkopischer Sicht entnommene Abstrich und die Mitteilung des Befundes an den Zytologen verbessern die Genauigkeit der zytologischen Diagnose (College of American Pathologists 1992, Wilbur et al. 2002).

Zytologie

- Zytologie-Klassifikation München II (Tab. 3 Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Schenk 2007)
- Einbeziehung der Kolposkopie in der Ergänzung von München II 1997 (Tab. 4)
- Bethesda-Nomenklatur kann ergänzt werden (zu empfehlen für wissenschaftliche Fragestellungen) (Tab. 5)
- Getrennter Abstrich von Ekto-Endozervix mit dem Ziel der Erfassung von Zellen der gesamten Transformationszone).
- Bürste (Cytobrush) obligatorisch (Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2006)
- Gegebenenfalls kolposkopisch gezielter Abstrich von suspektem Areal
- Fixierung: Sofort mit Spray oder 96%-Alkohol für mindestens 20 Minuten
- Bei zweifelhaften Zytobefunden (Pap. III): Gegebenenfalls Virustypisierung (HC-II, PCR)
- Flüssigkeitszytologie (LBC) für wissenschaftliche Fragestellungen und ergänzende molekulare und immunzytologische Untersuchungen (u.a. HPV, p16)

Münchener Nomenklatur II

Das vorliegende Schema zur Nomenklatur und Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytologie stellt eine Ergänzung und Differenzierung der "Münchener Nomenklatur" von 1975 dar. Dabei sind eine textliche Beschreibung und/oder eine Wertung aller zytologischen Befunde obligatorisch. Die unter D angegebenen Gruppen dienen neben der Befundklassifizierung auch der statistischen Erfassung und der Qualitätssicherung.

A. Qualität des Abstrichs:

1. Ausreichend
2. Bedingt ausreichend
3. Nicht ausreichend

Ursachen eingeschränkter bzw. fehlender Beurteilbarkeit:

- zu wenig Zellmaterial
- unzureichende Fixierung
- schwere degenerative Zellveränderungen
- starke Entzündung
- stark blutiger Abstrich
- starke Zellüberlagerung
- keine endozervikalen Zellen

B. Proliferationsgrad:

Angabe nach A. Schmitt

C. Mikroorganismen:

Döderleinflora mit oder ohne bakterielle Zytolyse

- bakterielle Mischflora
- Kokkenflora/Gardnerella
- Pilze
- Trichomonaden
- Sonstiges

D. Klassifikation zytologischer Befunde

Gruppe Begriffsdefinitionen der Gruppen

- I Normales Zellbild, dem Alter entsprechend, einschließlich leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse.
- II Deutlich entzündliche Veränderungen an Zellen des Platten- und endozervikalen Zylinderepithels. Zellen aus Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderungen, Para- und Hyperkeratosezellen. Normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Ferner spezielle Zellbilder wie folliculäre Zervizitis. Zellveränderungen bei IUP, Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen. Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalievirusinfektion.
- *Empfehlung: Gegebenenfalls zytologische Kontrolle. Zeitabstand je nach klinischem Befund - eventuell nach vorheriger Entzündungsbehandlung oder Aufhellung durch Hormongaben.*
- III D Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
- *Empfehlung: Kontrolle in 3 Monaten.*
- IVa Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
- *Empfehlung: Histologische Klärung, ausnahmsweise zytologische Kontrollen*
- IVb Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ. Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen.
- *Empfehlung: Histologische Klärung.*
- V Zellen eines malignen Tumors
 - Zellen eines Plattenepithelkarzinoms (verhornend oder nicht verhornend)
 - Zellen eines Adenokarzinoms, möglichst mit Hinweis, ob endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs
 - Zellen sonstiger maligner Geschwülste.
- *Empfehlung: Histologische Klärung.*
- III Unklarer Befund:
 - Schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen.
 - Auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschließen ist, möglichst mit Hinweis, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind.
- *Empfehlung: Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder sofortige histologische Abklärung.*

Tab. 3: Zytologische Klassifikation München II

Seit 1997 ist nach der Klassifikation München II die Kolposkopie bei unklaren und pathologischen Zellbildern durch die Kolposkopie zu ergänzen (Tab. 5).

- Gruppe IIID: Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten
- Gruppe IVa: Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
- Gruppe IVb: Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
- Gruppe V: Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
- Gruppe III: je nach klinischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrollen oder sofortige histologische Abklärung

Tab. 4 Einbeziehung der Kolposkopie in die Zytologie-Klassifikation München II 1997

Empfehlung der AG-CPC zum Management bei Pap IIID und den Kontrollintervallen bei Pap IIID, Pap III und Pap IIw bzw. Pap IIk

- bei Pap IIID und unauffälliger Kolposkopie sind LEEP und Konisation nicht indiziert.
- Innerhalb eines zeitlichen Intervalls von 3 Monaten entwickelt sich aus einer leichten bis mittelschweren Dysplasie (entsprechend CIN I bzw. CIN II) kein invasives Karzinom. Durch die begleitende Kolposkopie kann hingegen mit > 95%iger Sensitivität ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden, während die Zytologie allein mit lediglich 52%-iger Sensitivität dies hingegen nicht kann. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass bei Pap IIID, Pap III und Pap IIw/ IIk (keine offizielle Gruppe der Münchner Nomenklatur) und einem kolposkopischen Befund, der über eine minor lesion nicht hinausgeht, eine Kontrolle nicht sofort oder bereits in 3 Monaten erfolgen muss. Kontrolluntersuchungen sind vielmehr in 6-monatigen Abständen ausreichend.
- HPV- Untersuchungen können in Einzelfällen zur Diagnostik beitragen; reflexartige HPV- Abnahmen sind allerdings auch bei Pap IIw/PapIIk und Pap III nicht sinnvoll, da es sich hierbei nicht um zytologische Diagnosen handelt, sondern um Befundgruppen, die mehr der Dokumentation als der Diagnosefindung dienen. Die zytologischen Befundgruppen Pap IIw/IIk und Pap III sollten vielmehr immer um einen deskriptiven zytologischen Befund ergänzt werden, aus dem sich im Einzelfall die Notwendigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen (u.a. HPV- Test) bzw. Kontrollen ergeben kann.

Bethesda System 2001

Specimen type

Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based vs. other.

Specimen adequacy

- Satisfactory for evaluation (*Describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g. partially obscuring blood, inflammation, etc.*)
- Unsatisfactory for evaluation (*specify reason*)
- Specimen rejected/not processed (*specify reason*)
- Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (*specify reason*)

General categorization (optional)

- Negative for intraepithelial lesion or malignancy
- Epithelial cell abnormality: See “Interpretation/result” (*Specify ‘squamous’ or ‘glandular’ as appropriate.*)
- Other: See “Interpretation/result” (*e.g. endometrial cells in a woman > 40 years of age*)

Automated review

If case examined by automated device, specify device and result.

Ancillary testing

Provide a brief description of the test methods and report the result so that it is easily understood by the clinician.

Interpretation/result

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the “General categorization” above and/or in the “Interpretation/result”

section of the report, whether or not there are organisms or other nonneoplastic findings.)

Organisms

- Trichomonas vaginalis*
- Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp
- Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp
- Cellular changes consistent with Herpes simplex virus

Other nonneoplastic findings

(optional to report; list not inclusive):

- Reactive cellular changes associated with
- inflammation (includes typical repair)
- radiation
- intrauterine contraceptive device (IUD)
- Glandular cells status post hysterectomy
- Atrophy

Other

- Endometrial cells (*in a woman > 40 years of age*) (*Specify if ‘negative for squamous intraepithelial lesion’*)

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

- Atypical squamous cells
- of undetermined significance (ASC-US)
- cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1
- High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3
- with features suspicious for invasion (*if invasion is suspected*)

- Squamous cell carcinoma

Glandular cell

- Atypical
- endocervical cells (NOS or specify in comments)
- endometrial cells (NOS or specify in comments)
- glandular cells (NOS or specify in comments)
- Atypical
- endocervical cells, favor neoplastic
- glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma *in situ*
- Adenocarcinoma
- endocervical
- endometrial
- extrauterine
- not otherwise specified (NOS)

Other malignant neoplasms: (specify)

[Educational notes and suggestions](#) (optional)

Suggestions should be concise and consistent with clinical followup guidelines published by professional organizations

(references to relevant publications may be included).

Tab. 5 Zytologische Bethesda-Klassifikation

Empfehlung der AG-CPC zur München II und Bethesda-Nomenklatur

Es gibt bisher keine Daten, die die Überlegenheit der Bethesda- gegenüber der Münchner II-Nomenklatur belegen. Jede Klassifikation hat sowohl ihre Vorteile als auch Nachteile. Die Münchner-Klassifikation rechnet HPV-Veränderungen (u.a. Koilozyten, koilozytäre Atypien) einem Pap II zu (mit der Empfehlung, diese deskriptiv zu erwähnen), während die Bethesda-Nomenklatur HPV-Zeichen bereits einer low-grade lesion (LSIL) zuordnet. Damit werden nach Bethesda mehr auffällige Befunde vergeben als nach München II, was das Screeningsystem durch die ergänzenden Untersuchungen (Kolposkopie, HPV-Diagnostik) verteuert. Da insbesondere jüngere Frauen sehr häufig zelluläre HPV-Veränderungen in ihren Zellabstrichen aufweisen, die meistens spontan remittieren (Moscicki et al., Lancet 2004), zeigt sich diesbezüglich die Überlegenheit der München II-Klassifikation, die damit zudem eine zu hohe psychosexuelle Morbidität verhindert. Die klare Definition eines nicht adäquaten Abstrichs in der Bethesda-Nomenklatur ist hingegen als vorteilhaft anzusehen (s. Tab. 5 unter Adequacy of specimen). Die Forderung in der Zytologie nach dem Nachweis endozervikaler Drüsenzellen ist bei älteren Frauen wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse nicht immer zu realisieren. Ein Abstrich mit Nachweis mehrerer Metaplasiezellen auch ohne Nachweis von Drüsenzellen ist als adäquat anzusehen. Nachteilig ist, dass München II keine international übliche Nomenklatur darstellt und damit schlecht publikationswürdig und nicht immer für Studien geeignet ist. Im klinischen Alltag empfiehlt sich für das deutsche Gesundheitssystem die Anwendung der München II-Nomenklatur.

Flüssigkeitszytologie (LBC)

Die liquid based cytology (LBC) hat sich im deutschen Gesundheitssystem im Gegensatz zu einigen anderen Ländern (u.a. UK) bisher nicht durchgesetzt. Die Datenlage (u.a. Metaanalysen) hat bisher keine eindeutige Überlegenheit gegenüber der konventionellen Abstrichmethode gezeigt. Allerdings werden zahlreiche Studien zur LBC hinsichtlich ihrer Qualität stark kritisiert (Sawaya, Editorial Obstet. Gynecol. 2008). Kritik gibt es aber auch an den Metaanalysen, die u.a. den Lerneffekt der Methode nicht ausreichend berücksichtigt hatten. Ökonomische Gründe (hohe Kosten) sprechen im Augenblick in Deutschland gegen einen breiten Einsatz im Screening (Siebert et al. HTA Report 2003.). Bei speziellen Indikationen (HVP-Diagnostik und Immunzytologie (p16-Nachweis) aus einer Probe, Risikokollektiv, Zustand nach Trachelektomie/Konisation) ergeben sich möglicherweise Vorteile.

Histologie

- diagnostische Biopsie unter kolposkopischer Sicht („target-biopsie“) vom Punctum maximum der abnormen Epithelläsionen mit scharfer Biopsiezange oder HF-Schlinge
- Hochfrequenz-(HF)-Schlingenexzision („loop excision oder LLETZ“)
- Konisation (therapeutische Zielstellung) (Skalpell, Laser, HF-Loop)
- offene Wundheilung, keine Sturmdorfnaht, Neuformierung der Portio nur in Ausnahmefällen
- histologische Aufarbeitung: >10-20 Stufenschnitte pro Portiohälfte
- endozervikale Kürettage (ECC) (Evidenz liegt vor zum Ausschluss eines invasiven Karzinoms)
- Korpusabrasio: Nur bei Zusatzindikationen (u.a. Blutungsstörungen; Adenocarcinoma in situ, Postmenopause, Karzinomverdacht).
- Histologische Klassifikation: Nach WHO-Nomenklatur (WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. In: Pathology and Genetics, Tumours of the breast and female genital organs, Ed. Tavassoli & Deville, IARC Press, Lyon 2003) (Tab. 6) und der Klassifikation der HPV-assoziierten intraepithelialen Läsionen der Zervix (Tab. 7)
- Immunhistologie: Im Individualfall p16-Nachweis und Endothelfärbungen zum Beweis oder Ausschluss einer Lymphangiosis/Hämangiosis carcinomatosa (L- und V-Klassifikation)

WHO histological classification of tumours of the uterine cervix

Epithelial tumours		Neuroendocrine tumours	
Squamous tumours and precursors		Carcinoid	8240/3
Squamous cell carcinoma, not otherwise specified	8070/3	Atypical carcinoid	8249/3
Keratinizing	8071/3	Small cell carcinoma	8041/3
Non-keratinizing	8072/3	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Basaloid	8083/3	Undifferentiated carcinoma	8020/3
Verrucous	8051/3		
Warty	8051/3	Mesenchymal tumours and tumour-like conditions	
Papillary	8052/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3	Endometrioid stromal sarcoma, low grade	8931/3
Squamotransitional	8120/3	Undifferentiated endocervical sarcoma	8905/3
Early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma	8076/3	Sarcoma botryoides	8910/3
Squamous intraepithelial neoplasia		Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 /	8077/2	Angiosarcoma	9120/3
squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Benign squamous cell lesions		Leiomyoma	8890/0
Condyloma acuminatum		Genital rhabdomyoma	8905/0
Squamous papilloma	8052/0	Postoperative spindle cell nodule	
Fibroepithelial polyp			
Glandular tumours and precursors		Mixed epithelial and mesenchymal tumours	
Adenocarcinoma	8140/3	Carcinosarcoma (malignant müllerian mixed tumour; metaplastic carcinoma)	8980/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Adenosarcoma	8933/3
Endocervical	8482/3	Wilms tumour	8960/3
Intestinal	8144/3	Adenofibroma	9013/0
Signet-ring cell	8490/3	Adenomyoma	8932/0
Minimal deviation	8480/3		
Villoglandular	8262/3	Melanocytic tumours	
Endometrioid adenocarcinoma	8380/3	Malignant melanoma	8720/3
Clear cell adenocarcinoma	8310/3	Blue naevus	8780/0
Serous adenocarcinoma	8441/3		
Mesonephric adenocarcinoma	9110/3	Miscellaneous tumours	
Early invasive adenocarcinoma	8140/3	Tumours of germ cell type	
Adenocarcinoma in situ	8140/2	Yolk sac tumour	9071/3
Glandular dysplasia		Dermoid cyst	9084/0
Benign glandular lesions		Mature cystic teratoma	9080/0
Müllerian papilloma			
Endocervical polyp		Lymphoid and haematopoietic tumours	
Other epithelial tumours		Malignant lymphoma (specify type)	
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Leukaemia (specify type)	
Glassy cell carcinoma variant	8015/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Secondary tumours	
Adenoid basal carcinoma	8098/3		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (921) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade 3 intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

² Intraepithelial neoplasia does not have a generic code in ICD-O. ICD-O codes are only available for lesions categorized as squamous intraepithelial neoplasia grade 3 (e.g. cervical intraepithelial neoplasia 3) = 8077/2, squamous cell carcinoma in situ = 8070/2, glandular intraepithelial neoplasia grade 3 = 8148/2 and adenocarcinoma in situ = 8140/2.

Tab. 6 WHO Histologische Klassifikation von Tumoren der Zervix uteri (2003)

Term	HPV risk category	Comparison of classification systems		
		Two-tiered CIN	Dysplasia/CIS	SIL
Exophytic condyloma	Low risk	————	————	LGSIL
Squamous papilloma	Low risk	————	————	LGSIL
Flat condyloma	Low and high risk	————	————	LGSIL
CIN 1	Low and high risk	Low grade CIN	Mild dysplasia	LGSIL
CIN 2	High risk	High grade CIN	Moderate dysplasia	HGSIL
CIN 3	High risk	High grade CIN	Severe dysplasia/CIS	HGSIL
CIN = Cervical intraepithelial neoplasia SIL = Squamous intraepithelial lesion CIS = Carcinoma in situ		LG = Low grade HG = High grade		

Tab. 7 Klassifikation der HPV- assoziierten Laesionen der Zervix WHO 2003

HPV-Bestimmung

- Generelles Screening für das deutsche Gesundheitssystem derzeit nicht zu empfehlen (HTA-Report 2007, Nocon et al, GMS Health Technol Assess 2007)
- Entscheidungshilfe bei zweifelhafter oder wiederholt kontrollbedürftiger Zytologie
- Bei Zustand nach Konisation, Trachelektomie und zytologisch und kolposkopisch unklarer Portio (insbesondere T3-Zone und Zervixkanalstenose)
- Zur Entscheidungshilfe bei Diskrepanz zwischen Kolposkopie, Zytologie oder Histologie
- Zur Risikoeinschätzung bei Immunsuppression (u.a. Nierentransplantation, HIV)
- In Studien bei primärem Screening

Empfehlung der AG-CPC zur HPV-Diagnostik

Da fast alle CIN HPV-assoziiert sind und die Kolposkopie in Kombination mit der Zytologie eine hohe Sensitivität aufweist (>95%), erübrigt sich im klinischen Alltag bei Abstrichen der Gruppe IID und IV eine HPV-Diagnostik. Lediglich in Ausnahmefällen (s.o.) ergibt sich eine Indikation. Reflexartige HPV- Abstriche bei bestimmten zythologischen Befundklassifikationen sind vielfach überflüssig. In den meisten Studien und bei wissenschaftlichen Fragestellungen werden sie gefordert.

Therapie benigner Tumoren, der CIN und Frühkarzinome

Oberflächendestruktion (CO₂-Laservaporisation) unter kolposkopischer Sicht

- bei benignen und low risk Befunden (u.a. Polypen, Papillome, exophytische und flache Kondylome, p16-positive atypische unreife Metaplasie (AIM*) und low risk Befunden (LGSIL**))
- bei histologisch gesicherter, ektozervikaler CIN I,II und einsehbarer Transformationszone (T1/T2) und kooperativer Patientin (Nachsorge erforderlich)
- Vaporisationstiefe bei histologisch gesicherter CIN I: 1-2 mm
- Vaporisationstiefe bei histologisch gesicherter CIN II/III: 5-7 mm (Einschränkung: Vaporisation bei CIN II/III nur in Ausnahmefällen, bei ektozervikalem Sitz, T1-Zone, entsprechender Expertise des Operateurs und gesicherter Nachsorge)
- Keine destruktive (ablative) Technik bei Diskrepanz zwischen Zytologie, Kolposkopie und Histologie
- Keine destruktive Therapie bei glandulären Läsionen

*atypical immature metaplasia

**low grade squamous intraepithelial lesion

° Regauer und Reich: Histopathology 50, 629-635, 2007

Empfehlung der AG-CPC zur CO₂-Laservaporisation der CIN

Eine klinisch nicht sichtbare CIN I ist nicht therapiebedürftig, lediglich zytologische und kolposkopische Kontrollen 6-monatlich

Die Vaporisationstiefe bei CIN II/III orientiert sich an morphometrischen Untersuchungen zur Tiefenausdehnung des zervikalen Drüsenfeldes. Je höher der CIN-Grad und je größer die kolposkopische Läsion desto höher ist das Risiko des Befalls tiefer gelegener Drüsen. Einige Experten empfehlen in Abhängigkeit des kolposkopischen Befundes eine geringere Vaporisationstiefe.

Destruktive (angloamerikanisch: ablativ) Techniken (Laservaporisationen) bei der CIN II/III gehören nur in die Hand von kolposkopisch gut ausgebildeten Operateuren. Aus medizinischen, aber auch gutachterlich-forensischen Gründen ist eine Histologie (PE) zur Bestätigung der Diagnose vor der Laserablation zwingend.

Resektionstechniken

- HF-Chirurgie (LEEP, Loop-Exzision (large-loop-excision of the transformation zone), LLETZ)
- Konisation (Skalpelli, CO₂-Laser, LLETZ)
- Indikationen: CIN III, HGSIL*, adenocarcinoma in situ, persistierende CIN II >12 Monate, Mikrokarzinome

*high grade squamous intraepithelial lesion

Empfehlung der AG-CPC zur Resektionstherapie der CIN

- Die LEEP heutzutage die am meisten gebräuchliche Methode zur Therapie einer CIN
- hohe Sicherheit, geringe Nachblutungsrate und kurze Operationszeiten
- Nahttechniken meistens nicht notwendig
- Bei geeigneter Handhabung der Schlinge für den Pathologen keine Probleme in der Diagnostik durch Hitzenekrosen am Schnitt
- Bei Resektionen hoch endozervikal CO₂-Laserresektion vorteilhaft
- LEEP und Laserresektion können kombiniert werden
- Alle operativen Techniken sollen unter kolposkopischer Sicht durchgeführt werden. Sofern ein Kolposkop mit Mikromanipulator nicht verfügbar ist, empfiehlt sich die Kolposkopie im Operationssaal mit Essigprobe und nachfolgend innerhalb weniger Minuten die operative Therapie unter Sicht.
- Operative Eingriffe (LEEP, Konisation) wegen Pap IIID, Pap IVa, Pap III ohne vorausgegangene Kolposkopie sind obsolet (Sensitivität der Zytologie mit 52 % (einmalige Untersuchung) zu gering, um einen operativen Eingriff zu rechtfertigen)
- Patientinnen mit der Einweisungsdiagnose Pap IIID bzw. Pap IVa sollten bei unauffälliger oder nur gering auffälliger Kolposkopie keiner LEEP (Konisation) unterzogen werden, sondern unter kolposkopischer Sicht biopsiert werden. Durch dieses differenzierte Vorgehen können unnötige LEEPs (Konisationen) vermieden werden.

Adenocarcinoma in situ (ACIS)

- Klassifikation nur nach LEEP, Messerkonisation bzw. Hysterektomie möglich
- Kolposkopisch kann eine Adenoca in situ nicht von der CIN unterschieden werden
- Diagnostik und Therapie in Anlehnung an die Empfehlungen der AG-CPC für die CIN
- Eine fraktionierte Abrasio ist zwingend (insbesondere bei peri- und postmenopausalen Frauen)
- Eine Oberflächendestruktion (CO₂-Laservaporisation) darf nicht durchgeführt werden.

Anmerkung der AG-CPC zum ACIS

Die Diagnose ACIS kann zytologisch nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. In der Zytologie können Zellen einer CIN Kriterien eines ACIS aufweisen (u.a. Makronucleoli). Zudem weisen CIN bzw. Plattenepithelkarzinome gelegentlich ACIS-Anteile auf (vice versa) oder gar Anteile eines Adenosquamösen Karzinoms. Auch nach der histologischen Diagnose einer CIN (nach PE) kann sich in der Histologie ein Konisats ein ACIS bzw. eine Mischform aus CIN und ACIS zeigen.

Frühinvasive Zervixkarzinome

Plattenepitheliale Frühkarzinome (Mikrokarzinome)

Definition (FIGO)

- Stadium IA1: Tiefeninfiltration bis >3 mm, horizontale Ausdehnung bis 7 mm
- Stadium IA2: Tiefeninfiltration 3 - 5 mm, horizontale Ausdehnung bis 7 mm
- Zusatzkriterium: Gefäßeinbruch (L- und V-Klassifikation) und R-Klassifikation
- Problematik der Frühkarzinome:
 - International kontroverse Diskussion zur Therapie
 - Divergierende und unsichere Daten zum parametranen Lymphknotenbefall und zur Rezidiv- und Mortalitätsrate (Lymphknotenmetastasen ca. 0,7%, Rezidivrate ca. 1,7-3%, Tumortod ca.0,5%).
 - Lediglich 48,5% aller Institutionen in Deutschland therapieren beim Stadium IA2 nach den S2-Leitlinien von 2004 (Ackermann und Beckmann 2005).
- Empfehlungen in Deutschland nach neueren S2k-Leitlinien (AWMF, AGO) bei IA1, L0 Konisation bei IA1, L1 Konisation mit pelviner Lymphonodektomie, bei IA2, L1 Konisation bzw. Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie
- Empfehlungen in Österreich/Schweiz: Konisation bzw. einfache Hysterektomie, keine Trachelektomie, bei L1 pelvine Lymphonodektomie
- USA/England: Keine Trachelektomie

Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik und Therapie von Mikrokarzinomen der Stadien IA1 und IA2

- Die kolposkopischen und zytologischen Kriterien zur Abgrenzung einer Mikroinvasion von einer CIN sind unzureichend (geringer Evidenzgrad). Hinter jeder kolposkopisch vermuteten CIN III kann sich eine Mikroinvasion verbergen. Allerdings weisen Mikrokarzinome vermehrt kolposkopisch atypische Gefäße, eine deutliche Vulnerabilität, eine scharfe Demarkierung und einen Randwall der Läsion auf.
- Lediglich bei ca. 20% der zytologischen Diagnosen Pap IVb findet sich im Operationspräparat eine Invasion
- Die Diagnose Mikroinvasion kann nur am Konus-/LEEP-Präparat gestellt werden
- Reevaluation des Konuspräparates auf Qualität und ausreichende Schnitte durch einen Gynäkopathologen mit Dokumentation von Stadium, Tumormetrik, histologischem Typ und R-, L- und V-Klassifikation
- Interdisziplinärer Consens zur Therapie
- Aufklärung der Patientin/Partner über Datenlage und Problematik (Konisation versus Trachelektomie)
- Definitive Therapie individuell in Abhängigkeit von Alter, Kinderwunsch, Prognosefaktoren und Wunsch der Patientin (informed censece).
- Die Kolposkopie von Portio und Vagina vor definitiver Therapie ist obligat.
- IA1, L0
 - Konisation in sano ausreichend (entsprechend S2k-Leitlinien Zervixkarzinom)
- IA1, und IA2, L1
 - Konisation (Trachelektomie in Ausnahmefällen) bei Kinderwunsch; pelvine Lymphonodektomie obligat
- Bei Mikrokarzinomen in der Frühschwangerschaft Konisation in der 16.-20. SSW

Frühinvasives Adenokarzinom (Mikroinvasives Adenokarzinom)

- Diagnose: nur nach Konisation möglich
- kolposkopisch nicht von der CIN, einem ACIS bzw. einem plattenepithelialen Mikrokarzinom zu unterscheiden
- Metrik nach WHO entsprechend der FIGO-Stadien IA1 und IA2 (WHO histological classification of tumours of the uterine cervix, 2003) bzw. Östor (Int J Gynecol Pathol 2000) (maximale Invasionstiefe 5 mm)

Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik und Therapie des frühinvasiven Adenokarzinoms

- entsprechend den Empfehlungen der AG-CPC zum plattenepithelialen Mikrokarzinom Stadium IA1 bzw. IA2
- Eine fraktionierte Curettage ist auch in der Prämenopause zwingend.

Invasives Zervixkarzinom

- Vergleiche S2k-Leitlinien-AGO (www.ago-online.de), AWMF-online und www.dggg.de

Empfehlung der AG-CPC zur Diagnostik des invasiven Zervixkarzinoms

Eine Kolposkopie ist nicht nur bei der CIN und den Mikrokarzinomen zwingend, sondern auch bei den klinischen Karzinomen (>IA2). Sie dient nicht der Erkennung des Tumors, sondern der Beurteilbarkeit der Tumorumgebung auf eine CIN/VAIN und der chirurgischen Resektionsebenen

Pap IIID/PapIVa und CIN in der Schwangerschaft

- Diagnostik: Kolposkopie, Zytologie
- Pap IIID: Zytologische und kolposkopische Kontrollen 3-6-monatlich (je nach kolposkopischem Befund) (s. hierzu AG-CPC Empfehlungen bei Pap IIID)
- Pap III: Sofortige zytologische und kolposkopische Kontrolle, bei Unklarheit HPV-Test
- Pap IVa: Kolposkopie und gezielte kolposkopiegesteuerte PE in der 16.-20.SSW. Keine PE in der Frühschwangerschaft (spontanes Abortrisiko hoch)
- Zielstellung: Sichere Differenzierung zwischen CIN III und invasivem bzw. mikroinvasivem Karzinom, da weder Zytologie noch Kolposkopie bei zytologischem und kolposkopischem Verdacht auf CIN III eine ausreichende Sicherheit zum Ausschluss eines Mikrokarzinoms bieten können (Hopman et al. Obstet Gynecol Surv 1998, 53, 97-106)
- Bei histologisch gesicherter CIN III in der 16.-20. SSW: Zytologische und kolposkopische Kontrollen 8-wöchentlich (24.-28. SSW, 32.-36. SSW)
- Keine Konisation in der Schwangerschaft bei CIN I-III
- Entbindungsmodus: Vaginale Entbindung bei CIN I-III
- Vorgehen post partum bei CIN I-III: 6 Wochen p.p. Kontrolle mit Therapiefestlegung (Standardtherapie)
- Bei Pap IVa und kolposkopischem Verdacht auf CIN II/III nach der 20.-22. SSW: Zytologische und kolposkopische Kontrollen in 8-wöchentlichen Abständen. Keine PE, keine Konisation. Kontrolle 6 Wochen post partum mit Therapiefestlegung (Standardtherapie) zur HPV-Diagnostik s.o.

Empfehlung der AG-CPC zum Management bei Pap IIID/IVa in der Schwangerschaft

Sowohl Zytologie als auch Kolposkopie sind in der Schwangerschaft erschwert, insbesondere nach der ca. 20. SSW. Bei unklarer oder pathologischer Zytologie (Pap III, IIID, IV, IIw, IIk) ist die konsequente Abklärung bis zur 20. SSW (Kolposkopie, PE bei Pap IVa) vorteilhaft.

Mikrokarzinom (Stadium IA1, IA2) in der Schwangerschaft

Empfehlung der AG-CPC zum Management beim Mikrokarzinom in der Schwangerschaft

- Bei Mikrokarzinomen im mittleren Trimenon der Schwangerschaft ist das Ziel die Austragung der Schwangerschaft. Je nach individueller Risikosituation gegebenenfalls vorzeitige Entbindung (s. a. Management zum Mikrokarzinom)
- Konisation mit Cerclage möglichst bis zur 16.- 20. Schwangerschaftswoche
- Re-Evaluation des Konus durch Gynäkopathologen auf ausreichend Schnitte, Qualität, Metrik und R-, L- und V-Klassifikation
- interdisziplinärer Consens zur Therapie
- individuelles Vorgehen in Absprache mit Patientin
- konservatives Vorgehen nach Konisation bei Fehlen von zusätzlichen Risikofaktoren (L0, V0, R0) zu bevorzugen
- Entbindungsmodus: Sectio caesarea, gegebenenfalls Entbindung vorziehen (bei zusätzlichen Risikofaktoren)

Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

- Siehe S2k-Leitlinien AGO und AWMF (2008) und Empfehlungen der AG-CPC zum invasiven Zervixkarzinom

AG-CPC-Empfehlungen zur Nachsorge nach R0-Resektion von CIN bzw. Mikrokarzinom im Konus (Trachelektomiepräparat)

- Zytologie und Kolposkopie nach 3 Monaten, danach halbjährlich über 5 Jahre. Bei ungenügender Kolposkopie bzw. Zytologie HPV-Diagnostik
- bei persistierendem pathologischem zytologischem und/oder kolposkopischem Befund: PE, ECC, bei CIN II/III Re-Konisation oder individuell primäre Hysterektomie
- bei rein ektozervikaler CIN, T1-Zone, hoher Expertise des Operateurs und gesicherter Nachsorge kann alternativ nach histologischer Diagnosesicherung eine ablative Therapie (CO₂-Laservaporisation) durchgeführt werden.

AG-CPC-Empfehlungen nach R1- Resektion von CIN I-III/Adenocarcinoma in situ im Konus

- CIN I: Kolposkopie und Zytologie entsprechend Vorgehen bei R0-Resektion
- CIN II/III: Bei R1-Resektion an der Portio: Kolposkopie und Zytologie entsprechend Vorgehen bei R0-Resektion, bei R1-Resektion endozervikal nach 3 Monaten Kolposkopie und Zytologie; bei T3-Zone (Kolposkopie) und/oder unklarer oder suspekter Zytologie endozervikale Curettage (ECC); gegebenenfalls HPV-Test
- Adenocarcinoma in situ mit R1-Resektion: Immer fraktionierte Curettage postoperativ und großzügige Indikation zur Nachkonisation (freie Schnittränder erforderlich, da nach 4 Jahren Rezidivrate hoch (>16% % nach Soutter et al.2001)

AG-CPC-Empfehlungen bei Persistenz pathologischer/unklarer Zytologie bzw. suspekter Kolposkopie nach Konisation

- nach PE, ECC und einer CIN I in der Histologie: Zytologische und kolposkopische Kontrollen 3-monatlich (Standardtherapie)
- nach PE, ECC und einer CIN II/III in der Histologie: Re-Konisation oder individuell primäre Hysterektomie
- Bei rein ektozervikaler CIN II/III, T1-Zone, hoher Expertise des Operateurs und gesicherter Nachsorge kann alternativ eine destruktive Therapie (CO₂-Laservaporisation) durchgeführt werden.

AG-CPC-Empfehlungen bei immunsupprimierten Frauen und VIN/CIN/VAIN in der Anamnese

- Kolposkopie im primären Screening zu empfehlen
- hohes Risiko für CIN/Zervixkarzinom u.a. bei Lupus erythematoses, Glomerulonephritis, Dialyse, Transplantation, rheumatischem Formenkreis, HIV

AG-CPC-Empfehlung bei Frauen mit bekanntem positivem HPV-Status und negativer Zytologie

- Kolposkopie im primären Screening zu empfehlen

AG-CPC-Ausbildung/Weiterbildung/Fortbildung in Kolposkopie

- Zertifizierung durch die AG-CPC als Dysplasiesprechstunde bzw. Dysplasiezentrum
- Richtlinien/Kursangebote/Anträge unter www.ag-cpc.de und www.dysplasiezentren.de

Erkrankungen der Vulva

Klassifikationen

- International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD 1990, 1993, 2005)
- WHO histological classification of tumours of the vulva (WHO Tumors of the Breast and Female Genital Organs, Ed. Tavassoli & Devilee, IARC Press, Lyon 2003)
- TNM and FIGO classification of carcinomas of the vulva (WHO 2003)

Nicht-neoplastische Störungen der Vulvahaut (ISSVD)

- Lichen sclerosus

- Plattenepithelhyperplasie
- Sonstige Dermatosen (Psoriasis, Lichen ruber, M. Behcet, Pemphigus, Pemphigus vegetans)

Die Krankheitsbilder können nebeneinander auftreten und sollten dann einzeln aufgeführt werden. Plattenepithelhyperplasien mit VIN sollten allein als VIN klassifiziert werden. Dies gilt auch für andere Vulvaerkrankungen, die gleichzeitig mit einer Plattenepithelhyperplasie einhergehen wie Lichen ruber, planus, Lichen simplex chronicus, Psoriasis, Condylomata acuminata, Candida-Infektionen.

Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Vulväre Intraepitheliale Neoplasien umfassen die plattenepithelialen Läsionen, den Morbus Paget und das Melanoma in situ.

Nur bei der squamösen intraepithelialen Neoplasie, der eigentlichen VIN, handelt es sich um eine Vorstufe des Vulvakarzinoms.

Bei den HPV-assoziierten VIN finden sich typischerweise die Typen HPV 16, 31 und 33 (Hampf, 2006). Die differenzierte VIN gilt auch als Vorstufe von HPV-negativen Vulvakarzinome.

Die International Society For The Study of Vulvar Disease (ISSVD) hat die bislang gebräuchliche Einteilung in 3 Schweregrade der VIN (WHO) im Jahr 2005 abgeschafft. Die Bezeichnung VIN soll zukünftig nur noch für histologisch hochgradige Läsionen (VIN II und III) verwandt werden (Tab. 8). Der Terminus VIN I wird zukünftig nicht mehr verwandt, da er schlecht reproduzierbar ist und keine Präkanzerose darstellt und neben einer einfachen condylomatösen Läsion einer reaktiven Zellveränderung entsprechen kann.

Bei der VIN wird ein HPV-assoziiertes "undifferenzierter Typ" von einem "differenzierten Typ" (überwiegend nicht HPV-assoziiert) unterschieden.

Die Termini differenziert/undifferenziert werden auf Grund typischer histologischer Kriterien bestimmt und haben keine prognostische Bedeutung. Der undifferenzierte Typ wird unterteilt in eine kondylomatöse, basaloide und eine gemischte Form.

WHO (2003)

ISSVD (2005)

VIN I	kondylomatöse Läsion, reaktive Epithelveränderung
VIN II } VIN III }	differenzierte / undifferenzierte VIN

Tab. 8: WHO und ISSV-Klassifikation (2003 bzw. 2005) der vulvären intraepithelialen Neoplasien

Intraepitheliale Neoplasien, die nicht vom Plattenepithel ausgehen

- Morbus Paget.
- Melanoma in situ.

Diagnostik der vulvären intraepithelialen Neoplasien

Inspektion, Palpation

Kolposkopie (Vulvoskopie)

- Funktionsproben: Nativ, 5%-ige Essigsäure, , Toluidinblauprobe (Collinstest). Die Funktionsproben mit Essigsäure und Toluidinblau sind unspezifisch und beweisen keine VIN.

Zytologie

- Zellentnahme durch Holzspatel oder scharfes Abschaben (Skalpell). Im Introitus vulvae oder Fornix vulvae ist ein angefeuchteter Watteträger (NaCl-Lösung) zu empfehlen (die Zytologie hat an der Vulva lediglich eingeschränkten diagnostischen Wert).

Histologie

- Stanzbiopsie durch Hautstanze (4 mm Durchmesser) in Lokalanästhesie
- PE-Zange nicht zu empfehlen
- bei unifokalen Herden kann primär die Entfernung des atypischen Herdes in toto angestrebt werden.

Zusatzmethoden

- HPV-Typisierung: Nur bei unklaren Befunden zur Differenzialdiagnose reaktiver, regenerativer und nicht HPV-assoziierten Atypien.

Prinzip der Essigsäureprobe

Nach Auftupfen von 5%-iger Essigsäurelösung kommt es zur Eiweißausfällung und Aufquellung an metaplastischen, atypischen und dysplastischen Zellen. Gelegentlich ist die Weißfärbung erst nach ca. 2 Minuten zu beobachten. Intensität der Färbung und Zeitintervall bis zur Färbung korrelieren mit dem CIN-Grad.

Prinzip des Collinstestes

Toluidinblau ist ein Kernfarbstoff. Unverhorntes Plattenepithel (Mundschleimhaut, Vaginalschleimhaut, Introituschleimhaut der Vulva) färbt sich blau an, verhornendes Plattenepithel (Labien der Vulva) bleibt ungefärbt. Ein Ca in situ (VIN) ohne bedeckende Hornschicht führt auch im Bereich der ansonsten von verhornendem Plattenepithel bedeckten Vulva zu einer intensiven Blaufärbung. Auch Erosionen färben sich blau. Zeigt die VIN eine Verhornung an der Oberfläche fällt die Toluidinblauprobe negativ aus.

Prinzip der Jodprobe

Glykogenhaltiges Plattenepithel färbt sich nach Betupfen mit einer Jodlösung (Lugol'sche Lösung) braun an. Lediglich die oberen Schichten des Plattenepithels (Superficialzellen, Intermediärzellen) enthalten Glykogen. Die tieferen Schichten (Parabasal- und Basalzellen, Metaplasie- und dysplastische Zellen und Zylinderepithelzellen der Zervix) enthalten kein Glykogen, so dass bei der Atrophie und höhergradigen CIN und am endozervikalen Epithel die Jodprobe negativ ausfällt. Koilozyten und leicht atypische Superficialzellen und Intermediärzellen sind häufig glykogenhaltig, so dass sie sich braun färben.

Therapie der VIN/Frühkarzinome/invasiven Karzinome/M. Paget der Vulva

- Unter Beachtung der größeren Tiefenausdehnung im behaarten Bereich (Mitbefall der Hautanhangsgebilde)
- VIN I: Bei klinisch nicht oder nur subklinisch sichtbarer Läsion keine Therapie
- VIN II: Oberflächendestruktion (Laservaporisation) unter kolposkopischer Sicht möglich. Destruktionstiefe - 3 mm, tiefer im behaarten Bereich
- VIN II/III: Exzision im Gesunden bzw. Skinektomie, (Skalpell, CO₂-Laser). Bei ausgedehnten Arealen: Skinning-Vulvektomie oder einfache Vulvektomie.

- Frühinvasives Vulvakarzinom (Stadium IA): Definition: bis 20 mm Oberflächenausdehnung, bis 1mm Stromainvasion
- Therapie: Exzision (wide excision) mit Sicherheitsabstand von 10 mm nach allen Richtungen. Keine Lymphadenektomie
- M. Paget der Vulva: Klinisch auffällig durch Wechsel von Erythroplakie und Leukoplakie (DD: Ekzem). Diagnostik durch Hautstanze. Abklärung von Rektum, Bartholinische Drüsen, Magen erforderlich (Karzinomausschluss). Therapie: Großzügige und tiefe Exzision mit weitem Sicherheitsabstand erforderlich, da angrenzende intraepitheliale Tumorzellen sich der konventionellen Histologie entziehen können und häufig tiefer gelegene Hautanhangsgebilde tumorös befallen sein können. Nachsorge: Engmaschiger als nach VIN (hohe Rezidivgefahr)Skinnektomie und ablativ Lasertherapie nicht indiziert, da befallene Hautanhangsgebilde zurückbleiben können

Lentigo maligna (Melanoma in situ) und malignes Melanom:

Klinische Diagnostik nach ABCD-Regel*

Histologie: Melanomtyp, Tumordicke in mm (Breslow), Eindringtiefe (Clark), L-,V- und Perineuralscheidenbefall, Ulzeration, Regression, Mikrosateliten

Lokale chirurgische Therapie: Exzisionsbiopsie weit in sano (nach Vorgaben der Interdisziplinären Leitlinie „Malignes Melanom“ (S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und AWMF 2005). Inzisionsbiopsien bzw. PEs möglichst vermeiden

Sentinel-Biopsie, Staging-Untersuchungen ohne therapeutische Konsequenzen. Indiziert bei klinischen Studien und individuell bei bestimmten Prognosemerkmalen (s. S2k-Leitlinie „Malignes Melanom, Wächterlymphknotenbiopsie“ 2005)

*A= Asymmetrie des Aufbaus
 B= Begrenzung unregelmäßig
 C= Colorit inhomogen
 D= Durchmesser >6 mm

Invasives Vulvakarzinom (Stadium IA-IVB)

Siehe S1-Leitlinie der AGO (bzw. AWMF), (neue Fassung S2k-Leitlinie Vulvakarzinom in Bearbeitung)

Nachsorge nach Therapie VIN/Frühinvasives Vulvakarzinom

- Inspektion, Palpation (Leistenlymphknoten)
- Vulvoskopie (Kolposkop)
- Gegebenenfalls Zytologie
- Intervalle: Im ersten Jahr vierteljährlich, weiter halbjährlich

Erkrankungen der Vagina

Klassifikationen

- WHO histological classification of tumours of the vagina (WHO Tumors of the Breast and Female Genital Organs, Ed. Tavassoli & Devilee, IARC Press, Lyon 2003)
- FIGO classification of the carcinomas of the vagina (WHO 2003)

Diagnostik

- Inspektion, Palpation
- Kolposkopie (nativ, Grünfilter, Essig, Jod) (Einstellung mit Speculae schwierig!), häufig Multizentrität, häufig begleitende CIN und/oder VIN/AIN
- Zytologie
- Biopsie/Histologie (Loop-Exzision, Knipsbiopsiezange – nach Möglichkeit Entfernung des Herdes in toto)

Destruktive Therapie (CO₂-Laser) unter kolposkopischer Sicht

bei benignen Tumoren (Polypen, Condylomen, Papillomen) und VAIN I

Chirurgische Therapie (Skalpell, CO₂-Laserexzision, HF-Schlinge) unter kolposkopischer Sicht

- bei VAIN II/III
- der CO₂-Laserexzision kann gegenüber der Exzision mit dem Skalpell Vorteile bieten, da schwer zugängliche Stellen besser zugänglich werden (Umlenkung des Laserstrahls)
- tumorfreie Resektionsränder anstreben (hohe Rezidivgefahr)
- bei kompletten Vaginalbefall bzw. ausgedehnter Multizentrität gelegentlich Kolpektomie notwendig. Dann gegebenenfalls primär Vaginalplastik (Neovagina)
- Aufspannen des Exzisionspräparates nach topographischen Gesichtspunkten auf Kork für den Pathologen

Nachsorge nach Therapie einer VAIN

- engmaschige Nachsorgen notwendig, da höhere Rezidivgefahr als nach Konisation

Invasives Vaginalkarzinom

Siehe S1-Leitlinie Vaginalkarzinom der AGO bzw. AWMF (2002)

Der Vorstand der AG-CPC Juli 2008

Nächste Überarbeitung der AG-CPC-Empfehlungen geplant Sommer 2010