

Registerstudie der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e. V. (AGCPC) zum Abklärungsalgorithmus im neuen Zervixkarzinom-Screening – erste Daten

Registry Study of the Working Group on Cervical Pathology and Colposcopy (AGCPC) on the Diagnostic Algorithm for the New Cervical Cancer Screening – Initial Data



Autorinnen/Autoren

Melanie Henes¹, Ellen Mann², Christine Hirchenhain³, Emanuel Bauer⁴, Alexander Kentner⁵, Jens Quaes⁶, Christopher Koßagk⁷, Julia Gallwas⁸, Leon Henes¹, Antonia Schumacher¹, Volkmar Küppers⁹

Institute

- 1 Department für Frauengesundheit Tübingen, Universitäts-frauenklinik, Tübingen, Germany
- 2 Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Rostock, Germany
- 3 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Germany
- 4 amedes MVZ für Gynäkologie und Pathologie München, München, Germany
- 5 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Erfurt, Germany
- 6 Facharztpraxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hansestadt Stralsund, Germany
- 7 Gynäkologisches Versorgungszentrum Kreuzberg MVZ/Köpenick, Berlin, Germany
- 8 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Göttingen, Germany
- 9 Zytologisches Labor, Facharztpraxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Düsseldorf, Germany

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom-Screening, Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL), Co-Test, Abklärungsalgorithmus, zervikale intraepitheliale Neoplasie, humanes Papillomavirus (HPV)

Key words

cervical cancer screening, cancer screening guideline (oKFE-RL), co-test, diagnostic algorithm, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus (HPV)

eingereicht 11.7.2023

akzeptiert nach Revision 19.8.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1250–1263

DOI 10.1055/a-2159-7510

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Volkmar Küppers

Zytologisches Labor

Facharztpraxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Königsallee 64

40212 Düsseldorf, Germany

info@dysplasie-praxis.de



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-2159-7510>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Erstmals seit 1971, wurde das Zervixkarzinom-Screening als organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL) ab 01.01.2020 neu geregelt. Ab einem Alter von 20 Jahren wird jährlich ein zytologischer Abstrich und ab 35 Jahren ein sogenanntes Co-Testing (Zytologie und Test auf HPV-High-Risk-Viren) alle 3 Jahre durchgeführt. Bei Auffälligkeiten wird entsprechend dem Algorithmus abgeklärt. Dieser Abklärungsalgorithmus definiert, dass auch sogenannte Niedrig-risikogruppe frühzeitig eine kolposkopische Beurteilung erhalten. Diese Vorgehensweise wurde stark diskutiert und dient als Grundlage dieser Registerstudie.

Methoden

Alle Patientinnen, die sich im Rahmen des Abklärungsalgorithmus zur Kolposkopie in den Zentren vorgestellt hatten, wurden nach Einwilligung eingeschlossen. Folgende Befunde wurden erhoben: Anamnese, kolposkopische, histologische und zytologische Befunde sowie mögliche Therapien und deren Befund. Ziel war es, die Häufigkeit der Zielläsionen zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) 2+/CIN 3+ in den jeweiligen Gruppen zu evaluieren.

Ergebnis

Von Juli 2020 bis Oktober 2022 wurden insgesamt 4763 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Als Zuweisungsdiagnose zeigte sich bei 23,9% (1139) eine HPV-Persistenz (HPV: humanes Papillomavirus) mit Gruppe I, bei 2,1% (100) eine HPV-Persistenz mit Gruppe II-a, bei 11,2% (535) ein II-p (ASC-US) und bei 1,3% (64) ein II-g (AGC endocervical NOS). Einen III-p (ASC-H) bzw. III-g (AGC endocervical favor neoplastic) hatten 9,4% (447) bzw. 2,2% (107), einen IIID1 (LSIL) 19% (906), einen IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) 18,9% (898), einen IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) 10,7% (508), einen IVa-g (AIS) 0,7% (31), einen IVb-p (HSIL with Features suspicious for Invasion) bzw. IVb-g (AIS with Features suspicious for Invasion) 0,3% (15), 0,1% (6) und 7 V.a. auf Invasion V-p (squamous Cell Carcinoma)/V-g (endocervical Adenocarcinoma) (0,1%). In der Gruppe der IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) ergab sich bei 67,7% eine CIN 2+ bzw. bei 56,5% eine CIN 3+, Adenocarcinoma in situ (AIS) und Adenokarzinom. Wertete man zusätzlich die Histologien der direkt aufgrund des kolposkopischen Befundes Exzidierten mit aus, ergab sich in 79,7% eine CIN 2+ bzw. 67,3% eine CIN 3+. Bei IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) ergab sich in 50,9% eine CIN 2+ bzw. bei 28,3% CIN 3+/AIS, dies erhöhte sich nach Auswertung der direkt Operierten auf 53,0% CIN 2+ bzw. auf 29,3% CIN 3+/AIS. Bei IIID1 (LSIL) zeigte sich in 27,4% eine CIN 2+ bzw. in 11,7% eine CIN 3+/AIS und bei II-p (ASC-US) bei 23,4% eine CIN 2+ bzw. 10,8% eine CIN 3+ und AIS und bei II-g (AGC endocervical NOS) in 34,4% eine CIN 2+ bzw. in 23,4% eine CIN 3+. In der Gruppe der HPV-Persistenz/II-a und I zeigte sich in 21% eine CIN 2+ bzw. in 12,1% eine CIN 3+ und AIS bzw. in 13% eine CIN 2+ und in 5,9% eine CIN 3+ und AIS. Bei den Patientinnen, die HPV-negativ waren und alleine aufgrund des zytologischen Abstrichs abgeklärt wurden, ergab sich in 27,9% eine CIN 2+ bzw. in 14,1% eine CIN 3+ und AIS.

Diskussion

In Zusammenschau der vorliegenden Befunde unserer ersten Daten der Registerstudie zum neuen Zervixkarzinom-Screening, entsprechend der organisierten Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL), konnten wir zeigen, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil, besonders in der zytologischen Niedrigrisikogruppe, die Zielläsion einer CIN 3+ und AIS unerwartet häufig nachgewiesen wird. Wir können heute nicht beantworten, ob sich dadurch die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms senken lässt, aber dies könn-

te ein erster Hinweis darauf sein und wird in weiteren Langzeitauswertungen überprüft.

ABSTRACT

Introduction

For the first time since 1971, new regulations were introduced for cervical cancer screening as an organized cancer screening guideline (oKFE-RL) starting 1 January 2020. From the age of 20, a cytological smear test is performed annually, and from the age of 35, so-called co-testing (cytology and test for high-risk HPV) is performed every three years. In case of abnormalities, the algorithm is used as the basis for investigation. According to this diagnostic algorithm, even so-called low-risk groups receive early colposcopic evaluation. This approach has been heavily debated and serves as the basis for this registry study.

Methods

All patients who presented to the centers for a colposcopy as part of the diagnostic algorithm were included after signing an informed consent form. The following findings were obtained: Medical history, colposcopy, histology, and cytology findings, as well as possible therapies and their findings. The aim was to evaluate the frequency of the target lesions cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2+/CIN 3+ in the respective groups.

Result

A total of 4763 patients were enrolled in the study from July 2020 to October 2022. As a referral diagnosis, HPV persistence (HPV: human papillomavirus) with group I was determined in 23.9% (1139), HPV persistence with group II-a in 2.1% (100), II-p (ASC-US) in 11.2% (535), and II-g (AGC endocervical NOS) in 1.3% (64). III-p (ASC-H) and III-g (AGC endocervical favor neoplastic) were found in 9.4% (447) and 2.2% (107), respectively, IIID1 (LSIL) in 19% (906), IIID2 (HSIL, moderate dysplasia) in 18.9% (898), IVa-p (HSIL, severe dysplasia) in 10.7% (508), IVa-g (AIS) in 0.7% (31), IVb-p (HSIL with features suspicious for invasion) and IVb-g (AIS with features suspicious for invasion) in 0.3% (15), 0.1% (6), and 7 with suspected invasion V-p (squamous cell carcinoma)/V-g (endocervical adenocarcinoma) (0.1%). In the IVa-p group (HSIL, severe dysplasia), 67.7% had CIN 2+ and 56.5% had CIN 3+, adenocarcinoma in situ (AIS), and adenocarcinoma. If the histology of the excised tissue specifically based on the colposcope findings was also evaluated, CIN 2+ was found in 79.7% of cases, and CIN 3+ in 67.3% of cases. In IIID2 (HSIL, moderate dysplasia), CIN 2+ was detected in 50.9%, and CIN 3+/AIS in 28.3%. After evaluating patients who underwent surgery immediately, this increased to 53.0% for CIN 2+ and 29.3% for CIN 3+/AIS. In IIID1 (LSIL), CIN 2+ was detected in 27.4% and CIN 3+/AIS in 11.7%, and in II-p (ASC-US), CIN 2+ was detected in 23.4% and CIN 3+ and AIS in 10.8%, and in II-g (AGC endocervical

NOS), CIN 2+ was detected in 34.4% and CIN 3+ in 23.4%. In the HPV persistence/II-a and I group, 21% showed CIN 2+, and 12.1% showed CIN 3+ and AIS, and 13% showed CIN 2+ and 5.9% showed CIN 3+ and AIS. In patients who were HPV-negative and had further diagnostics performed on the basis of cytologic smear alone, 27.9% had CIN 2+, and 14.1% had CIN 3 and AIS.

Discussion

In a synopsis of the present findings of our initial data of the registry study on the new cervical cancer screening,

according to the organized early cancer screening guideline (oKFE-RL), we could show that the target lesion CIN 3+ and AIS is detected unexpectedly frequently in a not insignificant proportion, especially in the cytological low-risk group. Currently, we cannot answer whether this can reduce the incidence and mortality of cervical carcinoma, but this could be an initial indication of this and will be reviewed in further long-term evaluations.

Einleitung

Erstmals seit Einführung der jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der Frauen seit 1971 wurde das Zervixkarzinom-Screening ab 1.1.2020 neu geregelt. Im November 2018 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine neue Richtlinie für das Zervixkarzinom-Screening verabschiedet [1, 2]. Die jährliche gynäkologische Früherkennungsuntersuchung bleibt erhalten. Für das Zervixkarzinom-Screening gilt seit dem 1. Januar 2020 eine organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL). Dies bedeutet, dass Frauen ab einem Alter von 20 Jahren alle 5 Jahre bis zum 65. Lebensjahr ein Einladungsschreiben von den gesetzlichen Krankenkassen zugesendet bekommen. Außerdem wird ab einem Alter von 20 Jahren einmal jährlich ein zytologischer Abstrich entnommen. Die zytologische Befunderhebung erfolgt nach den Kriterien der Münchner Nomenklatur III (2014) [3]. Ab einem Alter von 35 Jahren wird ein sogenanntes Co-Testing alle 3 Jahre durchgeführt. Dies bedeutet, dass neben dem zytologischen Abstrich auch ein Test auf die häufigsten humanen Papillomaviren (HPV)-high-Risk-Typen durchgeführt wird. Werden im Rahmen des Screenings auffällige Abstriche erhoben, gilt folgender Abklärungsalgorithmus:

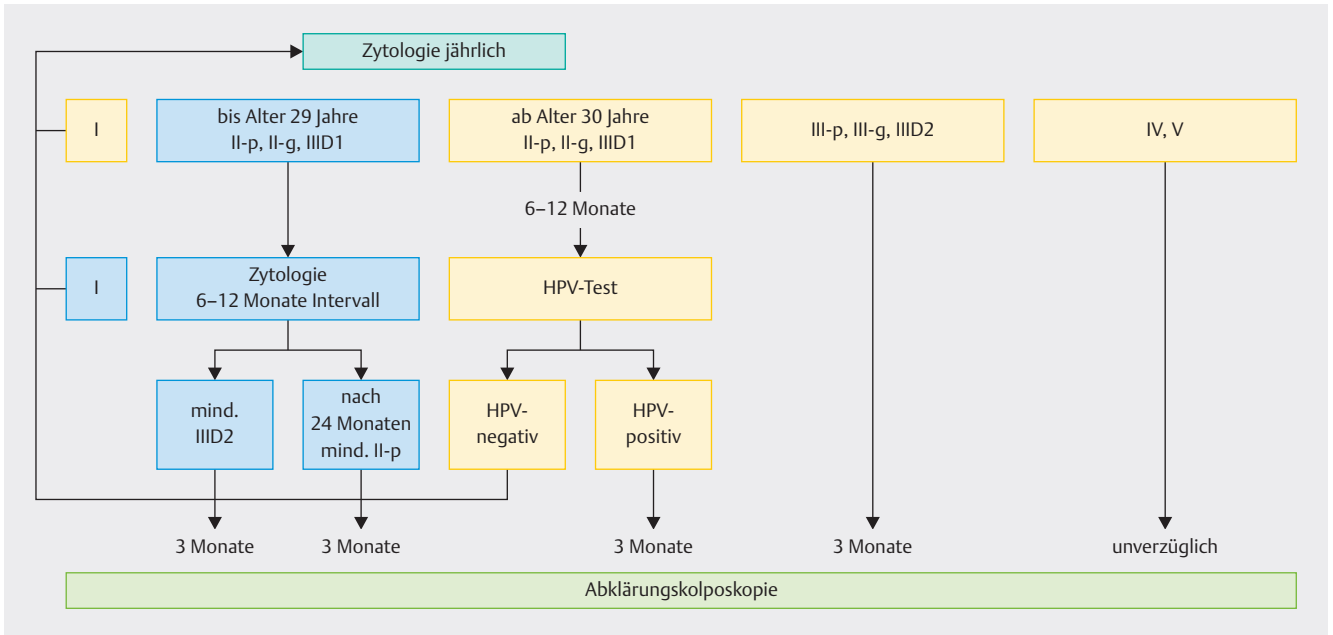
Den Abklärungsalgorithmus zeigen die ► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**. Für Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren gilt weiterhin die jährliche zytologische Vorsorge. Allerdings findet eine Unterteilung in 2 Altersgruppen statt: 20 bis 29 Jahre und 30 bis 34 Jahre. Diese Unterteilung begründet sich dadurch, dass junge Frauen eine hohe HPV-Prävalenz bei insgesamt niedrigem Karzinomrisiko aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung von diesen Veränderungen ist hoch und eine Abklärungskolposkopie daher nur dann indiziert, wenn diese Niedrigrisikobefunde über 24 Monate persistieren. Bei höhergradigen Zellveränderungen sollte eine Abklärungskolposkopie innerhalb von 3 Monaten bzw. bei Gruppe IV und V unverzüglich durchgeführt werden. Bei zytologischen Niedrigrisikobefunden ab 30 Jahren sollte nach 6–12 Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Eine kolposkopische Abklärung erfolgt bei positivem HPV-Test dann innerhalb von 3 Monaten. Bei negativem HPV-Test kehrt die Frau ins jährliche Screening zurück.

Für Frauen ab 35 Jahren richtet sich der Abklärungsalgorithmus nach den im Co-Test erhobenen Befunden. Bei Vorliegen einer zytologischen Gruppe I, II-p (ASC-US), II-g (AGC endocervical NOS) und negativem HPV-Test wird ein Screening nach 3 Jahren emp-

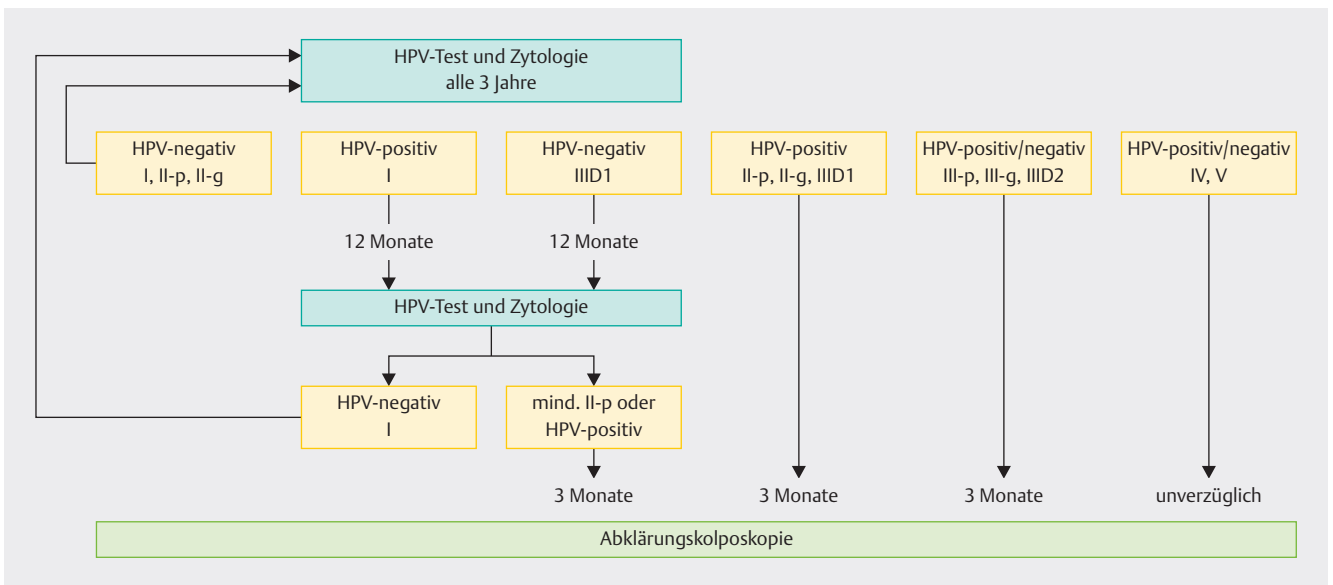
fohlen. Bei Nachweis einer Gruppe I/HPV-positiv wird nach 12 Monaten ein erneuter Co-Test empfohlen. Sind dann beide Ergebnisse negativ, kehrt die Patientin ins Primärscreening zurück. Wird ein zytologischer Befund ab Gruppe II-p (ASC-US), II-g (AGC endocervical NOS) oder eine HPV-Persistenz nachgewiesen, soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. Ein gleiches Vorgehen gilt, wenn die Konstellation Gruppe IIID1 (LSIL)/HPV-negativ vorliegt. Die Gruppen III-p (ASC-H), III-g (AGC endocervical favor neoplastic), IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) unabhängig vom HPV-Test sollten innerhalb von 3 Monaten kolposkopisch abgeklärt werden. Die Gruppen IV und V sollen unverzüglich kolposkopiert werden.

Seit 1971 ist in Deutschland die Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) etabliert. Jährlich werden lt. Jahresstatistik „Zervix-Zytologie“ zwischen 15 und 18 Millionen Frauen im Rahmen der KFU untersucht. Stabil zeigt sich in den letzten Jahren eine Rate von etwa 1,6% auffälliger Zytologien ab Gruppe III (IIID1 [LSIL], IIID2 [HSIL, moderate dysplasia], III-p [ASC-H], g, IV, V) [4]. Bezüglich der Abklärung dieser auffälligen Befunde gilt seit 2014 eine von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Onkologie (AGO) und Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) akzeptierte Zertifizierung von Dysplasie-Sprechstunden und Dysplasie-Einheiten.

Seit 1. Januar 2020 stellt der vom G-BA festgelegte Abklärungsalgorithmus die Grundlage für die Abklärung suspekter zytologischer und virologischer Befunde dar. Der Abklärungsalgorithmus definiert, dass die Niedrigrisikogruppe der Patientinnen mit einem high-risk-HPV-positiven zytologischen Befund der Gruppen II-p (ASC-US), II-g (AGC endocervical NOS) und IIID1 (LSIL) frühzeitig eine kolposkopische Abklärung erhalten soll. Diese Vorgehensweise wurde stark diskutiert gerade unter der Berücksichtigung der zu erwartenden Spontanremissionsraten und dem niedrigen Progressionsrisiko dieser Patientinnen. Dieses Vorgehen scheint lediglich bei Nachweis von high-risk HPV Typ 16/18 gerechtfertigt zu sein [5, 6, 7]. Die dadurch entstandene Belastung der vorhandenen Abklärungskapazitäten und die Belastung der einzelnen Patientinnen, deren Dringlichkeit zur Abklärung nicht abschließend geklärt ist, stellt die Grundlage für diese multizentrische Zervixkarzinom-Registerstudie dar. Wie oben beschrieben ist die frühzeitige Erfassung der Ergebnisse gerade in der Niedrigrisikogruppe von größter Wichtigkeit, da es sich hier um Patientinnen handelt, bei



► **Abb. 1** Abklärungsalgorithmus laut G-BA 20–34 Jahre (Quelle: Verband deutscher cytologisch tätiger Assistenten e. V. Cyto-Info 1/2020).



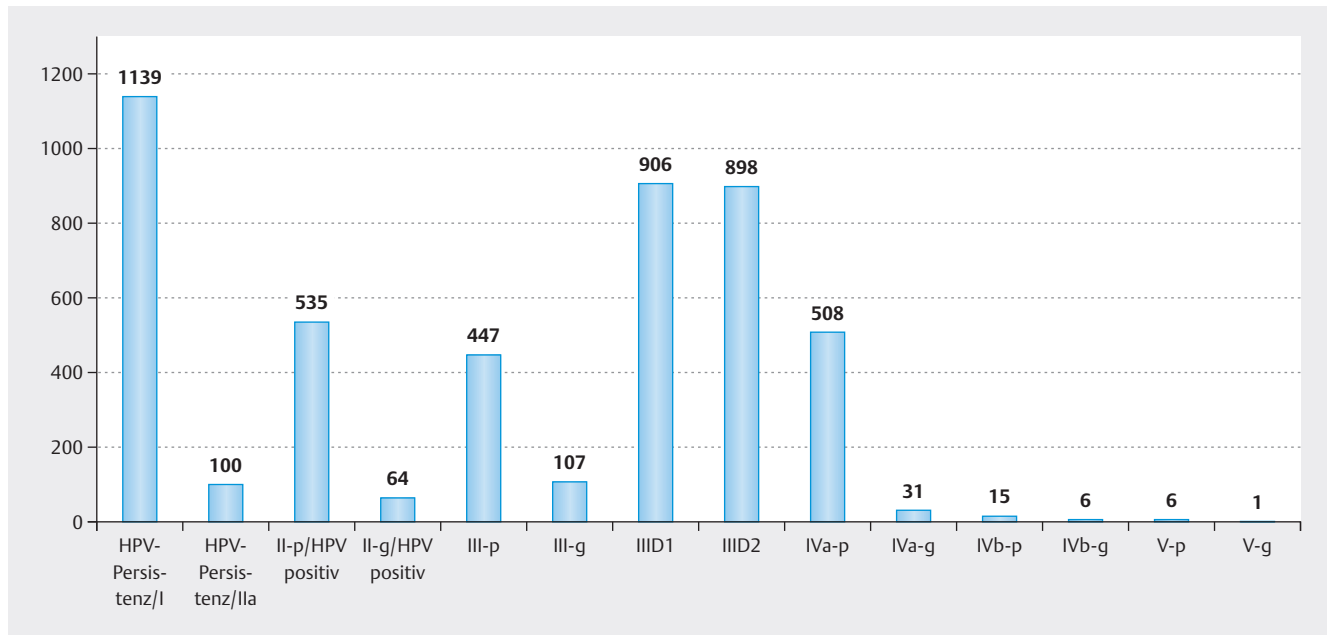
► **Abb. 2** Abklärungsalgorithmus laut G-BA ab 35 Jahren (Quelle: Verband deutscher cytologisch tätiger Assistenten e. V. Cyto-Info 1/2020).

denen die Dringlichkeit nicht geklärt ist und hier eine Überdiagnostik und ggf. auch Therapie einen großen Schaden anrichten könnte. Dieser Fragestellung widmet sich die vorliegende Studie unter Mitarbeit von Dysplasieeinheiten und -sprechstunden der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) [8]. In der vorliegenden Arbeit werden die im Rahmen der Abklärungskolposkopie erhobenen Daten dargestellt und diskutiert. Im Mittelpunkt steht die Bewertung der Kolposkopie als Abklärungsmethode. Die Abklärungskolposkopie wird entsprechend den Vorgaben der Rio-Nomenklatur (IFCPC 2011) durchgeführt [9].

Methode

Patientinnen und Datenerhebung

Alle Patientinnen, die sich im Rahmen des Abklärungsalgorithmus des Zervixkarzinom-Screenings zur Abklärungskolposkopie in den beteiligten Zentren vorgestellt hatten, wurden über die Studie aufgeklärt und nach Einwilligung eingeschlossen. Die Studie lag unter der Projektnummer 937/2019BO2 der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vor und wurde im Juli 2020 genehmigt (ClinTrial.Gov Nummer: DRKS-



► **Abb. 3** Zuweisungsdiagnosen bei Erstvorstellung.

ID: DRKS00024931). Es erfolgte eine Datenerhebung folgender Befunde: Anamnese, kolposkopische, histologische und zytologische Befunde sowie mögliche Therapien und deren Befund.

Teilnehmende Zentren

Folgende Zentren nehmen an der Registerstudie teil: Dysplasieeinheit der Park-Klinik Weißensee, Berlin; Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Dresden; Dysplasiesprechstunde PD Dr. Küppers, Düsseldorf; Dysplasieeinheit der Helios Kliniken Erfurt, Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Göttingen; Dysplasieeinheit des amedes MVZ für Gynäkologie, München; Dysplasiesprechstunde des akademischen Lehrkrankenhauses der Universität Rostock; Dysplasiesprechstunde Dr. J. Quaas, Stralsund und die Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen.

Statistik

In der folgenden Auswertung werden die jeweiligen Untergruppen mit den jeweiligen histologischen und kolposkopischen Befunden vorgestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels GraphPad Prism (Version 9.5.0), Boston, Massachusetts, USA. Jegliche hier gezogenen Vergleiche wurden mittels χ^2 -Test berechnet. Das Signifikanzniveau betrug $p = 0,05$.

Ergebnisse

Von Juli 2020 bis Oktober 2022 wurden insgesamt 4763 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Davon stammten 69,7% (3321) aus einer Universitätsklinik/Klinik und 30,3% (1442) aus einer niedergelassenen Praxis. Im Median waren die Patientinnen 41,0 Jahre alt und IIG IP. Einen anhaltenden Nikotinabusus gaben 29,5% der Teilnehmer an, was im Vergleich zu den Daten des Statistischen Bundesamtes für die weibliche Bevölkerung mit 15,7% deutlich erhöht ist ($p < 0,001$) (19).

Zuweisungsdiagnose

Als Grund der Erstvorstellung zeigte sich bei 23,9% (1139) eine HPV-Persistenz mit zytologischer Gruppe I, bei 2,1% (100) eine HPV-Persistenz mit zytologischer Gruppe II-a, bei 11,2% (535) ein II-p (ASC-US) und bei 1,3% (64) ein II-g (AGC endocervical NOS). Einen III-p bzw. III-g (AGC endocervical favor neoplastic) hatten 9,4% (447) bzw. 2,2% (107), einen IIID1 (LSIL) 19% (906), einen IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) 18,9% (898), einen IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) 10,7% (508), einen IVa-g (AIS) 0,7% (31), einen IVb-p (HSIL with Features suspicious for Invasion) bzw. IVb-g (AIS with Features suspicious for Invasion) 0,3% (15), 0,1% (6), und 7 Patientinnen stellten sich mit V.a. auf Invasion V-p (Squamous Cell Carcinoma)/V-g (endocervical Adenocarcinoma) (0,1%), davon 6 mit der zytologischen Gruppe V-p (squamous Cell Carcinoma) und eine mit V-g (endocervical Adenocarcinoma) vor (siehe ► **Abb. 3**).

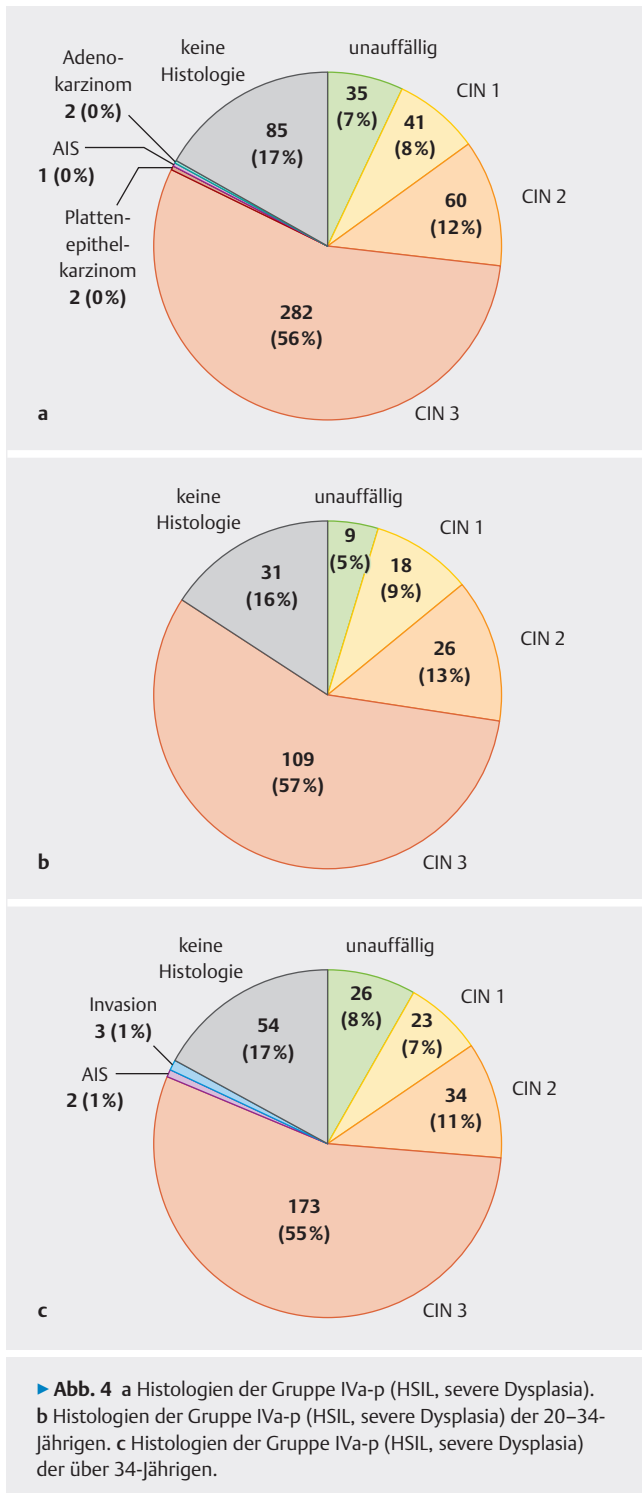
HPV-Status

Bei den von uns in der Abklärungssprechstunde vorgestellten Frauen dominierte der Anteil der HPV-positiv getesteten Patientinnen. 4145 waren high-risk HPV-positiv (87%), 369 waren HPV-negativ (7,7%) und bei 249 Patientinnen (5,2%) war der HPV-Status unbekannt.

Gruppe IVa-p (severe Dysplasia – HSIL)

Im Folgenden werden die erhobenen Daten der 508 Patientinnen (10,7%) Patientinnen mit einer zytologischen Gruppe IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) beschrieben.

Kolposkopisch zeigten sich am häufigsten Major Changes (79,8%, 403), gefolgt von Minor Changes (10,5%, 53). Ein physiologischer Befund konnte bei 7,5% (38) erhoben werden und bei 2,0% (10) zeigte sich ein abnorm unspezifischer Befund. Verdacht



auf Invasion lag bei einer Patientin vor. Nicht adäquat zu beurteilen waren lediglich 0,6% (3) der Patientinnen.

Histologisch zeigten sich in dieser Gruppe folgende Befunde: 8,1% (41) eine CIN 1, 11,8% (60) eine CIN 2, 55,5% (282) eine CIN 3 und 0,4% (2) ein Plattenepithelkarzinom (FIGO Ia2, FIGO Ib1). Bei 0,4% (2) wurde histologisch ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert und bei einer Patientin (0,2%) ein Adenokarzinom (FIGO Ia2). Bei 6,9% (35) zeigte sich eine unauffällige Histo-

logie und bei 16,7% (85) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 4a**). Somit ergibt sich bei 67,7% eine CIN 2+ bzw. bei 56,5% eine CIN 3+, AIS und Adenokarzinom.

Im Weiteren wurden die 16,7% der Patientinnen, die keine histologische Abklärung durch Biopsie erhielten, sondern direkt aufgrund ihres Kolposkopiebefundes eine Exzision erhielten, weiter untersucht. Es wurde die Histologie der Exzision ausgewertet. Hierbei zeigte sich bei 84,1% (58) eine CIN 3, bei 4,3% (3) eine CIN 2, bei 2,9% (2) eine CIN 1 und 3,3% (3) ein unauffälliger Befund.

Damit konnte insgesamt in dieser zytologischen Gruppe IVa-p in 340 (66,9%) eine CIN 3, in 62 eine CIN 2 (12,2%) und 2-malig ein Plattenepithelkarzinom (HSIL, severe Dysplasia) erhoben werden, damit ergibt sich histologisch bei 79,7% eine CIN 2+ bzw. 67,3% eine CIN 3+.

Unterscheidet man nun entsprechend dem Algorithmus die beiden Altersklassen, ergeben sich folgende Befunde:

In der Altersgruppe der 20–34-jährigen zeigte sich bei 9,3% (18) eine CIN 1, bei 13,5% (26) eine CIN 2 und bei 56,5% (109) eine CIN 3. Bei 4,7% (9) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 16,1% (31) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 4b**). Somit ergibt sich bei 69,9% eine CIN 2+ bzw. bei 56,5% eine CIN 3+.

In der Altersgruppe der über 34-jährigen zeigte sich bei 7,3% (23) eine CIN 1, bei 10,8% (34) eine CIN 2 und bei 54,9% (173) eine CIN 3 und 0,6% (2) ein Plattenepithelkarzinom (FIGO Ia2, FIGO Ib1). Bei 0,6% (2) wurde histologisch ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert und bei einer Patientin (0,3%) ein Adenokarzinom (FIGO Ia2). Bei 8,3% (26) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 17,1% (54) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 4c**). Somit ergibt sich bei 67,3% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 56,5% eine CIN 3+/AIS.

Gruppe IIID2 (moderate Dysplasia – HSIL)

18,9% (898) der Patientinnen, die sich im Rahmen des Abklärungsalgorithmus vorstellten, hatten als Einweisungsdiagnose die zytologische Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia).

Kolposkopisch zeigten sich am häufigsten Major Changes (46,5%, 416), gefolgt von Minor Changes (40,6%, 363). Ein physiologischer Befund konnte bei 10,3% (92) erhoben werden, bei 1,8% (16) zeigte sich ein abnorm unspezifischer Befund und bei 0,9% (8) ein verschiedener Befund. Verdacht auf Invasion lag bei keiner Patientin vor. Nicht adäquat zu beurteilen waren lediglich 0,3% (3) der Patientinnen.

Histologisch zeigten sich in dieser zytologischen Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) folgende Befunde: 21% (189) eine CIN 1, 22,7% (204) eine CIN 2 und 28,2% (253) eine CIN 3. Bei 0,3% (3) wurde histologisch ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert. Bei 21% (188) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 6,8% (61) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 5a**). Somit ergibt sich bei 50,9% eine CIN 2+ bzw. bei 28,3% CIN 3+/AIS.

Wertet man auch hier bei den 61 (6,8%) Patientinnen, die keine Histologie erhielten, sondern direkt aufgrund ihres Kolposkopiebefundes eine Exzision (n = 20) erhielten, die Histologie der Exzision aus, so ergibt sich insgesamt in dieser Gruppe in 53,0% eine CIN 2+/AIS. Davon einmalig eine CIN 1, bei 9 Patientinnen eine

CIN 2 und 10-mal eine CIN 3. Somit ergibt sich bei 29,3% CIN 3+/AIS.

Unterscheidet man nun auch hier entsprechend dem Algorithmus die beiden Altersklassen, ergeben sich folgende Befunde:

In der Altersgruppe der 20–34-Jährigen zeigte sich bei 22,2% (82) eine CIN 1, bei 26,8% (99) eine CIN 2, bei 26,5% (98) eine CIN 3 und bei 0,5% (2) ein AIS. Bei 18,4% (68) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 5,7% (21) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 5b**). Somit ergibt sich bei 53,8% eine CIN 2+ bzw. bei 27% eine CIN 3+.

In der Altersgruppe der über 34-Jährigen zeigte sich bei 20,3% (107) eine CIN 1, bei 19,9% (105) eine CIN 2 und bei 29,4% (155) eine CIN 3. Einmalig wurde ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert. Bei 22,7% (120) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 7,6% (40) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 5c**). Somit ergibt sich bei 49,4% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 29,5% eine CIN 3+/AIS.

Gruppe IIID1 (LSIL)

Im Folgenden werden die einzelnen sogenannten Niedrigrisikogruppen ausgewertet. Beginnend mit der zytologischen Gruppe IIID1 (LSIL), die aus 906 Frauen bestand.

Kolposkopisch zeigten sich in der zytologischen Gruppe IIID1 (LSIL) am häufigsten Minor Changes (62,4%, 560), gefolgt von Major Changes (18,3%, 164), und ein physiologischer Befund konnte bei 15,6% (140) erhoben werden. Bei 3,2% (29) zeigte sich ein abnorm unspezifischer Befund und bei 0,4% (4) ein verschiedener Befund. Verdacht auf Invasion lag bei keiner Patientin vor. Nicht adäquat zu beurteilen waren 1,0% (9) der Patientinnen.

Bei den 906 Patientinnen, die sich mit einem IIID1 (LSIL) vorstellten, fand sich in 29,1% (264) eine CIN 1, in 15,7% (142) eine CIN 2 und in 11,7% (106) eine CIN 3. Bei 31,7% (287) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 11,5% (104) wurde keine Histologie entnommen. In 3 Fällen (0,3%) ergab sich ein AIS (siehe ► **Abb. 6a**). Somit ergibt sich in dieser zytologischen Gruppe in 27,4% eine CIN 2+ bzw. in 11,7% eine CIN 3+/AIS.

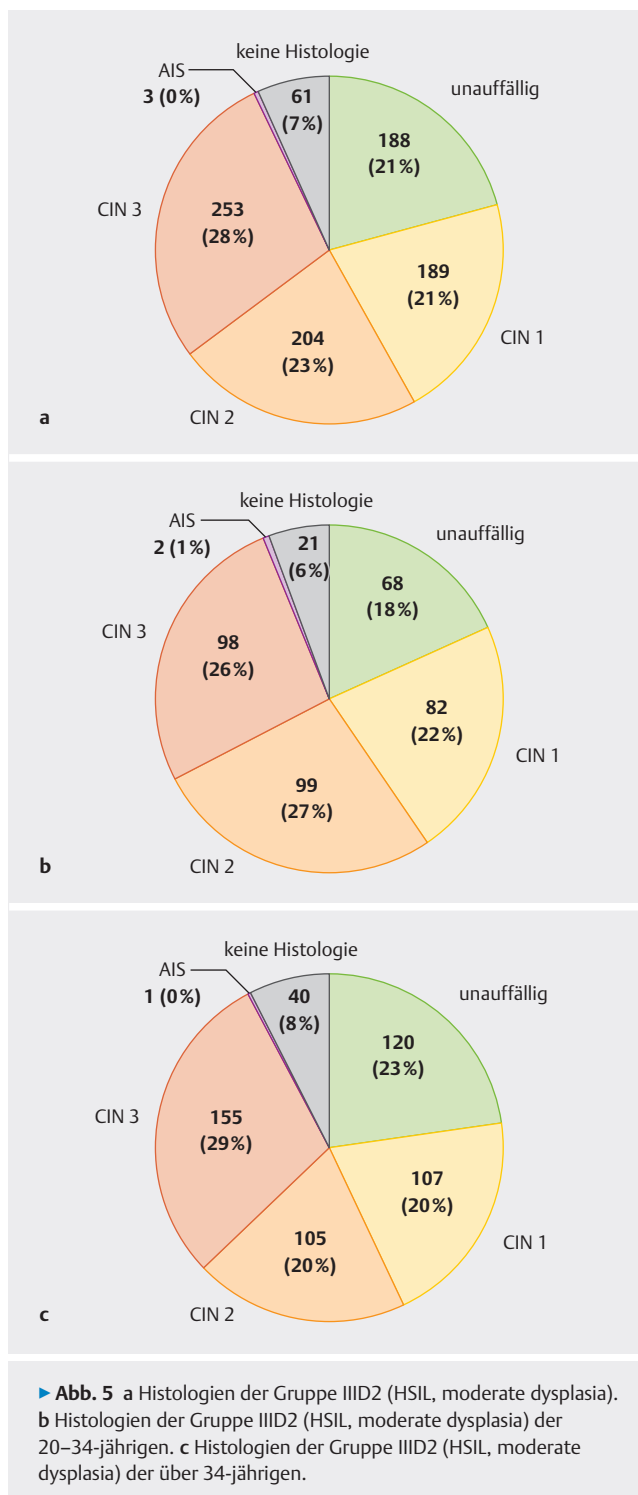
Unterscheidet man nun auch hier entsprechend dem Algorithmus die beiden Altersklassen, ergeben sich folgende Befunde:

In der Altersgruppe der 20–34-Jährigen zeigte sich bei 28,5% (47) eine CIN 1, bei 22,4% (37) eine CIN 2, bei 11,5% (19) eine CIN 3 und bei 0,6% (1) ein AIS. Bei 23,6% (39) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 13,3% (22) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 6b**). Somit ergibt sich bei 34,5% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 12,1% eine CIN 3+/AIS.

In der Altersgruppe der über 34-Jährigen zeigte sich bei 29,3% (217) eine CIN 1, bei 14,2% (105) eine CIN 2 und bei 11,7% (87) eine CIN 3. Zweimalig wurde ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert. Bei 33,5% (248) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 11,1% (82) wurde keine Histologie entnommen (► **Abb. 6c**). Somit ergibt sich bei 26,2% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 12% eine CIN 3+/AIS.

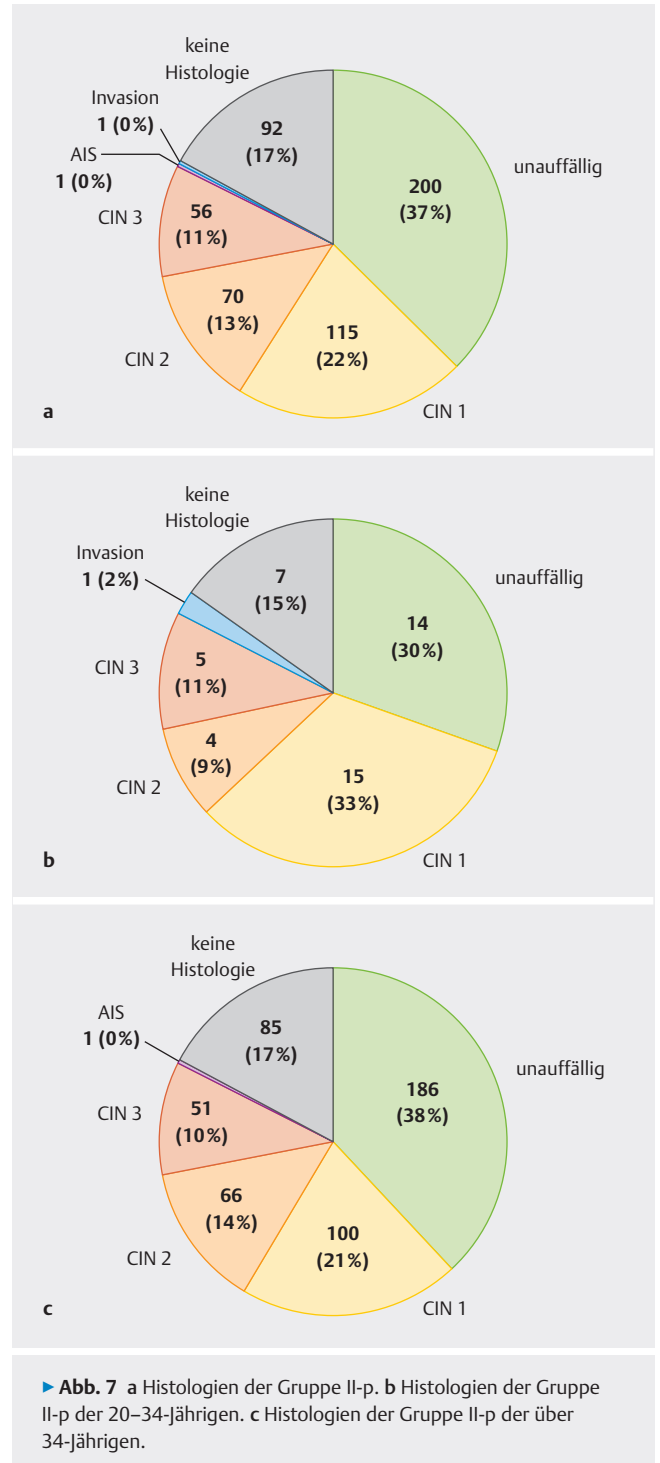
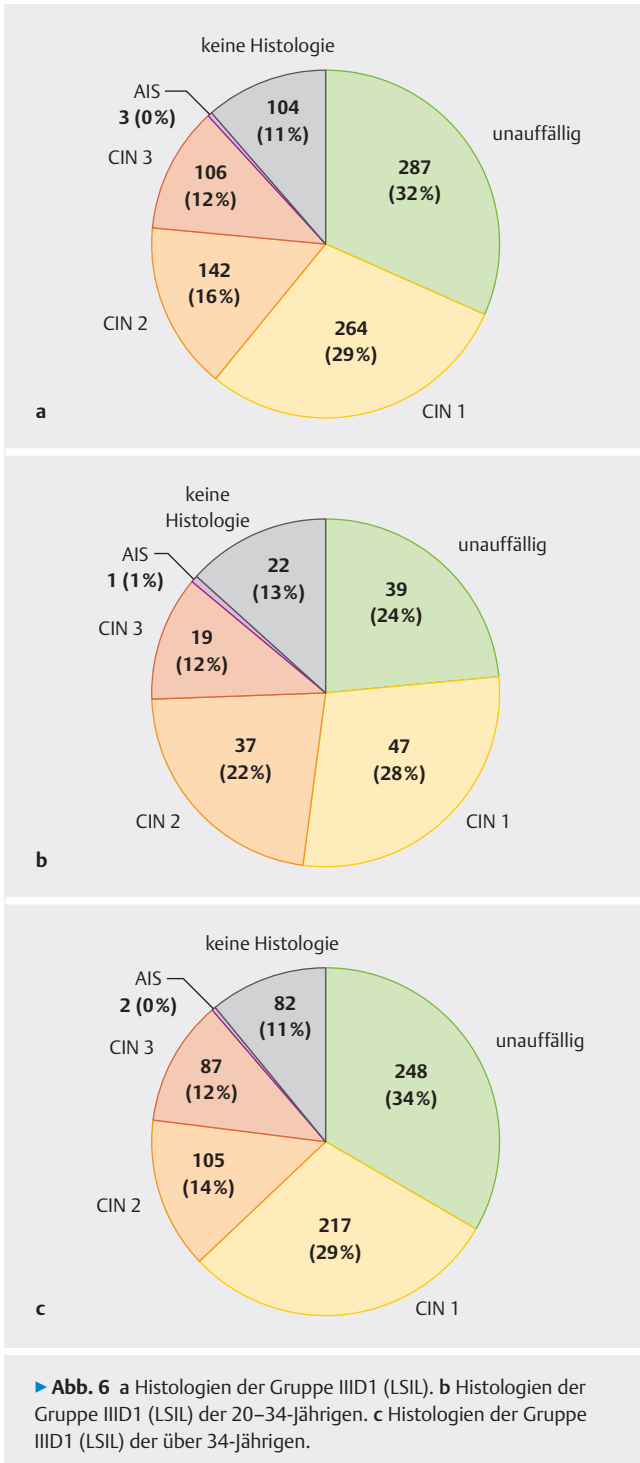
Gruppe II-p (ASC-US)

In der Gruppe der Teilnehmerinnen, die sich mit einer zytologischen Gruppe II-p vorstellten (535), zeigten sich kolposkopisch am häufigsten Minor Changes (54,8%, 291), gefolgt von physiologischen Veränderungen mit 26,6% (141). Bei 13,6% (72) konnten Major Changes und bei 3,8% (20) abnorm unspezifische Befunde



erhoben werden. Bei 1,3% (7) zeigte sich ein verschiedener Befund. Verdacht auf Invasion lag bei keiner Patientin vor. Nicht adäquat zu beurteilen waren 0,7% (4) der Patientinnen.

Histologisch zeigten sich in dieser zytologischen Gruppe II-p folgende Befunde: 21,5% (115) CIN 1, 13,1% (70) CIN 2, 10,5% (56) CIN 3. Bei einer Patientin (0,2%) zeigte sich ein Plattenepithelkarzinom (FIGO Ia2) und bei 0,2% (1) ein AIS. Bei 37,4% (200) zeigte sich eine unauffällige Histologie, und bei 17,2% (92) wurde



keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 7a**). Somit ergibt sich bei 23,4% eine CIN 2+ bzw. bei 10,8% eine CIN 3+ und AIS.

Unterscheidet man nun auch hier entsprechend dem Algorithmus die beiden Altersklassen, ergeben sich folgende Befunde:

In der Altersgruppe der 20–34-jährigen (46) zeigte sich bei 32,6% (15) eine CIN 1, bei 8,7% (4) eine CIN 2, bei 10,9% (5) eine CIN 3 und einmalig das oben beschriebene Karzinom. Bei 30,4% (14) zeigte sich eine unauffällige Histologie, und bei 15,2% (7) wurde keine Histologie

entnommen (siehe ► **Abb. 7b**). Somit ergibt sich bei 23,8% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 13% eine CIN 3+/AIS.

In der Altersgruppe der über 34-jährigen (489) zeigte sich bei 20,4% (100) eine CIN 1, bei 13,5% (66) eine CIN 2 und bei 10,4% (51) eine CIN 3. Einmalig wurde ein Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnostiziert. Bei 38% (186) zeigte sich eine unauffällige Histologie, und bei 17,4% (85) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 7c**). Somit ergibt sich bei 24,1% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 10,6% eine CIN 3+/AIS.

Gruppe II-g (AGC endocervical NOS)

In der Gruppe der Teilnehmerinnen, die sich mit einer zytologischen Gruppe II-g (AGC endocervical NOS) vorstellten (64), zeigten sich kolposkopisch am häufigsten Minor Changes (48,4%, 31), gefolgt von physiologischen Veränderungen mit 26,6% (17). Bei 21,9% (14) lagen Major Changes vor und bei 3,1% (2) zeigte sich ein verschiedener Befund. Verdacht auf Invasion und abnorm unspezifische Befunde lagen bei keiner Patientin vor.

Histologisch zeigten sich in dieser zytologischen Gruppe II-g (AGC endocervical NOS) folgende Befunde: 20,3% (13) CIN 1, 10,9% (7) CIN 2, 23,4% (15) CIN 3. Bei 40,6% (26) zeigte sich eine unauffällige Histologie, und bei 4,7% (3) wurde keine histologische Abklärung durchgeführt (siehe ► **Abb. 8**). Somit ergibt sich in 34,4% eine CIN 2+ bzw. in 23,4% eine CIN 3+. Eine CIN 2+ wird nicht signifikant häufiger in der zytologischen Gruppe II-g (AGC endocervical NOS) (34,4%) im Vergleich zur Gruppe II-p (23,4%) vorgefunden ($p = 0,0676$).

Auf eine Unterscheidung der Altersgruppen wird bei lediglich 5 Patientinnen unter 35 Jahren verzichtet.

HPV-Persistenz/II-a (NILM)

Im Weiteren wurden 99 Patientinnen mit einer zytologischen Gruppe II-a und HPV-Persistenz ausgewertet. Hierbei zeigte sich kolposkopisch am häufigsten ein physiologischer Befund (38%, 38), gefolgt von Minor Changes mit 35% (35). Bei 23% (23) konnten Major Changes, bei 3% (3) abnorm unspezifische Befunde und bei einer Patientin ein verschiedener Befund erhoben werden.

Histologisch zeigten sich in dieser zytologischen Gruppe II-a/HPV-Persistenz folgende Befunde: 13% (13) CIN 1, 10% (10) CIN 2, 11% (11) eine CIN 3. Einmalig ergab die Histologie der Biopsie ein AIS. Bei 58% (58) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 7% (7) wurde keine histologische Abklärung durchgeführt (siehe ► **Abb. 9**). Somit ergibt sich in dieser Gruppe in 21% eine CIN 2+ bzw. in 12,1% eine CIN 3+ und AIS.

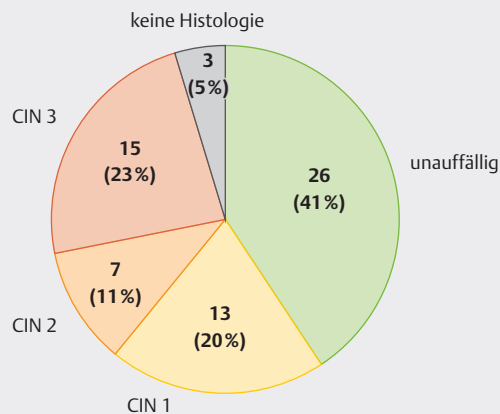
Auf eine Unterscheidung der Altersgruppen wird auch hier bei lediglich 14 Patientinnen unter 35 Jahren verzichtet.

HPV-Persistenz/I (NILM)

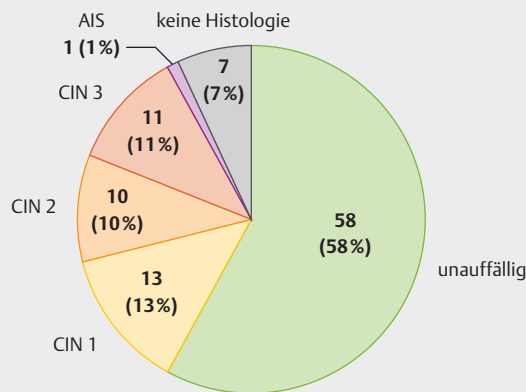
In der größten Gruppe der Patientinnen (1139), die sich mit einer zytologischen Gruppe I und HPV-Persistenz vorstellten, zeigte sich kolposkopisch am häufigsten ein physiologischer Befund (48%, 541), gefolgt von Minor Changes mit 32,5% (367). Bei 8,4% (95) konnten Major Changes, bei 8% (90) abnorm unspezifische Befunde und bei 3,1% (35) ein verschiedener Befund erhoben werden. Nicht adäquat zu beurteilen waren 1% (11) der Patientinnen.

Histologisch zeigten sich in dieser zytologischen Gruppe I/HPV-Persistenz folgende Befunde: 17,5% (199) CIN 1, 7,3% (83) CIN 2, 5,6% (64) eine CIN 3. Einmalig ergab die Histologie der Biopsie ein Plattenepithelkarzinom FIGO-Stadium Ia2. Bei 0,2% (2) zeigte sich ein AIS, bei 43,6% (497) eine unauffällige Histologie und bei 25,7% (293) wurde keine Gewebeprobe durchgeführt (siehe ► **Abb. 10**). Somit ergibt sich in dieser Gruppe in 13% eine CIN 2+ und in 5,9% eine CIN 3+ und AIS.

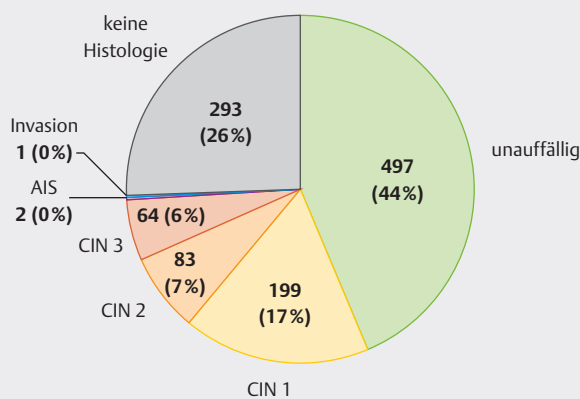
Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Altersklassen zeigte sich, dass lediglich 25 Patientinnen in dieser Gruppe jünger als



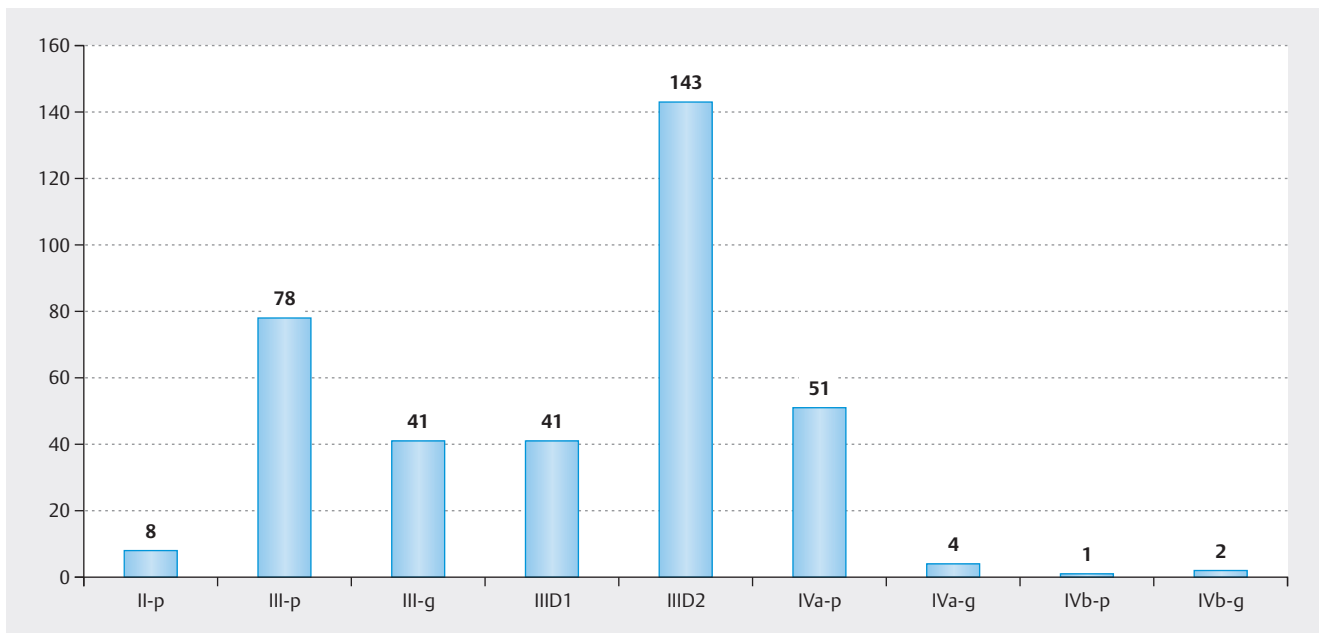
► **Abb. 8** Histologien der Gruppe II-g (AGC endocervical NOS).



► **Abb. 9** Histologien der Gruppe HPV-Persistenz/II-a.



► **Abb. 10** Histologien der Gruppe HPV-Persistenz/I.



► **Abb. 11** Zytologien bei HPV-Negativität.

35 Jahre alt waren. Daher wurde in dieser Gruppe auf eine altersabhängige Subgruppenuntersuchung verzichtet.

HPV-negativ

Zum Abschluss berichten wir über die 369 Patientinnen, die HPV-negativ getestet waren und sich ausschließlich aufgrund ihres zytologischen Befundes zur Abklärungskolposkopie vorstellten.

Hierbei zeigte sich bei 2,2% (8) Patientinnen ein II-p (ASC-US), bei 21,1% (78) ein III-p (ASC-H), bei 11,1% (41) ein III-g (AGC endocervical favor neoplastic), bei 11,1% (41) ein IIID1 (LSIL) bzw. 38,8% (143) ein IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) und bei 13,8% (51) ein IVa-p (HSIL, severe Dysplasia). Lediglich 4 stellten sich mit einem IVa-g (AIS), 1 mit einem IVb-p (HSIL with Features suspicious for Invasion) und 2 mit einem IVb-g (AIS with Features suspicious for Invasion) vor (siehe ► **Abb. 11**).

Bei den HPV-negativ getesteten Patientinnen zeigten sich kolposkopisch am häufigsten Minor Changes mit 36,6% (134), gefolgt von Major Changes (34,4%, 126). Ein physiologischer Befund konnte bei 22,4% (82), ein abnorm unspezifischer Befund bei 4,1% (15) und ein verschiedener Befund bei 2,5% (9) erhoben werden. Nicht adäquat zu beurteilen waren 0,8% (3) der Patientinnen.

Histologisch zeigten sich in dieser Gruppe von Patientinnen, die sich mit einem HPV-negativen Befund vorstellten, folgende Befunde: 24,7% (91) eine CIN 1, 14,1% (52) eine CIN 2 und 13,8% (51) eine CIN 3. In 0,3% (1) ergab die Histologie ein AIS. Bei 31,5% (116) zeigte sich eine unauffällige Histologie, und bei 15,7% (58) erfolgte keine Histologie (siehe ► **Abb. 12a**). Damit ergibt sich in dieser Gruppe bei 27,9% eine CIN 2+ bzw. bei 14,1% eine CIN 3 und AIS.

Unterscheidet man nun auch hier entsprechend dem Algorithmus die beiden Altersklassen, ergeben sich folgende Befunde:

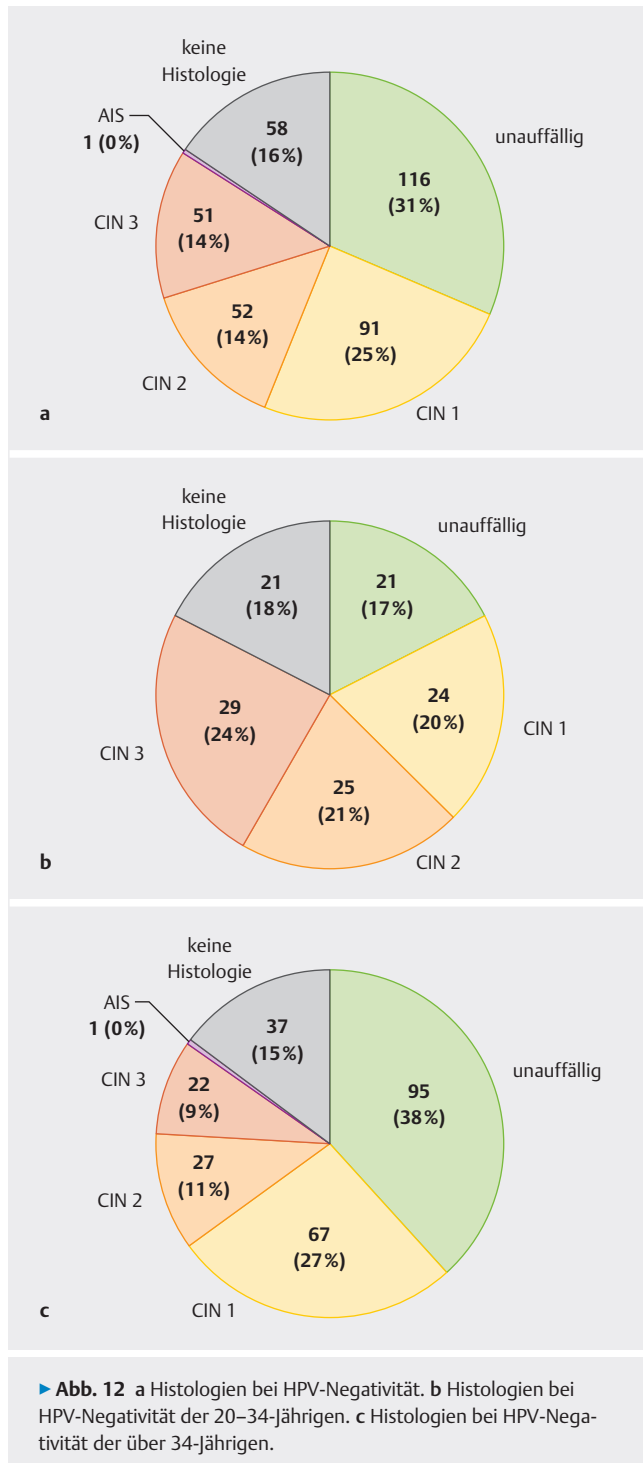
In der Altersgruppe der 20–34-jährigen (120) zeigte sich bei 20% (24) eine CIN 1, bei 20,8% (25) eine CIN 2, bei 24,2% (29) eine CIN 3,

bei 17,5% (21) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 17,5% (21) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 12b**). Somit ergibt sich bei 45% eine CIN 2+ bzw. bei 24,2% eine CIN 3+.

In der Altersgruppe der über 34-jährigen (249) zeigte sich bei 26,9% (67) eine CIN 1, bei 10,8% (27) eine CIN 2 und bei 8,8% (22) eine CIN 3. Einmalig wurde ein AIS diagnostiziert. Bei 38,2% (95) zeigte sich eine unauffällige Histologie und bei 14,9% (37) wurde keine Histologie entnommen (siehe ► **Abb. 12c**). Somit ergibt sich bei 20,1% eine CIN 2+/AIS bzw. bei 9,2% eine CIN 3+/AIS.

Diskussion

Die im Januar 2020 in Deutschland neu eingeführte organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL) zum Zervixkarzinom-Screening regelt detailliert die Abklärungswege bei auffälligen Befunden [1, 2]. Dies beinhaltet zum einen, dass die Frauen ab einem Alter von 20 ein Einladungsschreiben von den gesetzlichen Krankenkassen erhalten. Die Wichtigkeit dieses Einladungsschreibens zeigt sich darin, dass die Hauptursache für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms in Deutschland, wie Marquardt et al. zeigen konnten, eine Nichtteilnahme am Screening darstellt [10]. Des Weiteren steht im Mittelpunkt der Abklärung die Kolposkopie, die in zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden und -Einheiten stattfindet. Parallel zu den durchzuführenden Abklärungswegen sieht der Gesetzgeber eine konsequente Dokumentation vor. Diese soll später – nach 2026 – in der Registerstelle Leipzig ausgewertet werden. Da absehbar war, dass im ersten Jahr des neuen Screenings diese Dokumentationswege nicht organisierbar waren, hat die AG-CPC im Juni 2020 die Registerstudie initiiert. Schon bis Oktober 2022 wurden in den 9 teilnehmenden Sprechstunden 4763 Patientinnen kolposkopisch abgeklärt. Ein Viertel dieser Patientinnen hatte eine HPV-Persistenz bei unauffälliger Zytologie. Berücksichtigt man zusätzlich die zytologisch auffälligen Patientinnen, steigt die Rate



der HPV-Positivität auf 87% an. Dieser hohe Anteil erklärt sich durch die Vorselektion aufgrund des neuen Abklärungsalgorithmus. Insgesamt zeigen vorliegende Daten von Xhaja et al., dass im Primärscreening ab dem Alter von 35 im Rahmen der Co-Testung 6,41% zytologisch gesunder Frauen HPV-high-risk-positiv waren; Marquardt et al. berichten über 5,82% [11, 12]. Diese unterschiedlichen Positivitätsraten für high-risk HPV sind abhängig von regionalen Unterschieden, aber auch abhängig von der Methode, mit der der HPV-Test durchgeführt wird.

In der Kenntnis, dass bis 2019 in den Dysplasie-Sprechstunden und -Einheiten überwiegend Frauen mit suspekter Zytologie, unabhängig vom HPV-Status, vorgestellt wurden, erklären die o.g. Positivitätsraten für HPV die erhöhte Belastung dieser Sprechstunden. Denn bei HPV-Persistenz, kontrolliert nach 12 Monaten, ist eine Abklärungskolposkopie innerhalb von 3 Monaten indiziert. Bei allen hier eingeschleusten Patientinnen wurde der Abklärungsalgorithmus eingehalten.

Die Zielläsionen der Abklärungssprechstunden im neuen Screening sind die CIN-3+-Läsion, das AIS und das Adenokarzinom der Zervix. Diese Befunde werden stadienabhängig therapiert. Fast ausschließlich in der Schwangerschaft gelten individuelle Regeln, und eine operative Abklärung stellt in dieser Lebensphase eine Seltenheit dar. Außerhalb einer Schwangerschaft wird meist interventionell versorgt, da je nach Literatur mit einer Progression einer CIN 3 in ein Zervixkarzinom mit bis zu 12% gerechnet werden muss [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Sämtliche Patientinnen wurden nach ihrem Nikotinabusus befragt. 29,5% der Teilnehmerinnen gaben einen Nikotinabusus an, was im Vergleich zu den Daten des Statistischen Bundesamtes signifikant erhöht ist [19]. Das lässt vermuten, dass unter anderem der Nikotinabusus neben der HPV-Infektion einen Risikofaktor in der Genese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen darstellt. Weitere Co-Morbiditäten wurden in den Erhebungsbogen von uns nicht abgefragt.

Gerne wären wir auch auf die Bedeutung der Subtypenbestimmung von high-risk HPV eingegangen. Aber die Erfahrung aus den verschiedenen Dysplasie-Sprechstunden und -Einheiten zeigt, dass bei der Vorstellung der Patientinnen in diesen Spezialsprechstunden die Datenübermittlung bezüglich der HPV-Untersuchungen lückenhaft ist. Es fehlen nicht nur Angaben zum durchgeführten HPV-Test-System. Es fehlen oft auch Angaben darüber, welcher HPV-Typ nachgewiesen wurde: HPV Typ 16, HPV Typ 18 oder die übrigen HPV-Typen („others“). Zudem sind die in der klinischen Routine angewendeten HPV-Test-Systeme nicht vergleichbar im Hinblick auf die Subtypenbestimmung. Daher können wir in dieser Studie zum Risikoprofil der unterschiedlichen HPV-Subtypen keine Stellung beziehen.

Die weiteren erhobenen Daten werden in Abhängigkeit der zytologischen Befundgruppe und des HPV-Befundes diskutiert. Dabei wird die Korrelation zwischen dem zytologischen Ergebnis und dem HPV-Test-Ergebnis, erhoben außerhalb der Dysplasie-Sprechstunde, mit dem kolposkopischen Befund bewertet und interpretiert. Besondere Berücksichtigung erhalten dabei die histologischen Ergebnisse nach Entnahme einer Biopsie der Zervix.

Bei der zytologischen Gruppe IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) finden wir in 79,8% kolposkopisch „Major Changes“. Unabhängig vom kolposkopischen Befund werden in dieser Gruppe in 79,7% CIN-2+-Läsionen nachgewiesen. Dieser hohe Anteil erklärt sich aus den primär in der Abklärungskolposkopie biopsierten Patientinnen und der endgültigen Histologie bei den Patientinnen, die ohne präoperative histologische Diagnosesicherung sofort operiert wurden. Zweimal wurde ein Plattenepithelkarzinom (frühes Tumorstadium) nachgewiesen. Vergleicht man die CIN-3+-Rate von 67,3% mit den Daten von Marquardt et al. [12], die bei der Gruppe IVa-p (HSIL, severe Dysplasia) eine CIN-3+-Rate an von 74,5% angeben, liegen unsere Zahlen niedriger. Eine Erklärung für diese niedrigere

Rate könnte sein, dass in der Studie von Marquardt et al. Daten nur aus einem Labor erhoben wurden. In unserer Registerstudie flossen zytologische Ergebnisse zahlreicher unterschiedlicher Zytologielabore als Indikation für das weitere Vorgehen ein und wurden nicht zentral in einem Labor vor der kolposkopischen Untersuchung kontrolliert. Somit können hier keine einheitlichen Bewertungsmaßstäbe angelegt werden. Die erhobenen Kolposkopiefunde, vor allem der Anteil der Major Changes, korrespondiert mit den histologischen Ergebnissen.

Betrachtet man die zytologische Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia), zeigt sich in 50,9% eine CIN 2+, nach Exzisionstherapie erhöht sich dieser Anteil minimal auf 53%. Dies korrespondiert mit dem kolposkopischen Anteil von 46,5% „Major Changes“ und 1,8% abnorm unspezifischen Befunden. Betrachten wir auch hier unsere Zielläsion CIN 3+, so zeigte sich bei uns in 29,2% eine CIN 3+; dies korreliert sehr gut mit den Ergebnissen von Marquardt et al. 2022, die bei 31% der Patientinnen der Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) eine CIN 3+ diagnostizierten. Wenn wir uns die Zahlen aus der Jahresstatistik 2015 der zytologischen Labore in Deutschland ansehen [4], finden sich im neuen Screening weniger CIN 3+ bei PAP IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) als 2015 im jährlichen zytologischen Screening. Hier wurden bei den histologisch abgeklärten Frauen mit einer Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) in 40,1% histologisch eine CIN 3 oder AIS nachgewiesen. Dies ist nicht etwa als Versagen des neuen Screenings zu deuten. Vielmehr sehen wir jetzt die Patientinnen mit einer Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) früher als je zuvor in der histologischen Abklärung. Kumulativ wird aber die Rate an CIN 3+ und AIS ansteigen, je länger der IIID2-Befund (HSIL, moderate Dysplasia) persistiert und umso später die histologische Abklärung erfolgt. Die Vorgehensweise im alten Screening bis 2019 war darauf gerichtet, die persistierenden Befunde frühestens nach einem Jahr abzuklären. Das neue Screening hat das Konzept, Patientinnen mit einer CIN 3/AIS in der Gruppe IIID2 (HSIL, moderate Dysplasia) so früh wie möglich zu erkennen. Ob durch die aktuelle Screeningsituation die Inzidenz des Zervixkarzinoms sinken wird, ist derzeit nicht absehbar.

Im Folgenden werden die Befunde diskutiert, die bei Patientinnen mit den zytologischen Niedrigrisikogruppen II-p (ASC-US), II-g (AGC endocervical NOS) und IIID1 (LSIL) erhoben wurden. In der Gruppe IIID1 (LSIL) zeigt sich, wie zu erwarten, kolposkopisch am häufigsten ein „Minor Change“ mit 62,4%. Histologisch findet sich in dieser zytologischen Gruppe aber immerhin in 27,4% eine CIN 2+. Betrachten wir auch hier wieder unsere Zielläsion, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit in 11,7% eine CIN 3+ (in 0,3% ein AIS); bei Marquardt et al. (2022) werden 7,3% angegeben. Unsere Detektionsrate der CIN 3+ liegt damit im Vergleich höher, korrespondiert aber gut mit den kolposkopischen Befunden in dieser Gruppe von immerhin 18,3% „major changes“. Der wesentliche Grund wird sein, dass die Abklärungsrate in der Registerstudie für diese Patientinnengruppe höher war als in der Studie von Marquardt et al. [12].

In der Gruppe II-p (ASC-US) zeigt sich bei einer histologischen Abklärungsrate von 82,8% in immerhin 10,7% eine CIN 3+. Erstaunlicherweise wurde jeweils einmal ein AIS bzw. ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen. Vergleicht man dies mit den Daten von Marquardt et al. [12], die lediglich bei 1,4% ein CIN 3+ diag-

nostizierten, liegen die Zahlen der vorliegenden Registerstudie deutlich höher. Dieses ist vor allem mit der bei uns höheren histologischen Abklärungsrate zu erklären. Unsere histologisch bestätigten Fälle einer CIN 2+ korrespondieren mit der Anzahl der erhobenen kolposkopischen „Major Changes“. Vielleicht spiegelt sich in dieser Diskrepanz der Daten auch wider, wie variabel in unterschiedlichen zytologischen Laboren die Kriterien für die Vergabe einer Gruppe II-p (ASC-US) gehandhabt werden. Jedenfalls verbergen sich hinter der Gruppe II-p (ASC-US) in den zytologischen Laboren, deren Patientinnen in die Registerstudie eingeschleust wurden, viel häufiger Läsionen einer CIN 2+ als bei Marquardt et al. [12].

Die zytologische Gruppe II-g (AGC endocervical NOS) stellt sich mit lediglich 64 Patientinnen als eine eher kleine Gruppe dar, jedoch zeigt sie mit 23,4% eine relativ hohe Rate an CIN 3+. Diese hohen Zahlen sind bislang in keiner größeren Studie erhoben worden, auch in der Jahresstatistik von 2015 nicht. Kritisch ist bezüglich der Jahresstatistik von 2015 anzumerken, dass die Abklärungsrate in dieser zytologischen Befundgruppe mit nur 1,02% sehr niedrig war. Vielleicht muss es aufgrund der von uns erhobenen Daten eine Überarbeitung der Einordnung der in der Münchner Nomenklatur III definierten zytologischen Niedrigrisikogruppen geben. Vergleicht man unsere Ergebnisse der Gruppen II-p (ASC-US) und II-g (AGC endocervical NOS) untereinander, so zeigt sich eine statistische Tendenz, jedoch keine Signifikanz bezogen auf CIN 2+.

Bei den Patientinnen, die sich mit einer unauffälligen Zytologie und einer HPV-Persistenz vorstellten, hat eine getrennte Auswertung für die Gruppe I (NILM) und Gruppe II-a (NILM) stattgefunden. Es war zu vermuten, dass sich in der Gruppe II-a (NILM)/HPV-Persistenz ein höheres Risiko für eine CIN-3+-Läsion verbirgt als in der Gruppe I. Denn die Gruppe II-a (NILM) weist ja auf eine zurückliegende Anamnese morphologischer Auffälligkeiten der Zervix hin. Wie in der Münchner Nomenklatur III beschrieben [3], wird die Gruppe II-a (NILM) ja dann in Abgrenzung zur Gruppe I (NILM) vergeben, wenn eine auffällige Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund) besteht. Unsere Annahme hat sich dann auch bestätigt. Denn in der größten von uns kolposkopisch untersuchten Gruppe, der mit zytologischer Gruppe I (NILM) und HPV-Persistenz, zeigt sich nur halb so häufig (bei 5,9%) eine CIN 3+ und AIS wie in der Gruppe II-a (NILM) mit HPV-Persistenz (11% CIN 3, AIS). In beiden Gruppen korrespondiert die Anzahl der CIN 2+ mit den „Major-Change“-Veränderungen. So konnten wir nachweisen, dass bei Patientinnen mit der Gruppe II-a (NILM) kolposkopisch Major-Change-Befunde 3-mal häufiger vergeben wurden, als bei Patientinnen mit der Gruppe I (NILM). Die Rate der Major Changes bei Patientinnen mit einer Gruppe I (NILM) korreliert mit den Daten von Berger et al. (2023) [20]. In dieser kleinen Fallstudie wurde allerdings zwischen den Gruppen I (NILM) und II-a (NILM) keine Subgruppenanalyse durchgeführt, sondern es wurden alle Patientinnen mit einem zytologischen Normalbefund gemeinsam ausgewertet. Die Interpretation unserer Ergebnisse bei Patientinnen mit einer Gruppe II-a (NILM) fällt allerdings schwer, da wir in der Registerstudie keinen Zugriff auf die Anamnesedaten der eingeschleusten Patientinnen mit dieser Befundgruppe haben. Wir wissen also nicht, welche vorherige Diagnostik dazu geführt hat, dass die Gruppe II-a (NILM) vergeben wur-

de. Hinter dieser Gruppe kann sich in Anlehnung an den G-BA-Beschluss eine HPV-Persistenz verbergen, andererseits aber auch ein zytologischer, histologischer, kolposkopischer oder klinischer Vorbefund. Es ist zu fordern, dass die Vergabe der Gruppe II-a (NILM) nach einheitlichen Kriterien erfolgt.

In den zytologischen Niedrigrisikogruppen und in den zytologischen Hochrisikogruppen haben wir eine altersabhängige Auswertung unserer Daten vorgenommen. Getrennte Auswertungen bei Frauen im Alter von 20–34 Jahren und ab 35 Jahren haben in diesen Kohorten keine Unterschiede in der CIN-2+- bzw. CIN-3+-Rate ergeben. Bei Frauen mit einer HPV-Persistenz wurde auf eine solche altersabhängige Subgruppenanalyse verzichtet, weil erwartungsgemäß in der Gruppe der Frauen von 20–34 Jahren nur in ganz wenigen Fällen eine HPV-Persistenz überprüft wurde. Dieses ist ja entsprechend gültigem Abklärungsalgorithmus auch gar nicht vorgesehen. Erstaunlicherweise lagen einige HPV-Untersuchungen mit negativem Testergebnis bei Frauen von 20–34 Jahren vor. Somit konnte in dieser Gruppe der Frauen mit HPV-negativen Ergebnissen eine altersabhängige Subgruppenuntersuchung durchgeführt werden.

Die Auswertung der HPV-negativen Patientinnen, bei denen eine Indikation zur Abklärungskolposkopie bestanden hat, zeigt altersunabhängig mit 28,4% nur einen relativ geringen Anteil an CIN-2+-Läsionen; nur 13,8% hatten eine CIN 3. Erstaunlich sind die Unterschiede, wenn eine altersabhängige Auswertung erfolgt. Die Rate an CIN 2+ und CIN 3 ist bei den Frauen im Alter von 20–34 Jahren mehr als doppelt so hoch wie bei den Frauen ab 35 Jahren. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass eine HPV-Diagnostik vor dem Alter von 35 Jahren im Screening nicht sinnvoll ist. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass diese Daten nur erhoben werden konnten, weil die jungen Patientinnen außerhalb der Vorgaben der oKFE-RL fälschlicherweise vor der Vorstellung zur Abklärungskolposkopie auf HPV untersucht wurden. Diese Daten legen nahe, dass eine Abweichung vom vorgegebenen Algorithmus nicht zielführend ist. Ein negativer HPV-Test bei abklärungsbedürftiger zytologischer Untersuchung darf nicht dazu führen, dass auf eine Abklärungskolposkopie verzichtet wird. Das in dieser Subgruppe erhobene Untersuchungsergebnis darf nicht mit der im primären HPV-Screening angenommenen Falsch-negativ-Rate für HPV verwechselt werden. Bekannterweise wird von einer Falsch-negativ-Rate von 4,5% für den ersten in der klinischen Routine angewendeten Hybrid Capture Test 2 bei CIN 2 und CIN 3 [21] ausgegangen. Aktuellere Studien mutmaßen eine Falsch-negativ-Rate von knapp 10% [22].

In Zusammenschau der vorliegenden Befunde unserer ersten Daten der Registerstudie zum neuen Zervixkarzinom-Screening entsprechend der organisierten Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL) können wir zeigen, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil, besonders in der zytologischen Niedrigrisikogruppe, die Zielläsion einer CIN 3+ und AIS unerwartet häufig nachgewiesen wird. Es ist zu früh, um daraus schon ein endgültiges Resümee zu ziehen. Die vorliegenden Zahlen lassen möglicherweise vermuten, dass bei HPV-Persistenz mit unauffälliger Zytologie der Gruppe I (NILM) eine Abklärungskolposkopie erst nach HPV-Persistenz von 24 Monaten indiziert ist; eine nach 12 Monaten bestätigte HPV-Persistenz im Co-Test also zunächst keine weitere Konsequenz hat, aber nach weiteren 12 Monaten ein Co-Test wiederholt werden

muss. Dieser führt dann bei weiterer HPV-Persistenz zur Abklärungskolposkopie. Es ist zu vermuten, dass sich dadurch die Zahl unnötiger Abklärungskolposkopien verringert. Ausdrücklich müssen wir aufgrund der Ergebnisse unserer Studie aber darauf hinweisen, dass Frauen mit unauffälliger Zytologie, die eine auffällige Anamnese haben (Gruppe II-a, NILM) nach einer 12-monatigen HPV-Persistenz eine Abklärungskolposkopie erhalten sollten.

Wir können heute nicht beantworten, ob sich durch das 2020 neu eingeführte Zervixkarzinom-Screening entsprechend der oKFE-RL die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms senken lässt. Wir stellen fest, dass durch das neue Screening eine sehr frühe Diagnostik der CIN 3 erfolgt. Dieses gelingt deshalb, weil der Abklärungsalgorithmus vorschreibt, dass Patientinnen mit auffälligen Befunden sehr frühzeitig zur Abklärungskolposkopie geschickt werden. Unsere Daten weisen aber auch darauf hin, dass durch die sehr frühe Abklärungsdiagnostik eine Vielzahl junger Frauen mit nachgewiesener CIN 1 und CIN 2 dem Risiko einer Übertherapie ausgesetzt sind. Dieses ist häufig aber überflüssig, da in dieser Gruppe häufig mit einer Remission gerechnet werden kann, eine Progression aber selten vorkommt [17, 23]. Immerhin ist ja sogar in einer kürzlich publizierten Studie gezeigt worden, dass bei Frauen unter 25 Jahren mit einer CIN 3 eine Regressionsrate von 29% besteht und somit im Einzelfall sogar bei diesen jungen Frauen ein zunächst konservatives, expektatives, nicht sofort operatives Vorgehen diskutiert werden kann [24]. Bei diesen jungen Frauen und bei denen mit einer CIN 1 und CIN 2 bei bestehendem Kinderwunsch wäre der Schaden groß, wenn als Folge einer Übertherapie in Kauf genommen wird, die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit zu erhöhen [25]. Es ist zu beachten, dass insbesondere bei Frauen < 30 Jahren das Frühgeburtsrisiko nach Konisation hoch zu sein scheint [26].

Clinical Trial

DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien |
Registration number (trial ID): DRKS00024931

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

References/Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebs-früherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. gyn 2019; 22 (Suppl 1): 6–24
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. gyn 2019; 22 (Suppl 1): 25–46
- [3] Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2013; 54: 1042–1048

- [4] Marquardt K, Kossowski I, Pfandzelter R. Münchner Nomenklatur III. Bundesweite Jahresstatistik nach der Nomenklaturreform. *Frauenarzt* 2017; 58: 706–712
- [5] Marquardt K, Ziemke P. Münchner Nomenklatur III: Klassifikation nach Risikoverlaufsbeobachtung bei auffälligen plattenepithelialen Befunden. *Pathologe* 2018; 39: 57–64. doi:10.1007/s00292-017-0382-x
- [6] Katki HA, Schiffman M, Castle PE et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Lower Gen Tract Dis* 2013; 17: 36–42. doi:10.1097/LGT.0b013e3182854253
- [7] Katki HA, Schiffman M, Castle PE. Five-Year Risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Lower Gen Tract Dis* 2013; 17: 43–49. doi:10.1097/LGT.0b013e3182854269
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Screening auf Gebärmutterhalskrebs soll wie geplant starten – Dokumentationsvorgaben werden befristet ausgesetzt. Zugriff am 03. Juli 2023 unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/829>
- [9] Bornstein J, Bentley J, Böse P et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 166–172. doi:10.1097/AOG.0b013e318254f90c
- [10] Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U et al. Persistent carcinoma in cervical cancer screening: non-participation is the most significant cause. *Acta Cytol* 2011; 55: 433–437. doi:10.1159/000331811
- [11] Khaja A, Ahr A, Zeiser I et al. Two Years of Cytology and HPV Co-Testing in Germany: Initial Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 1378–1386. doi:10.1055/a-1886-3311
- [12] Marquardt K, Ziemke P. Co-Test im Zervixkarzinom-Screening: Die erste Runde. *Gynäkologie* 2022; 55: 867–874
- [13] Bekos C, Schwameis R, Heinze G et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 6383. doi:10.1038/s41598-018-24882-2
- [14] Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186–192
- [15] Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k499. doi:10.1136/bmj.k499
- [16] Moore K, Cofer A, Elliot L et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 141.e1–141.e6. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.029
- [17] Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727–735. doi:10.1016/s0029-7844(98)00245-2
- [18] McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–434. doi:10.1016/S1470-2045(08)70103-7
- [19] Statistisches Bundesamt (www.destatis.de). Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. Zugriff am 03. Juli 2023 unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-rauchverhalten.html>
- [20] Berger L, Wolf-Breitinger M, Weiß C et al. Prevalence of higher-grade dysplasia in persistently high-risk human papillomavirus positive, cytology negative women after introduction of the new cervical cancer screening in Germany. *Cancer Causes Control* 2023; 34: 469–477. doi:10.1007/s10552-023-01677-z
- [21] Jastania R, Geddie WR, Chapman W et al. Characteristics of apparently false-negative digene hybrid capture 2 high-risk HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 223–228. doi:10.1309/QEJB-YT77-YMTE-VJ66
- [22] Reich O, Regauer S, Kashofer K. Possibly carcinogenic HPV subtypes are a cause of HSIL and negative clinical HPV tests – A European prospective single center study. *Gynecol Oncol* 2020; 158: 112–116. doi:10.1016/j.ygyno.2020.04.685
- [23] Freudenreich R, Weiss M, Engler T et al. Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306: 2017–2026. doi:10.1007/s00404-022-06699-7
- [24] Ehret A, Bark VN, Mondal A et al. Regression rate of high-grade cervical intraepithelial lesions in women younger than 25 years. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 307: 981–990. doi:10.1007/s00404-022-06680-4
- [25] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489–498. doi:10.1016/S0140-6736(06)68181-6
- [26] Stubert J, Stratmann E, Gerber B et al. Risk factors of preterm birth in women after local treatment of cervical intraepithelial neoplasia – a retrospective cohort study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 1397–1405. doi:10.1055/a-1909-0735