

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Evaluation eines neuen kolposkopischen
Bewertungssystems als Alternative zur
IFCPC-Klassifikation von RIO 2011
& der Einfluss von HPV-Infektionen auf
den kolposkopischen Befund**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sophie Lee Sievers
aus Westerland jetzt Sylt

promoviert am 01.02.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Pilch
2. Gutachter: Privatdozent Dr. Dr. med. Y. Garnier

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Thomas Einzmann.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die kolposkopischen Untersuchungen wurden von gynäkologischen Fachärzten in der Dysplasieeinheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Uniklinik Köln durchgeführt und kolpophotografisch und schriftlich dokumentiert. Den durchgeführten Untersuchungen habe ich zu Teilen beigewohnt und assistiert. Die erhobenen Untersuchungsergebnisse und zusätzliche Fallberichte wurden gemeinsam mit Dr. med. Thomas Einzmann besprochen, von mir in einer Tabelle zusammengefasst und anschließend selbstständig mittels Excel und SPSS ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.07.2022

Unterschrift: 

Danksagung

In Dankbarkeit für meine Familie und meine Freunde,
welche mich auf meinem Weg durch das Studium und der Erarbeitung
dieser Dissertation stets ermutigend wie liebevoll begleitet haben.

Darüber hinaus danke ich Herrn PD Dr. Henryk Pilch für die
Überlassung des Themas und die unterstützende Begleitung.

Ein besonderer Dank gilt zudem Dr. Thomas Einzmann,
der als Betreuer dieser Dissertation einen großen Anteil
an der Entstehung derselbigen trägt.

Für Gina, weil du stets mein
Fels in der Brandung bist.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Krebsvorsorgeuntersuchung bei Zervixkarzinom	11
2.2. Kolposkopische Nomenklatur	15
2.3. Zervixdysplasien und ihre Terminologien	18
2.4. Transformationszone	19
2.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1. Material	22
3.1.1. Patientinnenkollektiv	24
3.2. Methoden	27
3.2.1. Kolposkopische Untersuchung und Dokumentation	27
3.2.2. Berechnung von Flächen der Portio, Ektopie und Dysplasieherden	29
3.3. Zytologische und Histologische Untersuchungsmethodik und Nomenklatur	30
3.3.1. Zytologische Untersuchungsmethodik	30
3.3.2. Färbung nach Papanicolaou	30
3.3.3. Zytologische Nomenklatur	31
3.3.4. Histologische Untersuchungsmethodik	33
3.3.5. Histologische Nomenklatur	33
3.3.6. HPV-Diagnostik	36
3.4. Humane Papillomviren [HPV] und Dysplasien	37
3.4.1. Humane Papillomviren und ihre Rolle in der Dysplasie	37
3.5. Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen	39
3.5.1. Metaplasie und Träubchenepithel	39
3.5.2. Ovula nabothi und Drüsenausführungsgänge	39
3.5.3. Junktionslinie und Ekto-Endozervikaler Übergang	40

3.5.4.	Funktionelle Junktionslinie Typ 1 und Typ 2	41
3.5.5.	Funktionelle Junktionslinie Typ 3a und Typ 3b	41
3.5.6.	Ekto-Endozervikaler Übergang [EEÜZ]	41
3.5.7.	Grade der Essigfärbung E1, E2 und E3	42
3.5.8.	Schiller'sche Jodprobe (Jodfärbung)	42
3.6.	Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen – Atypische Merkmale	43
3.6.1.	Punktierung und Mosaik	43
3.6.2.	Niveauunterschiede	44
3.6.3.	Ridge Sign	45
3.6.4.	Inner border lesion	45
3.6.5.	Atypische Gefäße	46
4.	ERGEBNISSE	47
4.1.	Kolposkopiebefunde	47
4.1.1.	Vorkommen von Ektopie und Dysplasieherden	47
4.1.2.	Definition der Transformationszone / Junktionslinie	48
4.1.3.	Beurteilung der Transformationszone / Junktionslinie	51
4.1.4.	Verteilung der zytologischen Befunde und Korrelation zu den histologischen Befunden der CIN	58
4.1.5.	Verteilung der histologischen Befunde	59
4.1.6.	Essigreaktion und kolposkopische Merkmale	60
4.2.	Vorkommen und Verteilung der HPV-Infektionen	69
4.3.	Korrelation der atypischen Merkmale im Bezug zur HPV-Infektion	76
4.3.1.	Atypisches Merkmal: Essigreaktion	77
4.3.2.	Weitere atypische Merkmale: Punktierung, Mosaik, Niveauunterschiede, Ridge Sign	85
4.3.3.	Vorkommen von Satellitenherden	91
4.4.	Korrelation der HPV-Infektionsgruppen mit der kolposkopischen Einschätzung und der histologischen Sicherung mittels Biopsie	93
4.4.1.	Ausprägung der Ektopie und Dysplasie in Korrelation mit dem HPV-Infektionsstatus	101
4.4.2.	Korrelation der HPV-Infektionsgruppen mit der Histologie	106
4.5.	Vergleich zwischen der kolposkopischen Bewertung nach der Nomenklatur von RIO und dem Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]	110

5. DISKUSSION	113
5.1. Kolposkopische Bewertungssysteme im Vergleich	113
5.2. HPV-Infektionsstatus und die Relevanz für die Beurteilung der Kolposkopie	117
5.2.1. Vergleichbare Arbeiten zu HPV-Infektionen und atypischen Merkmalen	119
6. LITERATURVERZEICHNIS	121
7. ANHANG	125
7.1. Abbildungsverzeichnis	125
7.2. Tabellenverzeichnis	128

Abkürzungsverzeichnis

AGCPC	Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V.
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ECC	Endozervikale Kürettage
EEÜZ	Ekto-Endozervikaler Übergang
etc.	et cetera
HPV	Humane Papillomviren
HR-HPV	High risk-HPV (HPV mit einem hohen kanzerogenen Potenzial)
HSIL	High grade squamous intraepithelial Lesion
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
IMR-HPV	Intermediate risk-HPV
JL	Junktionslinie
kolp.	Kolposkopisch
KKK	Kölner Kolposkopie Konzept
LR-HPV	Low risk-HPV
LSIL	Low grade squamous intraepithelial Lesion
makros.	Makroskopisch
max.	maximal / maximale
oKFE-RL	organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
punct. max.	punctum maximum
punkt.	Punktierung
PZG	Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze
RKI	Robert-Koch-Institut
SCJ	Squamo-Columnare-Junction, auch Junktionslinie
TZ	Transformationszone
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZPG	Zylinder-Plattenepithel-Grenze

1. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist das Herausarbeiten einer erweiterten kolposkopischen Nomenklatur und Überprüfung der Anwendbarkeit und diagnostischen Aussagekraft dieses alternativen Bewertungssystems, welches im Verlauf als Kölner Kolposkopie Konzept [KKK] bezeichnet wird. Die Arbeit vergleicht die mittels der aktuellen kolposkopischen Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011) erhobenen kolposkopischen Befunde hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das Vorliegen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN] mit denen unter Anwendung des Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]. Ferner wird der Einfluss von Infektionen mit high risk-HPV auf die Entwicklung und Ausprägung kolposkopischer Merkmale untersucht. Es werden die folgenden Ergebnisse hervorgehoben:

Die Bewertung einer Kolposkopie als nicht beurteilbar bei Vorliegen einer Transformationszone Typ 3 sollte zur Verbesserung der Sensitivität der kolposkopischen Untersuchung verlassen werden. Eine Kolposkopie sollte immer als auswertbar gelten, sobald die Portio mit dem Spekulum ausreichend einzustellen und vollständig zu betrachten ist. Zur genaueren Abgrenzung der Gewebeareale an der Portio sollte die Verwendung der Begriff der Transformationszone dem Areal vorbehalten sein, welches sich in aktiver Transformation (= Metaplasie) befindet. Für den Übergang zwischen reifem- zu unreifem Plattenepithel bzw. von unreifem Plattenepithel zu Drüsenepithel sollten die Begriffe der originären- und funktionellen Junktionslinie, in Anlehnung an Hans Hinselmann, benutzt werden.

Die Ausprägung einer Ektopie und das Vorhandensein atypischer kolposkopischer Merkmale kann nur bei ausreichender Applikation der Essigsäurelösung beurteilt werden. Dafür empfiehlt sich die Einführung einer standardisierten Applikationsmethode mit festgelegter Applikationsart und -dauer.

Der Grad der Essigfärbung hat die größte diagnostische Relevanz für die Beurteilung einer Differentialkolposkopie. Es können dabei die beiden Qualitäten der maximalen Fläche und der maximalen Ausprägung der Essigreaktion getrennt beurteilt werden. Eine zusätzliche Jodfärbung ist für die Einteilung des CIN-Grades wenig hilfreich, erleichtert jedoch die Differenzierung zwischen einer Metaplasie und Dysplasie.

Die Einteilung atypisch kolposkopischer Merkmale in *minor*- und *major changes* sollte im Hinblick auf eine fehlende Korrelation zu dem jeweiligen Grad der CIN nur unter Kenntnis der eingeschränkten Aussagekraft im Bezug zur Ausprägung einer CIN angewendet werden.

Die Beurteilung einer kolposkopischen Dysplasiefläche sollte, wenn möglich, unter Kenntnis des HPV-Infektionsstatus der Patientin erfolgen, da der HPV-Infektionsstatus einen direkten Einfluss auf das Vorhandensein, die Ausprägung und kolposkopische Darstellung der Dysplasie hat. HPV-Infektionen lassen sich je nach nachweisbaren HPV-Genotypen in HPV-Infektionsgruppen mit unterschiedlichen dysplastischen Risikoprofilen unterteilen.

Die Häufigkeit und die Ausprägung atypisch kolposkopischer Merkmale ist abhängig vom HPV-Infektionsstatus und insbesondere vom Risikoprofil der vorliegenden HPV-Infektion. Insbesondere in den beiden Hochrisiko-Infektionsgruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* finden sich häufiger atypisch kolposkopische Merkmale, auch *major changes* nach RIO. Ferner findet sich in diesen Gruppen bei sichtbarer kolposkopischer Dysplasiefläche eine höhere Rate an bioptisch zu bestätigenden Dysplasien. Bei negativem HPV-Status ist eine vorangegangene transiente HPV-Infektion in Betracht zu ziehen und eine Dysplasie nicht gleichsam auszuschließen.

2. Einleitung

Das Zervixkarzinom zählt zu einer der häufigsten Tumorarten der Frau weltweit. In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 insgesamt 4341 Frauen neu an einem Zervixkarzinom [1]. Der in den letzten Jahren beobachtete Rückgang der Neuerkrankungen lässt sich nach aktuellem Kenntnisstand auf die Etablierung von strukturierten Vorsorgeuntersuchungen und Vorsorgerichtlinien zurückführen [2]. In Deutschland kam es im Jahre 2020 zu einer Neugestaltung der *Richtlinie zur organisierten Krebsfrüherkennung [oKFE-RL]* und somit des *Screeningprogramms zur Früherkennung von Zervixkarzinomen* [3]. Durch die Aktualisierung des *Krebsfrüherkennungsprogramms Zervixkarzinom* wurde die Kolposkopie in ihrer Wirksamkeit bestärkt, indem die Kolposkopie als differential-diagnostische Untersuchungsmethode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner möglichen Vorstufen, den Zervixdysplasien, erstmals verbindlich etabliert wurde. In Deutschland werden kolposkopische Befunde in der *Kolposkopischen Nomenklatur der Cervix uteri nach RIO 2011* kategorisiert, seit die Anwendung der neuen Nomenklatur ab 2011 durch die *Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. [AGCPC]* empfohlen wird [4].

In dieser Forschungsarbeit wird die aktuell gültige *Kolposkopischen Nomenklatur der Cervix uteri nach RIO 2011* in ihrer klinischen Anwendbarkeit und Aussagekraft mittels eines größeren Patientinnenkollektivs überprüft und mit einer alternativen kolposkopischen Nomenklatur verglichen. Durch die sich hierbei ergebenden statistischen Erkenntnisse sollen sich Empfehlungen für die Etablierung einer neuen, aktualisierten kolposkopischen Nomenklatur ableiten lassen, welche in der strukturierten Krebsvorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms in Zukunft zur Anwendung kommen könnten.

2.1. Krebsvorsorgeuntersuchung bei Zervixkarzinom

Beim Zervixkarzinom handelt es sich um einen malignen Tumor des Gebärmutterhalses. Je nach Ursprungsgewebe unterscheidet man ein Plattenepithelkarzinom (ca. 80 %) von dem selteneren Adenokarzinom (bis zu 20%) und den kleinzelligen Karzinomen [5]. Laut dem *Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD]* am *Robert Koch-Institut* wurden 4.341 Neuerkrankungen eines Zervixkarzinoms im Jahr 2017 registriert [1]. Das Zervixkarzinom bedingt einen prozentualen Anteil von 1,9% aller registrierten Krebsneuerkrankungen in Deutschland (2017) und ist somit innerhalb der gynäkologischen Tumore seltener als Tumore der Brustdrüse (29,5%), dem Gebärmutterkörper (4,7%) und den Eierstöcken (3,1%) [6]. Im weltweiten Vergleich liegt das Zervixkarzinom hingegen auf dem 4. Platz aller Krebserkrankungen der Frau [7]. Entsprechend zeigt die Mortalitätsrate starke regionale Unterschiede und ist in *low-* und *middle income countries* mit bis zu 30% am höchsten [8]. Nach Angaben der *International Agency for Research on Cancer [IARC]* entfallen im Jahr 2012 etwa 70% der weltweiten Fälle auf weniger entwickelte Länder [9].

Durch Einführung von Screening-Programmen, Präventionsmaßnahmen und Therapieleitlinien konnte die Mortalität in Industrienationen indessen drastisch gesenkt werden [2, 10].

In Deutschland kam es 1971 zur Einführung des ersten gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms, das zunächst einen jährlichen zytologischen Abstrich für Frauen über 30 Jahre vorsah [11]. Dadurch sollte ein frühzeitiges Erkennen von Zervixkarzinomvorstufen, den Zervixdysplasien, ermöglicht werden. In den folgenden Jahren nach der Etablierung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung konnte eine Reduktion der Mortalität um durchschnittlich 65% beobachtet werden [12]. Ebenso sanken die Inzidenzraten des Zervixkarzinoms in den 1970er Jahren zunächst deutlich von circa 40/100.000 auf 11/100.000 Frauen, um dann in den letzten 20 Jahren auf einem weitestgehend stabilen Niveau zu sistieren [13]. Während sich die Neuerkrankungsraten fortgeschrittener Zervixkarzinome (ab Stadium II) nachweislich positiv entwickelten, konnten die Raten für Mortalität und Morbidität des Zervixkarzinoms in den letzten 20 Jahren nur in geringem Maße gesenkt werden [14]. Im Jahre 2016 verstarben laut *Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD]* 1.562 Frauen in Deutschland in Folge eines Zervixkarzinoms [1]. Bei Betrachtung der absoluten Fallzahlen, bezogen auf die Mortalität, lassen sich zwei Altersgipfel erkennen (s. Abbildung 1). Davon liegt der Erste im Alter zwischen 55-64 Jahren, gefolgt von einem Anstieg der Mortalität bei Patientinnen über 75 Jahren. Die Zahlen sind seit mehreren Jahren, trotz technischen Fortschritts und zunehmender Einflussnahme auf Risikofaktoren wie eine HPV-Infektion, auf nahezu gleichbleibendem Niveau. Das spiegelt sich in der altersstandardisierten Mortalität (Weltstandard nach Segi) von 1,8-1,9 zwischen den Jahren 2006 – 2016 wieder [1].

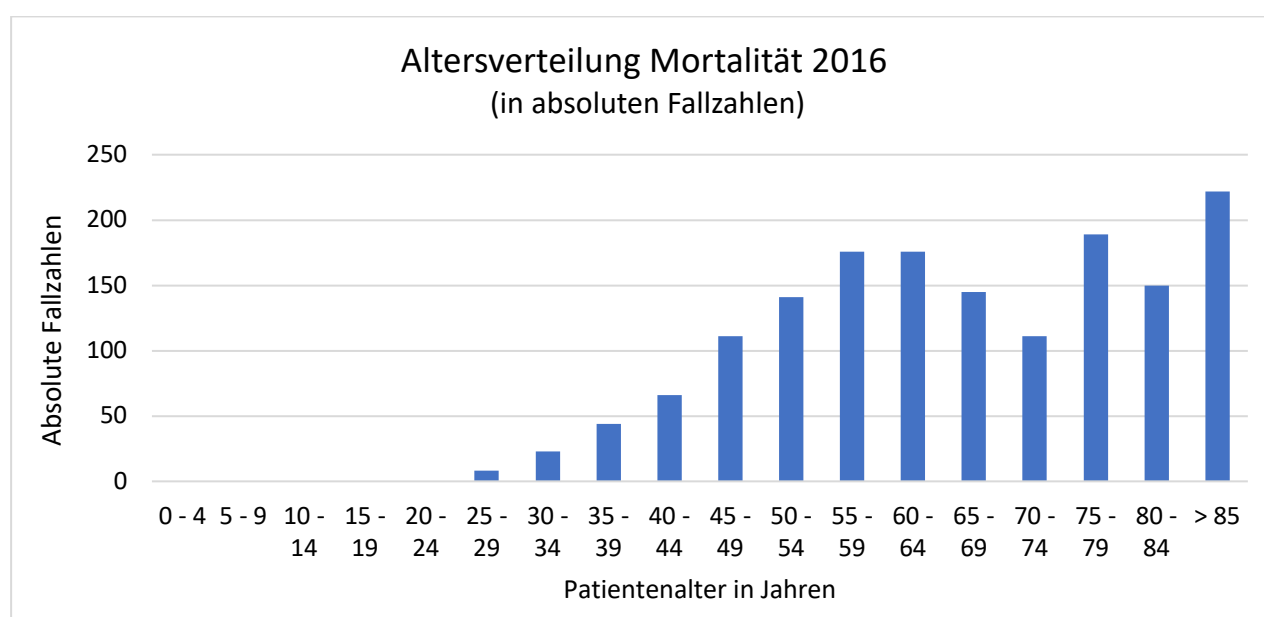


Abbildung 1: Altersverteilung Mortalität im Jahr 2016; erstellt nach Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD] vom Robert Koch Institut [RKI], 2020 [1]

Auf diese stagnierende Entwicklung reagierte das Bundesgesundheitsministerium 2018 mit der „*Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen*“ [15]. Mit Inkrafttreten der neuen *Richtlinie zur organisierten Krebsfrüherkennung [oKFE-RL]* am 1. Januar 2020 soll die Krebsvorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms in seiner Struktur und Wirksamkeit verbessert und somit eine erneute Senkung der Inzidenz und Mortalität erreicht werden.

Ziel ist es, Zervixdysplasien und Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für dysplastische Zervixveränderungen durch frühzeitigeren Einsatz von kolposkopischen Abklärungsuntersuchungen und Durchführung von gezielten HPV-Testungen rechtzeitig zu erkennen und der Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms vorzubeugen. Zu den wesentlichen Neuerungen im Zuge der *oKFE-Richtlinie* gehören die persönliche Einladung anspruchsberechtigter Frauen durch die Krankenkasse im Abstand von 5 Jahren. Erstmals besteht der Anspruch von Frauen bereits ab dem Alter von 20 Jahren. Zum jetzigen Zeitpunkt erfolgt eine Einladung bis zum Alter von 65 Jahren. Der Anspruch auf die Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms besteht jedoch auch über das 65. Lebensjahr hinaus. Des Weiteren erfolgte eine Neuregelung der Untersuchungsabfolge im Primärscreening, sodass je nach Alter der Patientin nun folgender Algorithmus gilt:

- Im Alter zwischen 20 und 34 Jahren jährliches zytologiebasiertes Zervixkarzinomscreening, inklusive gezielter Anamnese zum HPV-Impfstatus. Bei auffälligem Befund erfolgt eine Abklärungsdiagnostik in Form einer unverzüglichen Differentialkolposkopie bei Pap-Befunden der Gruppe IV und V. Bei positivem HPV-Screening auf high risk HPV-Viren oder zytologischen Pap-Befunden der Gruppe III-p, III-g und IIID2 sollte eine Abklärungskolposkopie innerhalb von 3 Monaten erfolgen.
- Ab dem Alter von 35 Jahren besteht alle 3 Jahre Anspruch auf ein kombiniertes Zervixkarzinom-Screening, bestehend aus zytologischer Untersuchung und HPV-Test. Die Abklärungsdiagnostik bei auffälligem Befund richtet sich hier ebenfalls nach der Gruppe des zytologischen Befundes und zusätzlich dem Ergebnis der HPV-Testung.

Das weitere Vorgehen nach erfolgter Abklärungskolposkopie orientiert sich an dem kolposkopischen Befund, den vorhandenen Vorbefunden und den Ergebnissen der histologischen Untersuchung, sofern diese durchgeführt wurde.

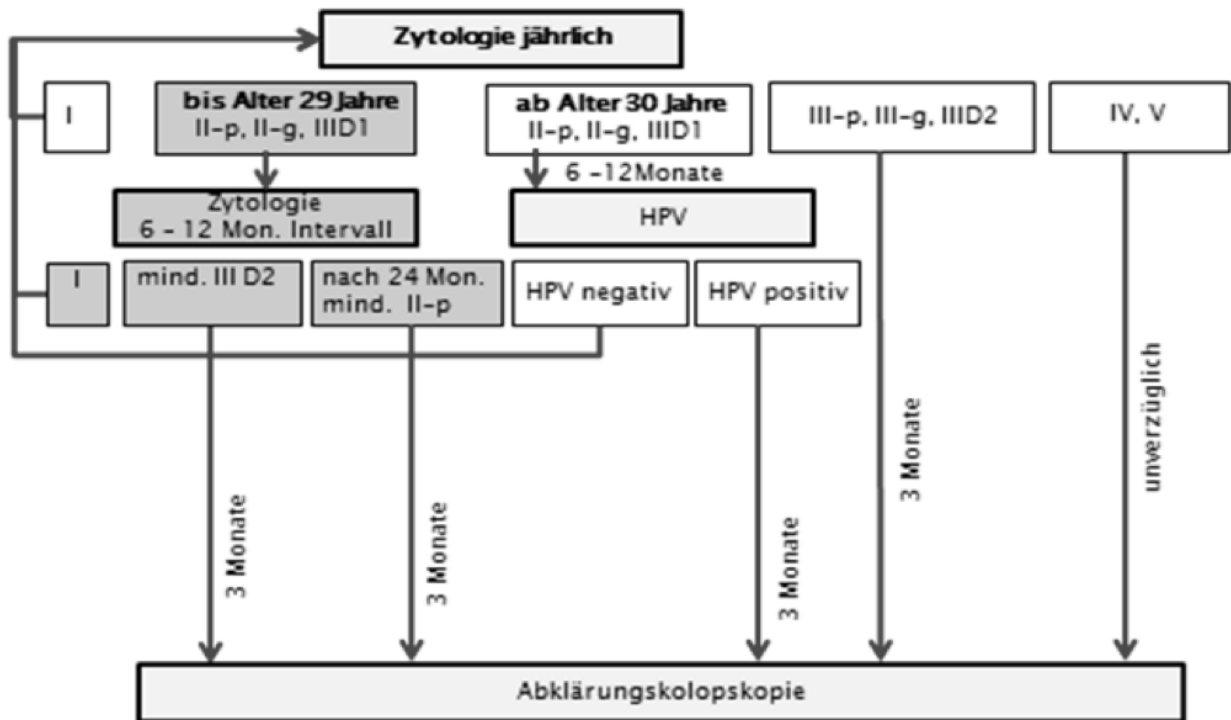


Abbildung 2: Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening für Frauen im Alter von 20-34 Jahren – Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] – Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen [16]

Kombiniertes Screening (HPV+ Zytologie) für Frauen ab dem Alter von 35 Jahren

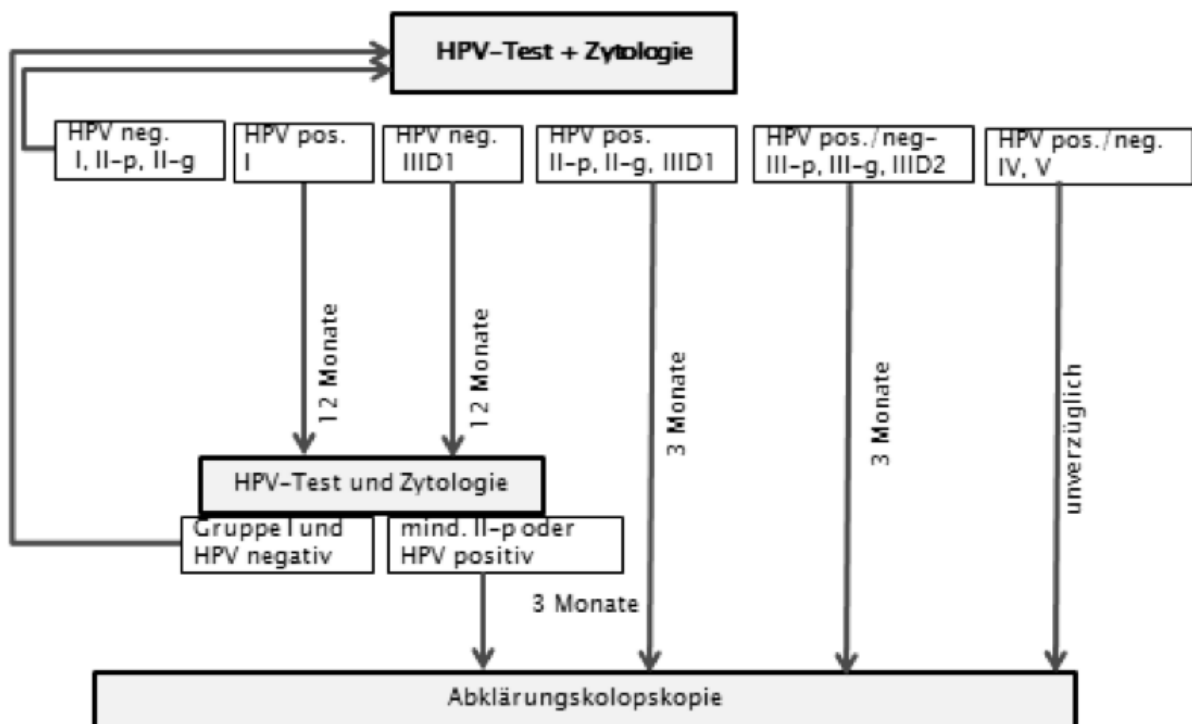


Abbildung 3: Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Screening für Frauen über 35 Jahren - Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] – Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen [16]

2.2. Kolposkopische Nomenklatur

Seit der Erfindung des Ur-Kolposkops durch Hans Hinselmann um das Jahr 1924 herum nimmt die Kolposkopie im Rahmen der Krebsfrüherkennung von Zervixkarzinomen einen festen Stellenwert ein. Die dabei zur Anwendung kommende Nomenklatur zur Bewertung kolposkopischer Befunde unterliegt hingegen anhaltenden Diskussionen und hat seither viele Veränderungen erfahren. Die aktuell gültige Nomenklatur wurde im Rahmen der 14. Jahrestagung der *IFCPC* 2011 in Rio de Janeiro, Brasilien, verabschiedet und von Jacob Bornstein et al. im Juli 2012 unter dem Titel „*2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*“ in englischer Sprache veröffentlicht [17]. Die *AGCPC* empfiehlt seitdem die Verwendung der ins Deutsche übersetzten, aktualisierten Nomenklatur für den klinischen Gebrauch [4]. Die zuvor gültige *Kolposkopische Nomenklatur Barcelona 2002* wurde somit abgelöst. Seit Einführung der Nomenklatur durch die *IFCPC* im Jahre 2011 kam es zu keiner weiteren Aktualisierung durch die entsprechenden Fachgesellschaften, sodass die folgende *Kolposkopischen Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011)* das aktuelle Klassifikationssystem darstellt.

In Deutschland sind die mit der Zervixkarzinom-Früherkennung beschäftigten Gynäkologen und Ärzte anderer Fachdisziplinen in der *Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. [AGCPC]* der *Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [DGGG]* vertreten. International übernimmt die *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy [IFCPC]* seit 1972 die Aufgabe als zentrale Organisation für die Gestaltung der Forschung und Terminologie der zervikalen Pathologien und der Kolposkopie [18].

Durch die Aktualisierung der kolposkopischen Nomenklatur auf die gültige *Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri nach RIO 2011* sollte insbesondere die Einordnung der abnormen kolposkopischen Befunde in Grad 1 (*minor change*) und Grad 2 (*major change*) erleichtert werden und „eine evidenzbasierte und für die Praxis relevante Terminologie mit entsprechenden Implikationen für das Management und insbesondere die Therapie kolposkopisch diagnostizierter Veränderungen [...]“ geschaffen werden [4].

Zusätzlich zu der Lokalisation der Läsion, innerhalb oder außerhalb des Transformationszone, wird erstmals in der kolposkopischen Nomenklatur die Ausdehnung der Läsion in die Beurteilung des Schweregrades einbezogen. Dabei kann die Größe der Läsion wahlweise in Anzahl der betroffenen Quadranten oder in prozentualer Ausbreitung in Bezug auf die Portiooberfläche angegeben werden.

Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011)		
Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> - adäquat/inadäquat: Begründung: z. B.: Entzündung, Blutung, Narben - Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig/teilweise/nicht einsehbar - Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		<ul style="list-style-type: none"> Originäres Plattenepithel - reif - atroph Zylinderepithel - Ektopie Metaplastisches Plattenepithel - Ovula Nabothi - Drüsenausführungsgänge Deziduose in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	<ul style="list-style-type: none"> Lokalisation der Läsion: - innerhalb oder außerhalb der TZ Größe der Läsion: - Anzahl der betroffenen Quadranten - Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> - zartes essigweißes Epithel - zartes Mosaik, zarte Punktierung
	Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> - intensiv essigweißes Epithel - grobes Mosaik, grobe Punktierung - prominente Drüsenausführungsgänge - scharfe Grenzen - „inner border sign“, „ridge sign“ - rasche Essigsäurewirkung
	nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> - Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) - Erosion - Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion		<ul style="list-style-type: none"> - Atypische Gefäße - Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor
Verschiedene Befunde		<ul style="list-style-type: none"> - kongenitale Transformationszone (KTZ), kongenitale Anomalie - Kondylome (Papillome) - Endometriose - Polypen (ektozervikal, endozervikal) - Entzündung - Stenose - postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

Abbildung 4: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011) - Quelle: Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. [19]

Die Gruppe abnormer Befunde wurde im Zuge der Aktualisierung um die Begriffe der *Inner border lesion* und des *Ridge Sign* ergänzt, welche den abnormen Befunden *Grad 2 (major changes)*, zugerechnet werden und somit Hinweis auf einen höhergradigen dysplastischen Befund geben sollen. Atypische Gefäße hingegen zählen in der *Nomenklatur nach RIO* nicht mehr zu den *major changes*, sondern werden den Befunden der Kategorie *Verdacht auf Invasion* zugeordnet. Eine Erosion der Oberfläche der Zervix gilt hingegen seit Anwendung der *Kolposkopische Nomenklatur nach RIO 2011* nicht länger als suspekt auf Invasion, sondern wird neben der *Schiller'schen Jobprobe* den unspezifischen Befunden zugewiesen. Dies gilt ebenso für die *Leukoplakie* und die (*Hyper-*)*keratose*, da nach Aussage der *IFCPC* keine einheitliche Datenlage zur genaueren Beurteilung der *Leukoplakie* und (*Hyper-*)*keratose* vorliegt. [4]

Beibehalten wurde die Einteilung der Transformationszone in die Transformationszone Typ 1, -2 und -3, bezogen auf die Sichtbarkeit der *Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze* [PZG]. Die vollständig einstellbare Portio und eine einsehbare Transformationszone beziehungsweise PZG werden als TZ 1 bezeichnet, die zu Teilen einsehbare Transformationszone entspricht einer TZ 2, sofern sich die *Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze* [PZG] durch Hilfsmittel, wie etwa ein Wattestäbchen darstellen lässt. Ist die Transformationszone nicht vollständig darstellbar, liegt eine Transformationszone Typ 3 vor und die Kolposkopie ist nach Maßgaben der *IFCPC* nicht adäquat beurteilbar [4].

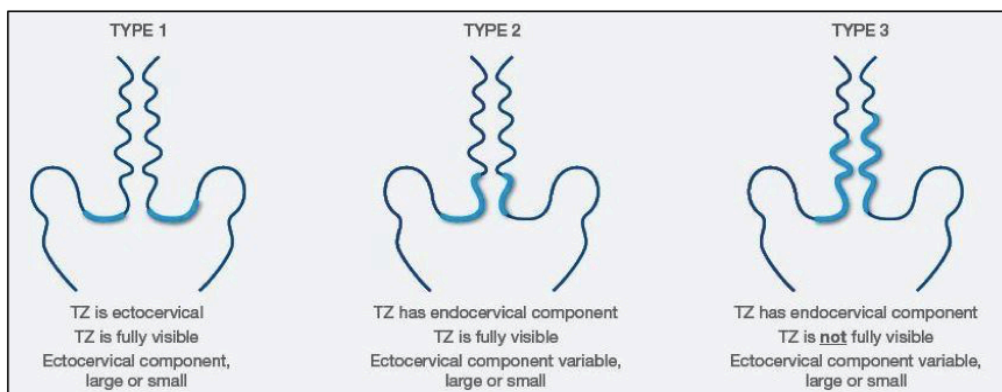


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Typen der Transformationszone
Quelle: The Royal College of Pathologists of Australasia [20]

2.3. Zervixdysplasien und ihre Terminologien

Unter dem Begriff *Dysplasie* werden pathologische Veränderungen eines Gewebes zusammengefasst, welche mit zellulären Atypien einhergehen. Bei den Zervixdysplasien handelt es sich um Veränderungen im Bereich der oberflächlichen Zellschichten der Zervix, zumeist des Plattenepithels der Portiooberfläche. Dabei kommt es zu Abweichungen der schichtförmigen Differenzierung des Epithels. Je nach Ausprägung der zellulären Veränderung werden die Zervixdysplasien in leicht, mäßig und schwer unterteilt. Zervixdysplasien gelten als präkanzeröse Veränderungen, welche bei Progress zu einem invasiven Zervixkarzinom führen können [21]. Als Hauptursache der Entwicklung von Zervixdysplasien zählt heutzutage die Infektionen mit Humanen Papillomviren [HPV] vom Hochrisiko-Typ [22].

Äquivalent zu den Begrifflichkeit der Dysplasie wird im klinischen Sprachgebrauch oftmals die Terminologie der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie*, kurz *CIN*, verwendet. Das Klassifikationssystem der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie* wurde 1968 in den Vereinigten Staaten entwickelt, um die unterschiedlichen Ausprägungen der zervikalen Histologie zu differenzieren. Die *CIN-Klassifikation* unterteilt die zelluläre Dysplasie in *CIN I* (leicht), *CIN II* (mäßig), *CIN III* (schwer oder *Carcinoma in situ [CIS]*). Obgleich als rein histologisches Bewertungssystem gedacht, wird es heutzutage häufig zur deskriptiv-diagnostischen Klassifikation genutzt. Gleiches gilt für die Einteilung präkanzeröser zervikaler Atypien in *low grade- [LSIL]* und *high grade squamous intraepithelial lesions [HSIL]*, welche im Zuge der Aktualisierung der histologischen *WHO-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Genitaltraktes* zur Beschreibung zervikaler Dysplasien eingeführt wurden [23]. Die Terminologie der *squamous intraepithelial lesion [SIL]* ist derweilen aus dem *Bethesda-System* entnommen, einem zur Beurteilung von zytologischen Befunden eingeführten Systems, welches insbesondere international Anwendung findet. Durch die Zusammenfassung der *CIN II- und CIN III-Befunde* in der Kategorie der *high grade squamous intraepithelial lesions [HSIL]* sollte auf die mitunter schwere Differenzierung der beiden Befundklassen reagiert werden, um diese zu erleichtern [23].

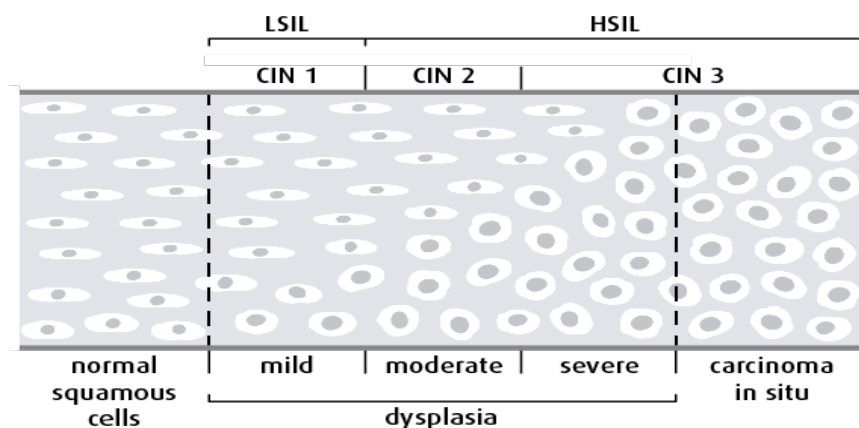


Abbildung 6: Darstellung der Zervixdysplasie und ihrer Terminologien – Quelle: Canadian Cancer Society [25]

2.4. Transformationszone

Der Begriff der *Transformationszone* beschreibt definitionsgemäß den Übergang zweier Epithelgewebe ineinander. An der *Zervix uteri* wird die Terminologie der *Transformationszone* zur Beschreibung der Zone der *Portio vaginalis cervicis* verwendet, in der eine Metaplasie von Zylinderepithel zu Plattenepithel stattfindet und das Drüsenepithel zunehmend von Plattenepithel überwachsen wird. Synonym zur *Transformationszone* wird auch der ältere Begriff der *Umwandlungszone* verwendet, welcher bereits von Hans Hinselmann definiert wurde. Hinselmann beschrieb die *Umwandlungszone* 1927 wie folgt: „Zwischen den nicht oder noch nicht umgewandelten Abschnitten der ektopischen Zylinderepithelzellschleimhaut und die originäre Portioschleimhaut schiebt sich also der marginale umgewandelte Bezirk ein, der von jetzt ab als *Umwandlungszone* bezeichnet werden soll“ [24].

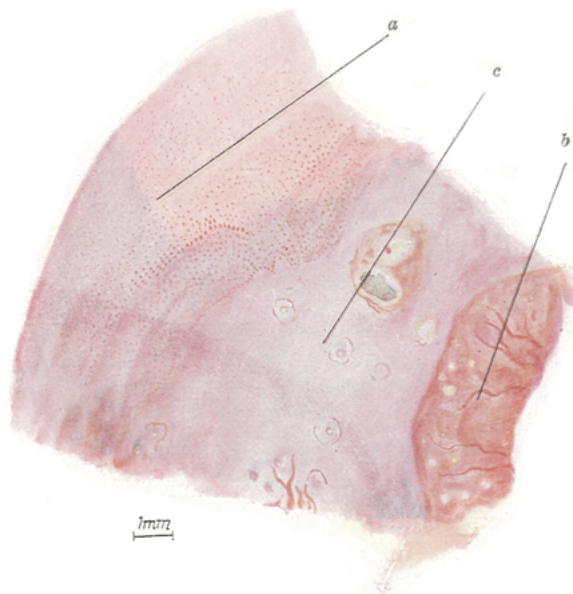


Abbildung 7: Darstellung der drei Zonen der Portio vaginalis cervicis –
a: originäre Portioschleimhaut (Plattenepithel), b: Zylinderepithel, c: Umwandlungszone –
Quelle: Der Begriff der Umwandlungszone der Portio; H. Hinselmann; 1927 [24]

Nach Definition der *International Agency for Research on Cancer [IARC]* liegt die Transformationszone am Übergang zwischen reifem oder metaplastischem Plattenepithel zu endozervikalem Drüsenepithel. Die originäre *Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze [PZG]* liegt am Übergang zwischen dem reifen Plattenepithel außen und dem endozervikalen Zylinderepithel innen. Die *PZG* verschiebt sich während des Lebenszyklus der Frau stetig. Vorpubertär liegt der Übergang von Platten- zu Zylinderepithel meist innerhalb des Zervikalkanals, um sich im reproduktiven Alter nach außen auf die Ektozervix zu verlagern, sodass das Zylinderepithel auf der Ektozervix sichtbar wird. Die Eversion des ursprünglich endozervikalen Zylinderepithels wird als Ektopie bezeichnet. Mit Eintritt der Menopause zieht sich das Zylinderepithel oftmals zurück in den Zervikalkanal und ist von vaginal nicht mehr sichtbar (s. *Abbildung 8*).

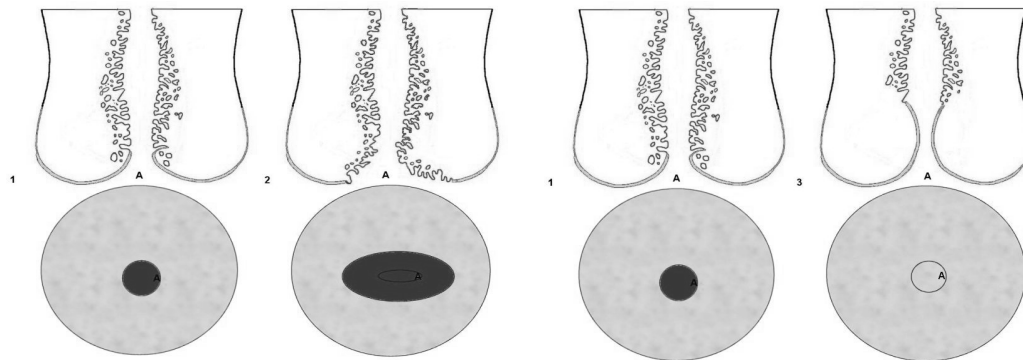


Abbildung 8: Verlauf der Transformationszone je nach Lebensalter (1) präpubertär (2) in der Geschlechtsreife mit Ektopie (3) abnehmende Ektopie zur Menopause (4) Senilität – Quelle: International Agency on Research for Cancer [IARC] [1]

In der *Klassifikation nach RIO 2011 der IFPC* wird die Transformationszone entsprechend der Lage und Beurteilbarkeit der *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* in 3 Typen eingeteilt [25]. Die Beurteilung sollte stets nach Applikation der Essigsäure erfolgen. Kolposkopisch stellt sich die *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* nach Anwendung von Essigsäure überwiegend als eine relativ scharf begrenzte Linie zwischen Plattenepithel, welches sich in Essigfärbung weißlich verfärbt, und dem Zylinderepithel dar, welches sich in der Essigfärbung nur leicht- bis gar nicht verfärbt und sich meist durch eine unruhigere Oberfläche mit zum Teil sichtbarem *Träubchenepithel* auszeichnet.

Eine sich zirkulär vollständig darstellende *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* ist nach *IFPC* die *Transformationszone Typ 1 [TZ 1]*. Lässt sich die *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* zirkulär nicht vollständig darstellen, weil sie zu einem Teil in den Zervikalkanal einzieht, aber sich unter zu Hilfenahme eines Instrumentes vollständig darstellen lässt, wird von einer *Transformationszone Typ 2 [TZ 2]* gesprochen. Ist die *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* auch unter Anwendung eines Hilfsmittels nicht vollständig einsehbar definiert dies eine *Transformationszone Typ 3 [TZ 3]*. Eine *Transformationszone Typ 3 [TZ 3]* beschränkt die Aussagefähigkeit der Kolposkopie nach *IFPC* in der Form, dass eine kolposkopische Beurteilbarkeit nur noch eingeschränkt bis gar nicht möglich ist [25]. Missverständlicherweise wird die Transformationszone in einigen Lehrmedien mit der *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* gleichgesetzt, beziehungsweise nicht klar von jener abgegrenzt (vgl. [26]). Leider ist das auch in der häufig zur Anwendung kommenden Einteilung der *IFPC* der Fall, sodass zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit die Einführung einer neuen Einteilung der *Transformationszone* beziehungsweise *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze* vorgestellt wird (vgl. Kapitel 4.1.2).

2.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist das Schaffen einer wissenschaftlichen Grundlage für die Etablierung eines neuen kolposkopischen Bewertungssystems. Hierzu werden die Häufigkeit und Ausprägung kolposkopischer Untersuchungsbefunde in ihrem Auftreten innerhalb einzelner Schweregrade der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* untersucht, um die Korrelation zwischen sich kolposkopisch darstellenden Befunden mit der Ausprägung der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* zu überprüfen. Während die Sensitivität der Kolposkopie insbesondere mit Zunahme des CIN-Grades auf Werte bis zu 96% ansteigt, zeigt sich bei geringeren CIN-Graden und Normalbefunden eine niedrigere Sensitivität [19]. Wie in „Die aktuellen Empfehlungen der AGCPC zur Kolposkopie 2015“ erwähnt, verbessert sich der positiv prädiktive Wert der Kolposkopie nicht nur mit zunehmendem Schweregrad der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]*, sondern auch mit der Erweiterung des kolposkopischen Untersuchungsbefunds um möglichst viele Informationen und die korrekte Einschätzung dieser in Bezug auf die Dysplasie [19].

Daraus ergeben sich folgende Arbeitshypothesen, welche im Folgenden betrachtet werden.

1. Sind einzelne kolposkopisch erhobene Untersuchungsbefunde (gemäß *minor-* und *major changes*) in Ihrem Auftreten zu dem jeweiligen bioptisch gesicherten Grad des histologischen Befundes einer *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* zu korrelieren?
2. Lässt sich die Gewichtung der in der *Nomenklatur nach RIO* angewandten Unterteilung in sogenannte *minor changes* und *major changes* mit der, sich aus der Gesamtheit der erhobenen Befunde ergebenden, Diagnose anhand der vorliegenden Stichprobe bestätigen? Wenn nicht, in wie vielen Fällen korreliert das Auftreten kolposkopisch sichtbarer *major changes* nicht mit der abschließenden Einschätzung des Schweregrades der Dysplasie?
3. Inwiefern kann die HPV-Testung und HPV-Genotypisierung Einfluss auf die kolposkopische Beurteilung nehmen? Korreliert die Infektion mit einem bestimmten HPV-Genotypus bzw. einer HPV-Infektionsgruppe mit der Häufigkeit und Ausprägung kolposkopischer Merkmale?

3. Material und Methoden

3.1. Material

Die für diese Arbeit verwendeten kolposkopischen Untersuchungen sind in der zertifizierten Dysplasie-Einheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Köln durchgeführt worden. Die im Rahmen der Dysplasie-Einheit der Uniklinik Köln [UKK] erhobenen kolposkopischen Untersuchungsbefunde werden standardgemäß sowohl schriftlich als auch in digitalem Bild- und Videoformat festgehalten. Zur statistischen Datenerhebung wird die Kolposkopie mit dem qualitativ besten Bild- und Videomaterial ausgewählt und auf einem großen Bildschirm aufgerufen. Die digital archivierte Bilder der kolposkopischen Untersuchungen [Kolpophotographien] werden reevaluiert und der sich darstellende kolposkopische Befund wird in einer Excel-Tabelle zusammengefasst, welche sowohl Elemente der *Nomenklatur nach RIO* als auch zusätzliche Kriterien beinhaltet. Die erweiterten Kriterien wurden im Rahmen dieser Dissertation ausgearbeitet und setzen sich zusammen aus erweiterten Merkmalen der sich kolposkopisch darstellenden zervikalen Dysplasie, interner klinischer Erfahrung und in der Dysplasiesprechstunde der Uniklinik Köln [UKK] erhobenen Zusatzdokumentationen. Die herausgearbeitete alternative Nomenklatur wird unter dem vorläufigen Arbeitstitel *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* vorgestellt.

Folgende Kriterien wurden in die Beurteilung aufgenommen:

- Junctionslinie [JL] - originär und funktionell, ehemals Transformationszone [TZ]
- Durchmesser der gesamten Portio
- Fläche und Form der Ektopie
- Art der Metaplasie: reif/unreif/gemischt
- Auftreten von Ovula Nabothi
- Auftreten (prominenter) Drüsenausführungsgänge
- Anzahl der Dysplasieherde
- Form der schwersten Läsion¹
- Abmessung d. schwersten Läsion¹ – in cm und prozentualen Anteil der Portio
- Lokalisation d. schwersten Läsion¹ in Bezug auf Portio-Drittel
- Lokalisation d. schwersten Läsion¹ im Bezug zur JL
- Satellitenherde: Anzahl und Lage in Bezug auf Portio-Drittel
- Essigfärbung in der größten Flächenausprägung [E1-E3]
- Essigfärbung in maximaler Ausprägung [E1-E3]
- Punktierung: fein/grob
- Mosaik: fein/grob
- Niveauunterschiede: kolposkopisch (fein/grob) und makroskopisch (grob-papillär)
- Ridge Sign: Einkerbung / leicht / mittel / ausgeprägt
- Grad der Essigfärbung des Ridge Sign [E1-E3]
- Jodprobe: Alkohol-basiert oder Wasser-basiert [Lugol'sche Lösung]
- Atypische Gefäße
- Vulnerabilität der Portio-Oberfläche
- Blutung nach zytologischem Abstrich
- Beurteilbarkeit des Ekto-Endozervikalen Überganges [EEÜZ]

- Epithelart im Ekto-Endozervikalen Übergang [EEÜZ]
- Ergebnis der Essig- und Schiller'schen Jodprobe im EEÜZ
- Vorliegen einer Metaplasie/Dysplasie im EEÜZ
- Kolposkopische Befundeinschätzung: kolposkopisch sicher/kolposkopisch unsicher
- Befundung in *Nomenklatur nach RIO 2011*
- Befundung in *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]*

¹ entweder nach Größe oder Grad der Essigfärbung. Eine flächenmäßig kleinere Läsion mit wesentlich höherem Grad an Essigfärbung kann als die schwerste Läsion eingestuft werden.

Der vollständigen Sichtung der dokumentierten Kolposkopie schließt sich die konsekutive Befundung mittels der oben genannten Kriterien an. Dabei wird jeweils eine Befundung nach der *Nomenklatur nach RIO 2011* und eine Beurteilung nach dem *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* vorgenommen. Es wird hierbei darauf geachtet, dass sämtliche mit der Beurteilung und Befundung Betrauten keine Kenntnis von Ergebnissen der originären Kolposkopie, Vor- und Überweisungsbefunden oder dem zytologischen- und histologischen Endbefund haben. Die Beurteilung erfolgt ausschließlich anhand des vorliegenden kolposkopischen Bild- und Videomaterials. Erst nach erfolgter Beurteilung der Kolpophotographie wird der Fall geöffnet und die zytologischen, virologischen und histologischen Befunde aus ORBIS entnommen und in der Excel-Tabelle zusammengetragen.

Histologische Untersuchungsbefunde durchgeführter Probeexzisionen und histo-pathologische Befunde der Konisationspräparate werden statistisch aufgenommen, wenn diese nicht länger als drei Monate nach der ausgewählten kolposkopischen Untersuchung erfolgt sind. Zur genaueren Methodik der zytologischen, histologischen und pathologischen Untersuchung und entsprechender Nomenklaturen sei an dieser Stelle auf die jeweiligen Kapitel unter *IV. Zytologische und Histologische Untersuchungsmethodik* verwiesen. Sämtliche Daten sind in der erstellten Excel-Tabelle zusammengefasst und mittels Excel und SPSS statistisch aufbereitet und ausgewertet. Die Ergebnisse werden in dieser Forschungsarbeit vorgestellt.

3.1.1. Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv setzt sich aus Patientinnen zusammen, die zwischen Oktober 2016 und November 2019 in der Dysplasie-Einheit der Uniklinik Köln [UKK] vorstellig wurden. Der im Exposé festgehaltene Zielwert von 600 Patientinnen konnte, bei sich aus dem Zeitpunkt der Einreichung des Ethikantrages ergebenden Gründen, nicht gehalten werden. Insgesamt werden nach Genehmigung des Antrages durch die Ethikkommission der Uniklinik Köln 371 Patientinnen in die retrospektive Auswertung aufgenommen.

Die persönlichen Daten der Patientinnen werden für die statistische Auswertung pseudonymisiert, indem der Name der Patientin durch eine zufällig zugeteilte Nummer ersetzt wird. Die Geburtsdaten sind durch Umrechnung in das jeweilige Alter der Patientin in Jahre ebenfalls unkenntlich gemacht, sodass lediglich eine Aussage über die Altersverteilung der Patientinnen möglich bleibt. Die Altersverteilung der untersuchten Patientinnen liegt zwischen 19 und 89 Jahren. Der Großteil der Patientinnen stellt sich nach auffälligem zytologischem Abstrich durch Überweisung eines niedergelassenen Gynäkologen in der Dysplasiesprechstunde vor. Einige Patientinnen besuchen die Sprechstunde im Rahmen von Kontrolluntersuchungen nach Vorbehandlung innerhalb der Dysplasie-Einheit. Die Auswahl der Patientinnen erfolgt konsequent nach Qualität und Vollständigkeit der Bild- und Untersuchungsbefunde. Für eine Aufnahme in die Statistik ist das Vorhandensein von zytologischem Abstrich *in domo* Voraussetzung. Die vorliegenden Bild- und Videodateien müssen mindestens eine ausreichende Qualität (= Note 3)² aufweisen.

² Auf einer Schulnoten-Skala von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend) vergeben durch das begutachtende Team.

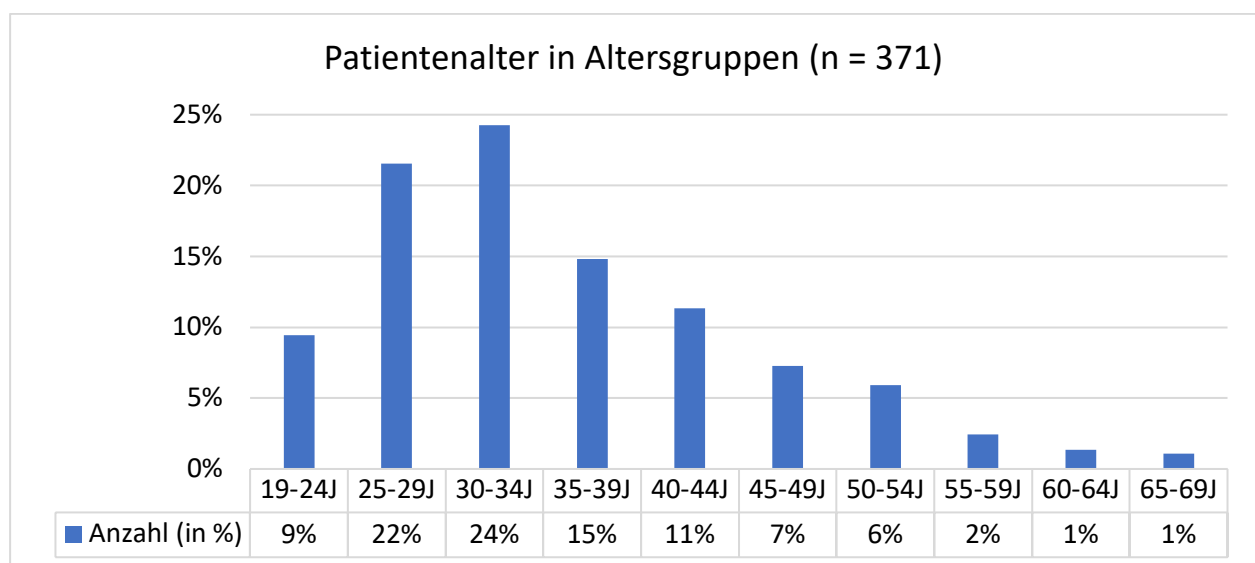


Abbildung 9: Altersverteilung der Patientinnen in Altersgruppen (n = 371)

Im Exposé wurde eine Verteilung von je 150 Patientinnen pro zytologischer Befundklassifizierung nach Papanicolaou von Pap I, II-a und II-p, Pap IIID1, Pap IIID2 und Pap IV-a gewünscht, bezogen auf den Zielwert von 600 Patientinnen. Als mögliche Problematik wurde die Annahme eingestuft, dass Patientinnen, die nicht über einen rezidivierend, höhergradigen Befund von mindestens Pap IIID1 verfügen, die Dysplasie-Einheit einer Universitäts-Frauenklinik nicht aufsuchen würden. Die Annahme, dass nicht ausreichend Patientinnen mit niedergradigen Pap-Befunden im Patientinnenkollektiv enthalten sein könnten, bestätigte sich im Verlauf der Datenerhebung nicht. Vielmehr ist die Gruppe der Patientinnen mit einem Befund eines Pap IIID1 zum Endzeitpunkt der Datenerhebung geringfügig unterrepräsentiert (s. *Tabelle 1, Tabelle 2 und Abbildung 10*).

Tabelle 1: Übersichtstabelle der zytologischen Befunde - ektozervikal (n = 371)

Zytologie: Ektozervikal	Anzahl
I/II-a	101
II-p	14
IIID1	63
IIID2	85
IV-ap	91
Sonstige	17
Gesamt	371
I, II-a, II-p, IIID1, IIID2, IV-ap	354

Tabelle 2: Übersichtstabelle der zytologischen Befunde - endozervikal (n = 371)

Zytologie: Endozervikal	Anzahl
I/II-a	67
II-p	14
IIID1	38
IIID2	87
Iva-p	123
Sonstige	42
Gesamt	371
I, II-a, II-p, IIID1, IIID2, Iva-p	329

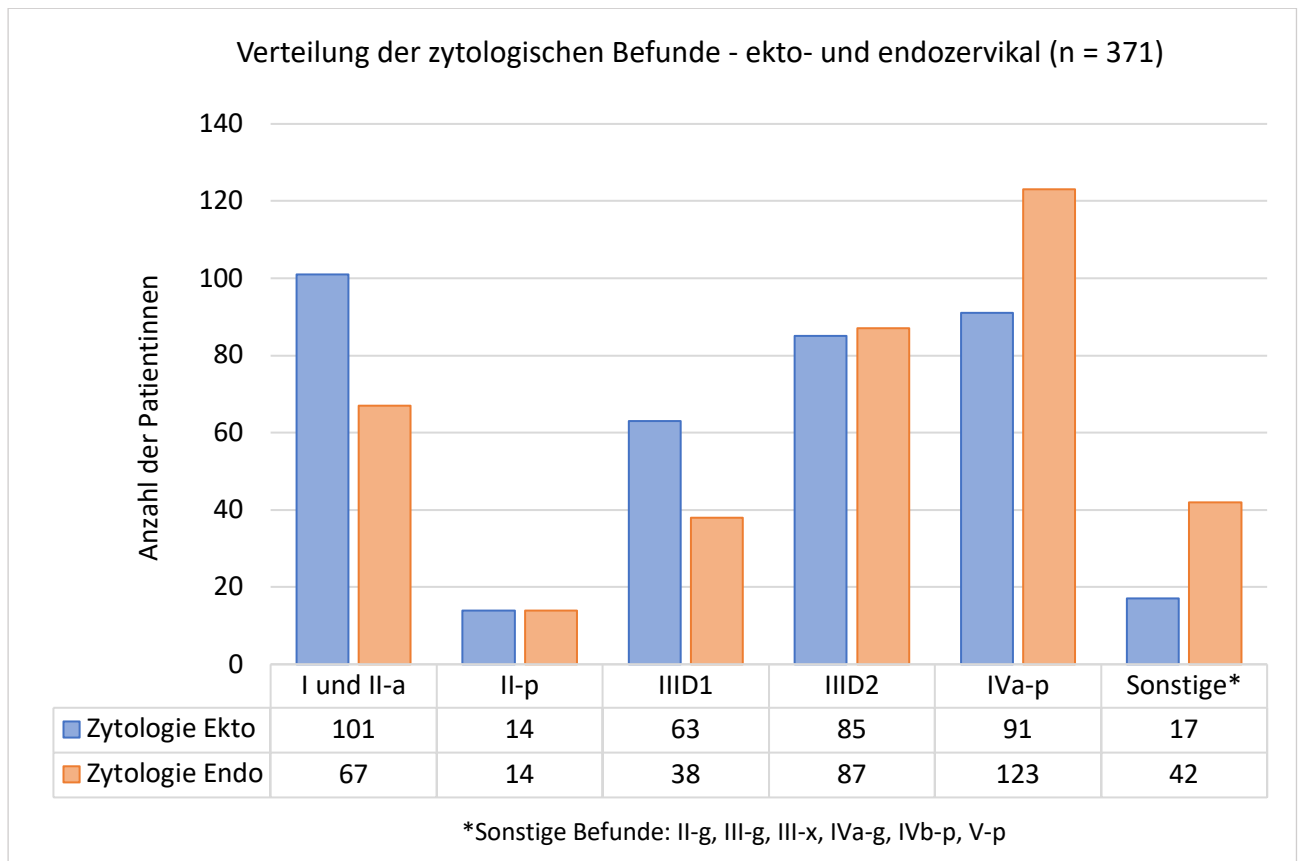


Abbildung 10: Verteilung der zytologischen Befunde – ekto- und endozervikal (n = 371)

3.2. Methoden

3.2.1. Kolposkopische Untersuchung und Dokumentation

Die folgende Darstellung beschreibt die kolposkopische Untersuchung und die Dokumentation der Ergebnisse, die im Rahmen der Dysplasie-Einheit erfolgt. Diese Vorarbeiten sind nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit, sondern bilden lediglich deren Basis. Das Vorgehen ist zum Verständnis der weiteren Ausführungen relevant.

Zu Beginn des Untersuchungsablaufes wird jede Patientin im Rahmen eines Anamnese-Gesprächs zu familiärer Vorgeschichte, früheren Schwangerschaften und Geburten, dem Menstruationszyklus, der Kontrazeption und eventuellen Vorbefunden befragt. Für die sich anschließende Untersuchung folgt zunächst die vollständige Einstellung der Portio der Patientin mit Hilfe eines Spekulum. Dafür wird ein Entenschnabelspekulum verwendet, welches mit einer Schutzhülle für Ultraschallsonden überzogen ist. Die Schutzhülle wird mit einem Skalpell vorne eingeritzt und dann über das geschlossene Spekulum gezogen. Beim Öffnen des Spekulum intravaginal wird so die Scheidenschleimhaut seitlich verdrängt und die Portio lässt sich mittels der erweiterten Öffnung der Hülle gut im Sichtfeld einstellen. Eventuell vorhandener Zervixschleim auf der Portiooberfläche oder im Eingang des Zervikalkanals wird mittels Wattetupfer entfernt. Anschließend erfolgt ein Abstrich der ektozervikalen Portiooberfläche und dem Bereich des *Ekto-Endozervikalen Überganges [EEÜZ]* zur Materialgewinnung zwecks HPV-Testung mittels HPV-PCR. Darauf folgt der zytologische Abstrich der Ekto- und Endozervix, welcher auf getrennten Objektträgern aufgestrichen und fixiert wird. Zur Gewinnung der Probe der Ektozervix wird ein Spatel verwendet, zum Abstreichen der Endozervix eine Zervixbürste.

Der nativen Betrachtung der Portiooberfläche durch das Kolposkop bei einer 7,5-fachen Vergrößerung schließt sich die Essigreaktion an. Dazu werden ein bis zwei in 5%iger Essiglösung getränkte Kugeltupfer in die Scheide eingebracht und 90 Sekunden lang an die Portio gehalten. Diese standardisierte Aufbringungsmethodik ermöglicht eine vergleichbare und vollständige Essigfärbung der Portiooberfläche. Anschließend wird die sich darstellende Essigreaktion in ihrer Ausprägung, Verteilung und Ablassungsgeschwindigkeit bewertet. Für die spezifische Beurteilung auffälliger Essigreaktionen wird eine 15-fache Vergrößerung des Kolposkops gewählt und entsprechende Befunde auf dem Kolposkopiebogen dokumentiert und bildlich festgehalten.

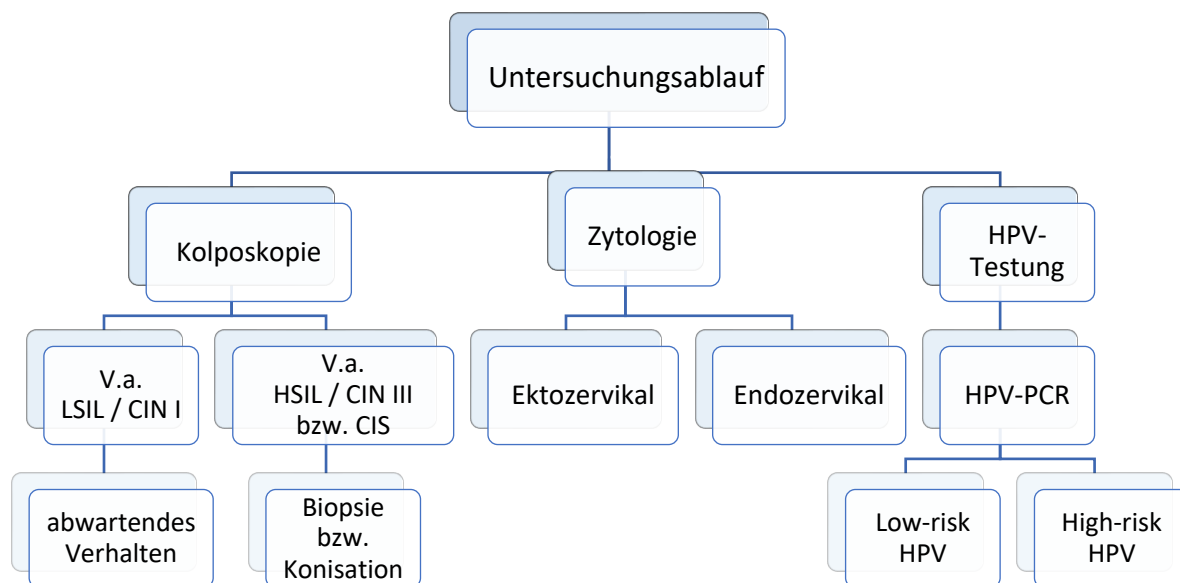


Abbildung 11: Übersicht über den angewandten Untersuchungsablauf

Bei den durchgeführten Untersuchungen zeigt sich wiederholt ein diagnostischer Mehrwert durch die Färbung der Portio mit 5%iger wässriger oder alkoholischer Jodlösung. Insbesondere Territorien, die außerhalb einer Ektopie als jodnegative Areale imponierten, waren im Vergleich zur reinen Essigsäure-Applikation deutlicher als möglicherweise dysplastische Herde und damit als Areal für die Entnahme einer Gewebsbiopsie zu identifizieren als bei alleiniger Anwendung der Essigreaktion. Anlassgebend zur Entnahme eine Probeexzision war des Weiteren eine nur langsam verblassende Essigfärbung mit scharfrandiger Begrenzung, das Auftreten eines groben Mosaiks, eine grobe Punktierung, ein sich darstellendes *Ridge Sign*, Niveauunterschiede und eine Vulnerabilität der Portiooberfläche. Die bioptische Sicherung erfolgt mittels Biopsie-Punch-Stanze oder Probeexzision-Zange mit anschließender Blutstillung durch Silbernitrat. Das entnommene Material wird Formalin-fixiert der Pathologie des Universitätsklinikums Köln zur Befundung übersendet.

Die Ergebnisse der kolposkopischen Untersuchung werden auf dem Kolposkopiebogen der Dysplasie-Einheit dokumentiert. Auffällige Areale und Entnahmestellen von Probeexzisionen werden in Form einer Skizze auf den Kolposkopiebogen übertragen. Je nach Befund wird die Empfehlung zur Wiedervorstellung in der Dysplasie-Einheit oder zur Durchführung einer Exzision beziehungsweise Konisation ausgesprochen. Patientinnen mit unauffälligen Befunden können in das reguläre Vorsorgeprogramm des eigenen Gynäkologen zurückverwiesen werden. Der Abklärungsalgorithmus entspricht den offiziellen Empfehlungen der aktualisierten Krebsfrüherkennungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA] im *Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen*, welcher im *Kapitel I: Krebsvorsorgeuntersuchung bei Zervixkarzinom* dargestellt ist.

3.2.2. Berechnung von Flächen der Portio, Ektopie und Dysplasieherden

Im Rahmen der Begutachtung der kolposkopischen Befunde in Form digitalisierter Aufnahmen (Kolpophotographie) erfolgt eine Berechnung von Flächenverhältnissen der Portio, einer vorhandenen Ektopie und einer sich kolposkopisch darstellenden Dysplasie in Form eines oder mehrerer Dysplasieherde.

Zur Berechnung der Flächen wird zunächst ein Umrechnungsfaktor ermittelt, welcher bei einer 7,5-fachen beziehungsweise 15-fachen Vergrößerung des Kolposkops das Verhältnis zwischen einem Zentimeter in natura und der Länge eines Zentimeters auf dem großen Wandbildschirm wiedergibt. Hierzu werden mehrere Aufnahmen eines Lineals angefertigt und der Mittelwert der Länge des Zentimeters aus jeweils bis zu 10 scharf eingestellten Bildern auf dem Bildschirm gebildet und dieser Wert als Umrechnungsfaktor festgelegt. Die in dieser Form berechneten Werte zeigen eine niedrige Varianz und ergeben somit eine nach technischen Möglichkeiten bestmöglich objektivierbare Einschätzung der Größenverhältnisse, um eine Vergleichbarkeit der Flächen von Portio, Ektopie und Dysplasie zu ermöglichen. Die ermittelten Werte in Zentimeter sollen dabei nicht das reale Maß der Portio, Ektopie oder Dysplasie in Zentimetern wiedergeben, sondern dienen explizit lediglich dem ins Verhältnis setzen der einzelnen Größen. Zur Berechnung der Fläche der Portio wird auf einer Kolpophotographie, welche die gesamte Portio möglichst im geraden Winkel und scharfer Bildqualität darstellt, der Gesamtdurchmesser der Portio auf dem Bildschirm gemessen. Der gemessene Wert wird durch den Umrechnungsfaktor geteilt und die Gesamtfläche der Portio mittels der Standardformel zur Flächenberechnung von Kreisflächen ($A = \pi \cdot r^2$, wobei $r = D/2$) berechnet, da die *Portio cervicalis* eine annähernd runde Form aufweist.

Das gleiche Vorgehen gilt für die Flächen einer vorhandenen Ektopie und einer Dysplasie, wobei die Flächen der Ektopie und Dysplasie, nach der am ehesten vorliegenden geometrischen Figur berechnet werden. Angewendet werden Kreis, Ellipse, Quadrat, Rechteck, Raute, Dreieck und ein Kreis mit mittiger kreisförmiger Aussparung (Donut) und ihre jeweilige Formel zur Flächenberechnung, wobei bei letzterer die Differenz aus größerer und kleinerer Kreisfläche verwendet wird. Die jeweilige Fläche der Ektopie und einer Dysplasie werden in Verbindung zu der Gesamtfläche der Portio gesetzt, sodass sich ein prozentueller Wert der Flächenausbreitung von der Ektopie und Dysplasie ergibt.

Eine zuvor erfolgte Konisation schließt die Berechnung der Flächen von Portio, Ektopie und kolposkopischem Dysplasieherd aus, da keine originäre Gewebsstruktur mehr vorliegt.

3.3. Zytologische und Histologische Untersuchungsmethodik und Nomenklatur

3.3.1. Zytologische Untersuchungsmethodik

Bei allen Patientinnen erfolgt im Rahmen des Untersuchungsablaufes ein zytologischer Abstrich der Ekto- und Endozervix. Zur Gewinnung von Zellmaterial wird mit einem Spatel die Ektozervix und nachfolgend mit einer Zervixbürste die Endozervix abgestrichen. Die Ektozervix wird dabei, soweit möglich, zirkumferentiell komplett erfasst, insbesondere der Bereich der Transformationszone und entlang der Junktionslinie von Platten- zu Zylinderepithel [PZG]. Eventuell aufliegender Schleim wird vor der Entnahme entfernt. Das gewonnene Zellmaterial wird gemäß dem Standard der konventionellen gynäkologischen Zytologie auf einen Objektträger aufgebracht, mit Alkohol fixiert und nach Papanicolaou angefärbt. Bei allen Patientinnen wird der ekto- und endozervikale Abstrich jeweils getrennt auf einen Objektträger übertragen, um eine Differenzierung zwischen den Zellveränderungen der Ekto- und Endozervix treffen zu können. Alternativ wäre die Durchführung einer Dünnschichtzytologie möglich, welche in der neuen oKFE-RL als gleichwertige zytologische Untersuchung anerkannt ist [15].

3.3.2. Färbung nach Papanicolaou

Der griechische Pathologe George N. Papanicolaou entwickelte in den 1920er Jahren eine qualitative Färbung zur Beurteilbarkeit von zytologischen Zellabstrichen im Rahmen seiner Arbeit an zytomorphologischen Veränderungen desquamierter Scheidenepithelzellen bei Meerschweinchen; eine Methode, welche später nach ihm benannt wurde [27]. In leicht abgewandelter Form findet diese Färbemethode noch heute Anwendung.

Bei der Färbung nach Papanicolaou handelt es sich um eine trichromatische, qualitative Färbung, bei der sich Zellkern, Nukleolen und Zytoplasma der Plattenepithelzellen verschieden anfärben, wodurch eine Beurteilung der Zelldifferenzierung ermöglicht wird. Als Zeichen für eine dysplastische Veränderung der Zellen gilt unter anderem ein verschobenes Kern-Plasma-Verhältnis, stark variierende Zellkern- und Zellgrößenunterschiede und unregelmäßige Zellgrenzen. Je nach Häufigkeit des Auftretens dieser Merkmale und der Zellzusammensetzung innerhalb des Abstrichpräparates ist es dem Pathologen möglich, eine entsprechende zytologische Beurteilung zu erstellen.

3.3.3. Zytologische Nomenklatur

In Deutschland erfolgt die Klassifikation und Dokumentation der zytologischen Befunde nach der aktuell gültigen *Münchener Nomenklatur III*, welche seit dem 1. Juli 2014 von der *Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. [AGCPC]* der *Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [DGGG]* empfohlen wird. Die *Münchener Nomenklatur III* wird in dieser Forschungsarbeit zur Beurteilung zytologischer Untersuchungsbefunde verwendet. Die quantitativ häufigsten Befunde entsprechen dem Pap II-a, Pap IIID1, Pap IIID2 und Pap IVa-p. Seltener kommen der Pap I, Pap II-p, Pap III-g und Pap V vor (s. *Abbildung 10: Verteilung der zytologischen Befunde – ekto- und endozervikal (n = 371)*)

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

Abbildung 12: Münchener Nomenklatur und Bethesda-System im Vergleich - Quelle: FRAUENARZT 2013 [28]

Eine Alternative zur *Münchener Nomenklatur III* stellt das bereits in *Kapitel III. Zervixdysplasien und ihre Terminologien* erwähnte *Bethesda-System* dar, welches in den 1990er Jahren durch das *United States National Cancer Institute* in den USA entwickelt wurde. Im Gegensatz zur *Münchener Nomenklatur III* kommen im *Bethesda-System* die folgenden Begriffe zur Beschreibung plattenepithelialer zervikaler Neoplasien zur Anwendung: *low grade squamous intraepithelial lesion [LSIL]* und *high grade squamous intraepithelial lesion [HSIL]* für Dysplasien, sowie die Bezeichnungen *ASCUS*, für atypische plattenepitheliale Befunde undifferenzierter Bedeutung, und *ASC-H*, für atypische plattenepitheliale Befunde, bei denen eine höhergradige dysplastische Veränderung nicht ausgeschlossen werden kann. Die *CIN III* bzw. die *HSIL* gelten neben dem *Carcinoma in situ [CIS]* als unmittelbar präkanzeröse Läsion des Zervixkarzinoms. [29] Atypische Befunde glandulärer Zellen werden im *Bethesda-System* unter dem Kürzel *AGC* für *atypical glandular cells* aufgeführt und weiter unterteilt. In dieser Forschungsarbeit liegt der Fokus der Beurteilung auf plattenepithelialen Dysplasien, weswegen insbesondere die Nomenklatur der plattenepithelialen zervikalen intraepithelialen Neoplasien Beachtung findet.

3.3.4. Histologische Untersuchungsmethodik

Die Histologie gilt im Rahmen der Durchführung einer Differentialkolposkopie bei Befunden mit unklarer Dignität weiterhin als Goldstandard in der Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen [3, 30]. Die histologische Untersuchung der Zervixbiopsien und operativer Konisationspräparate erlaubt, eine Aussage über den Grad der Zelldifferenzierung sowie das Ausmaß und die Ausprägung der Dysplasie zu treffen. Insbesondere die Differenzierung zwischen den Präneoplasien CIN I, -II, -III, einem *Carcinoma in situ* und einem invasiven Zervixkarzinom wird durch die histologische Schnittbilddiagnostik möglich.

Die biotische Probeexzision wird unter kolposkopischer Sicht von der Zervixoberfläche entnommen. Zur Durchführung der Biopsie werden Tischler-Biopsiezangen verwendet. Die Applikation eines Lokalanästhetikums zur Entnahme der Biopsie ist in der Regel nicht indiziert. Zur Abklärung von in den Zervikalkanal ziehenden Dysplasien oder im Fall kolposkopisch-zytologischer Diskrepanzen kann die Durchführung einer isolierten endozervikalen Kürettage [ECC] indiziert sein [31].

Für den Transport ins pathologische Labor werden die Gewebsfragmente in Formalinlösung gelegt und mit Patientendaten und Entnahmestelle gekennzeichnet. Die pathologische Aufarbeitung erfolgt in der hiesigen Pathologie der Uniklinik Köln. Liegen Vorbefunde der Patientin *in domo* vor, so werden diese in die Dokumentation mit einbezogen, wenn das Untersuchungs- und Entnahmedatum nicht länger als drei Monate zurückliegt. Die Zeitspanne wurde gewählt, da innerhalb dieser Periode nicht von einer wesentlichen Zunahme der Dysplasie auszugehen ist.

3.3.5. Histologische Nomenklatur

Die histologische Nomenklatur basiert auf der Verteilung nukleärer und zellulärer Atypien, dem Vorhandensein von Störungen im geweblichen Aufbau und der zellulären Reifung jeweils in Bezug auf die Epithelbreite. Zur Einteilung der histologischen Befunde kommen in Deutschland zurzeit überwiegend zwei Nomenklaturen zur Anwendung: Das der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* und die *WHO-Nomenklatur* der Präkanzerosen der *Cervix uteri*. In dieser Forschungsarbeit wird das System der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* verwendet.

Das Klassifikationssystem der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie*, kurz CIN, wurde 1968 in den Vereinigten Staaten entwickelt, um die unterschiedlichen Ausprägungen der zervikalen Histologie zu differenzieren. Die CIN-Klassifikation orientiert sich an der Verteilung atypischer Zellen und der Häufigkeit von Mitosefiguren innerhalb der geweblichen Ausreifungsgrade von Basal-, Parabasal-, Intermediär- und Superficialzellschicht [32]. Bei der CIN I beschränkt sich das

Vorhandensein atypischer Zellen auf das basale Epitheldrittel, die Ausreifung der Zellen nach superfiziell findet weiterhin statt. Eine CIN II liegt vor, wenn Atypien in den basalen zwei Dritteln des Epithels, mit einer oberflächlich noch vorhandenen Differenzierung, aufzufinden sind. Bei einer CIN III ist die komplette Epithelbreite von atypischen Zellen durchsetzt. [31]

Im Zuge der Aktualisierung der histologischen *WHO-Nomenklatur* präkanzeröser Läsionen führte die WHO 2014 den histopathologischen Begriff *Squamous Intraepithelial Lesion* [SIL] für präkanzeröse Veränderungen der Cervix uteri und Vagina in die internationale Nomenklatur ein [23]. Zur Differenzierung wurde die Einteilung in *low grade squamous intraepithelial lesion* [LSIL] und *high grade squamous intraepithelial lesion* [HSIL] gewählt. Mithin entspricht das LSIL der CIN I, unter HSIL werden CIN II und CIN III, beziehungsweise das *Carcinoma in situ* [CIS] zusammengefasst. Dadurch sollte insbesondere die Unterteilung in Patientinnen, bei denen eine Regression wahrscheinlich ist (LSIL) und denen, die eine weitere Intervention und engmaschige Kontrolle (HSIL) bedürfen, erleichtert werden [32]. Die Begriffe wurden von der WHO bewusst an die in der Zytologie international verwendete *Bethesda*-Klassifikation angelehnt, um eine Vereinfachung hinsichtlich der Zuordnung von Zytologie und Histologie in einer Befundklassifikation zu erreichen. [23]

In die histopathologische Beurteilung fließt, neben der Verteilung atypischer Zellen innerhalb des Gewebes, ebenso die Ausprägung zellulärer Atypien mit ein, sodass eine Klassifikation rein anhand des Verteilungsmusters nicht als vollständig anzusehen ist [33]. Aus diesem Grund kam es mit Einführung der *WHO-Nomenklatur* 2014 zu einer detaillierten Definition der histopathologischen Kriterien für Zellatypien im Rahmen von Frühformen des Plattenepithelkarzinoms der *Cervix uteri*. Die dazu verwendeten Merkmale atypischer Zellen wurden bereits unter 4.1 *Zytologische Untersuchungsmethodik* aufgeführt. Wesentlich für die Einschätzung des Schweregrades der Dysplasie und entscheidend für die weitere Therapie der Patientin ist die Aussage über die Intaktheit der Basalmembran. Liegt eine schwere Dysplasie bei noch intakter Basalmembran vor, wird diese als *Carcinoma in situ* [CIS] bezeichnet. [34] Das *Carcinoma in situ* zählt als präinvasive Präkanzerose, bei der die Basalmembran nicht durchdrungen und die Fähigkeit zur Streuung somit nicht gegeben ist. In mehr als 12% der Fälle entwickelt sich aus einem unbehandelten *Carcinoma in situ* jedoch ein invasives Karzinom [34, 35]. Daher kommt der Erkennung insbesondere der höhergradigen Dysplasien eine besondere Bedeutung zu.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung bei unsicheren Befunden kann die Verwendung von immunohistochemischen Färbungen sinnvoll sein. Dazu zählen der Nachweis des physiologischen Tumorsuppressors p16^{INK4a} oder von Proliferationsmarkern wie ki-67 [10]. Eine Überexpression von p16^{INK4a} ist nach aktueller Meinung verursacht durch die HPV-bedingte Aktivierung der Onkogene E6 und E7. Die Inaktivierung von Rb-Proteinen durch das Onkogen

E7 führt zu einem Verlust des negativen Feedback-Mechanismus, welcher die Expression von p16^{INK4a} reguliert. Folglich kommt es zu einer Überexpression von p16^{INK4a} in der betroffenen Zelle, welche durch immunohistochemische Färbung dargestellt werden kann. Dadurch wird eine Differenzierung zwischen einer proliferativen präkanzerösen Läsion, wie einer p16^{INK4a}-positiven höhergradigen Dysplasie, und einer rein entzündlichen, nicht-tumorösen Veränderung ermöglicht, welche keine Überexpression von p16^{INK4a} zeigt. [36] Seit einigen Jahren findet ein Kombinationstest aus p16-/Ki-67-Immunzytochemie Anwendung, insbesondere als Abklärungsdiagnostik bei persistierenden Befunden der Gruppe der *CIN III* beziehungsweise *HSIL* [37].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die abschließende Beurteilung der histopathologischen Untersuchung immer als eine Zusammenschau der Befunde darstellt und oftmals subjektiv beeinflusst ist. Studien haben gezeigt, dass insbesondere in den niedrigeren Graden der Dysplasie, wie dem *LSIL* und der *CIN I*, abweichende Einschätzungen verschiedener Untersucher häufig sind [33].

3.3.6. HPV-Diagnostik

Mit der Entdeckung des onkogenen Potentials einer Vielzahl von Viren aus der Gruppe der Humanen Papillomviren [HPV] hat auch die Relevanz der Testung auf eine Infektion mit Humanen Papillomviren in der Krebsfrüherkennung des Zervixkarzinoms und anderer Karzinome zugenommen [22]. Zum Nachweis von Humanen Papillomviren stehen derzeit unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Zum einen werden morphologische Testverfahren, wie die Kombination aus Zytologie und Histologie mit immunozyto- bzw. immunohistochemischen Methoden verwendet, die HPV-Proteine oder durch die HPV-Infektion veränderte Expression zelleigener Proteine wie p16^{Ink4a} oder Ki-67 nachweisen können [25]. Weitere Verfahren basieren auf dem Nachweis von Stücken der genetischen Information der Humanen Papillomviren in infizierten Zellen. Dabei wird entweder die HPV-DNA oder die HPV-Onkogen-mRNA nachgewiesen. Als kommerzielle Tests stehen dafür insbesondere die HPV-DNA-PCR, die isothermale Nukleinsäure-Amplifikation oder die Signalamplifikation nach Hybridisierung zur Verfügung [38]. Zelluläre Veränderungen, die durch eine HPV-Infektion hervorgerufen werden, können sich sowohl zytologisch als auch histologisch in Form von *Koilozyten* darstellen. Die mit HPV infizierte, koilozytäre Zelle zeigt eine unregelmäßige äußere Membran bei zellulärer Hyperplasie und eine mäßige zytoplasmatische Hyperchromasie mit perinukleärer Aufhellung und befindet sich meist in apikalere Zellschichten [33]. Das Vorliegen von *Koilozyten* ist im *Bethesda-System* als Kriterium für eine *LSIL* beziehungsweise *CIN I* ausreichend und je nach Alter der Patientin ein Grund für die Durchführung einer Abklärungskolposkopie [19].

Die zu dieser Dissertation verwendete HPV-Nachweise sind mittels A6/A8-HPV-PCR erbracht. Alle HPV-negative Proben werden per real-time PCR gegen das humane Beta-Globin-Gen auf ausreichenden DNA-Gehalt überprüft, um einen falsch-negativen Befund auszuschließen. Zur Materialgewinnung wird von allen Patientinnen ein Abstrich der Zervix, sowohl ekto- als auch endozervikal, genommen. Entsprechend der Anforderungen der aktuellen *oKFE-Richtlinie* vom 22. November 2018 umfasst die HPV-PCR-Testung alle der als Hochrisikoviren eingeschätzten HPV-Typen, im Genaueren: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 (= Gruppe 2A), sowie zusätzliche high risk-HPV und weitere Genotypen, welche nach der *International Agency for Research in Cancer [IARC]* als möglicherweise karzinogen eingestuft werden, wie etwa HPV 66 (= Gruppe 2B, s. unten) [39]. Erweitert wird die Testung ebenfalls um low risk-HPV wie HPV 6 und -11, die für die Entstehung der benignen *Condylomata accuminata* verantwortlich sind. Die HPV-PCR wird nur dann statistisch aufgenommen, wenn diese im zeitlichen Zusammenhang von drei Monaten vor oder nach der kolposkopischen Untersuchung *in domo* erfolgte.

3.4. Humane Papillomviren [HPV] und Dysplasien

3.4.1. Humane Papillomviren und ihre Rolle in der Dysplasie

Seit den 1970er-Jahren ist, neben weiteren Risikofaktoren, insbesondere die Rolle der Infektion mit Humanen Papillomviren [HPV] als Ursache für die Entstehung des Zervixkarzinoms in die Diskussion geraten. Durch weitere experimentelle Untersuchungen und epidemiologische Studien gilt die Korrelation der Infektion mit Humanen Papillomviren vom high risk Typ und der Entstehung von zervikalen Neoplasien inzwischen als gesichert [22]. Je nach Quelle lassen sich Humane Papillomviren in 90- bis nahezu 100% der Zervixkarzinome nachweisen [40]. Differenziert auf die Karzinomtypen finden sich Humane Papillomviren in über 90% plattenepithelialer zervikaler Karzinome, während sich in Adenokarzinomen variable HPV-Prävalenzen von 32 bis 100% finden [41].

Bisher konnten über zweihundert Genotypen identifiziert werden, welche nach ihrem onkogenen Potential in low-, intermediate- und high risk-Typen unterteilt werden. Ferner wird die Gruppe der intermediate risk-HPV Genotypen ihrem kanzerogenen Potential nach in die Gruppen 2a und 2b unterteilt. Die entsprechende Nomenklatur der *International Agency for Research on Cancer [IARC]* der HPV-Genotypen zeigt *Tabelle 3*. [39]

Tabelle 3: Einteilung der Karzinogenität der HPV-Viren nach IARC

Einteilung Karzinogenität der HPV-Genotypen (nach IARC)	Bezeichnung
1	sufficient evidence for carcinogenicity
2A	probably carcinogenic
2B	possibly carcinogenic
3	not classifiable as carcinogenicity to humans

Generell unterscheidet man Humane Papillomviren des Genus Alpha und Beta. Während Humane Papillomviren des Genus Beta, mit der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs [NMSC] assoziiert sind [42], sind Humane Papillomviren des Genus Alpha in der Lage sowohl Haut-, als auch Schleimhautzellen zu infizieren [43; Table 2]. Dem Genus Alpha zugeordnete Humane Papillomviren, darunter HPV 16 und -18, sind damit relevant für die Entstehung des Zervixkarzinoms und anderer Krebserkrankungen, insbesondere im anogenitalen und oropharyngealen Bereich. Humane Papillomviren gehören zur Gruppe der unbehüllten Viren mit einem doppelsträngigen DNA-Genom. Nach der Übertragung der Viren sind diese in der Lage, ihr Virusgenom in die Wirtszelle zu integrieren und dort Einfluss auf die Expression von Tumorsuppressorproteinen und wachstumsregulatorischen, intrazellulären

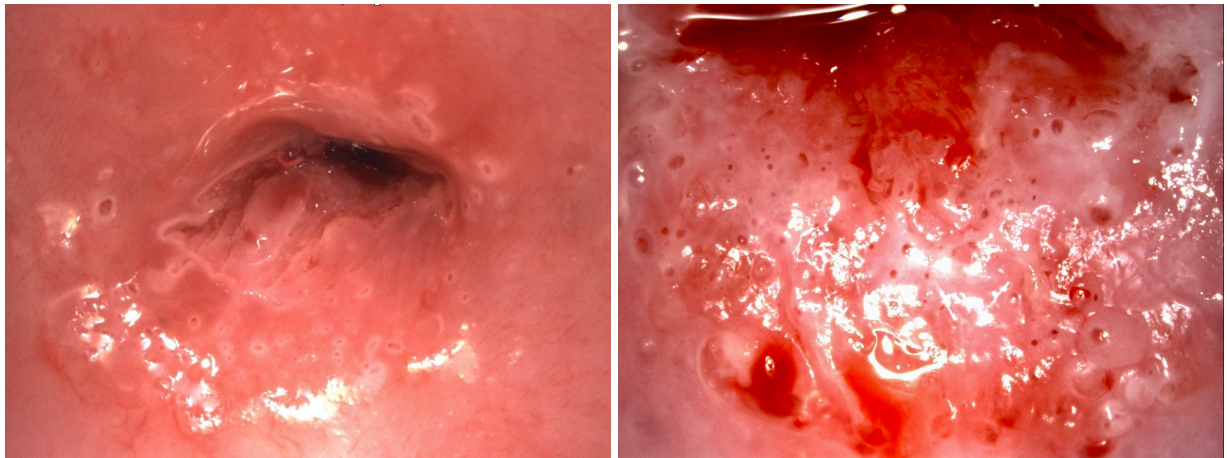
Signalwegen zu nehmen [38]. Die mutagenen und antiapoptischen Effekte der HPV-Infektion mit Humanen Papillomviren vom high risk-Typ sind, nach den Erkenntnissen der letzten Jahre, insbesondere begründet in der Wirkweise der viralen Onkogene E6 und E7 [40]. Die Anwesenheit beider Onkogene begünstigt die Integration des viralen Genoms in die Wirtszelle und führt über komplexe Interaktionen mit zelleigenen Enzymen und Proteinen zu einer zunehmenden chromosomalen Instabilität mit der Folge einer Zunahme von Mutationen in der betroffenen Wirtszelle [44]. Zudem führen E6- und E7-Proteine zu einem Übergehen des regulären Zellzyklus-Checkpoints G₁/S, sodass eine durch DNA-Schäden induzierte Apoptose unterbunden wird [45]. E6 führt ferner über eine Interaktion mit Tyrosinkinase zu einer Stimulation von Wachstumsfaktoren [46], aktiviert die Telomerase-Aktivität der Wirtszelle und induziert den Abbau von p53, einem wichtigen Tumorsuppressor-Gen [45]. Zusammenfassend führt die Expression von E6- und E7-Onkogenen zu einer fehlregulierten Zellproliferation mit Zunahme genetischer Instabilität und Mutationstendenz in den betroffenen Zellen.

Für die Diagnostik der Immunhistochemie relevant ist der Einfluss von E6 und E7 auf die Funktion von p16^{INK4a} relevant. In Zellen die HPV-assoziiert E6/E7-Proteine synthetisieren kommt es zu einer Zunahme der p16^{INK4a}-Produktion [47], welche immunhistochemisch dargestellt werden und den Verdacht auf ein Vorliegen einer HPV-Infektion in Zellen einer zervikalen Dysplasie erhärten kann.

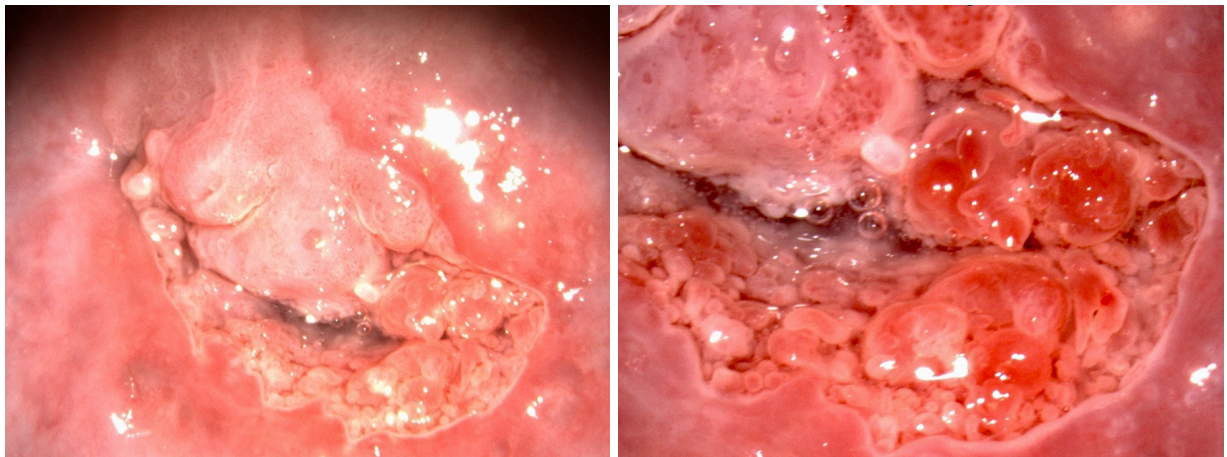
3.5. Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen

3.5.1. Metaplasie und Träubchenepithel

Kolpophotographie 1: Metaplasie

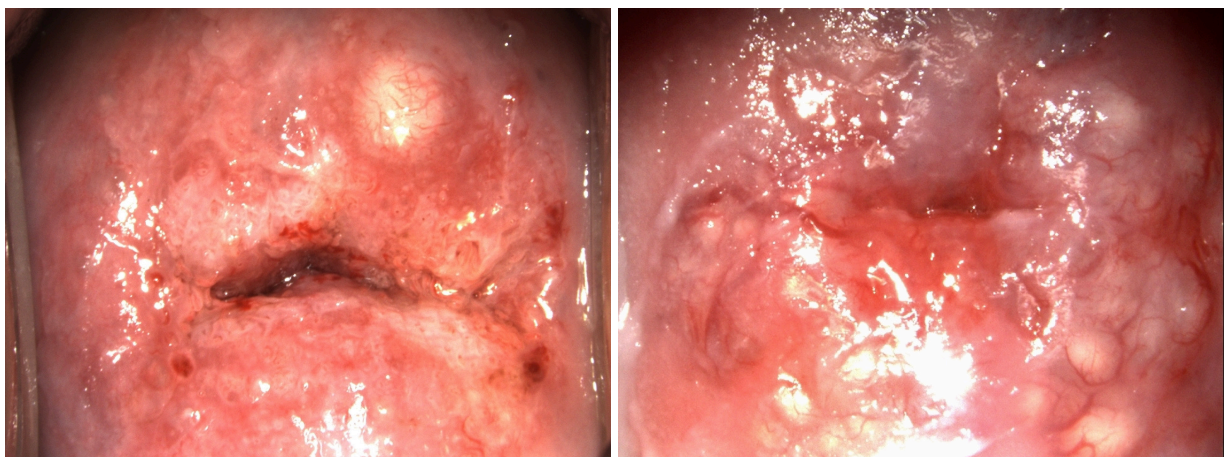


Kolpophotographie 2: Träubchenepithel

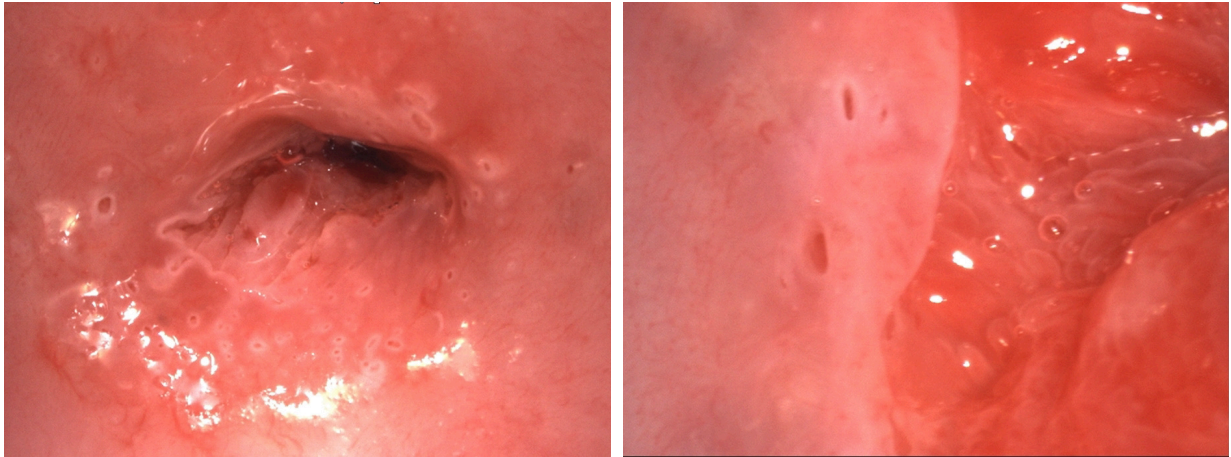


3.5.2. Ovula nabothi und Drüsenausführungsgänge

Kolpophotographie 3: Ovula nabothi

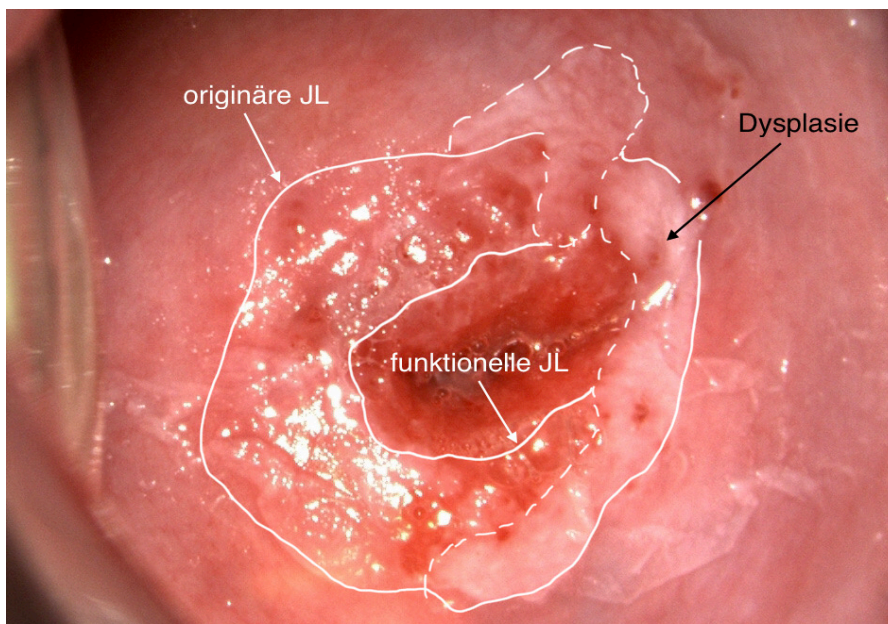
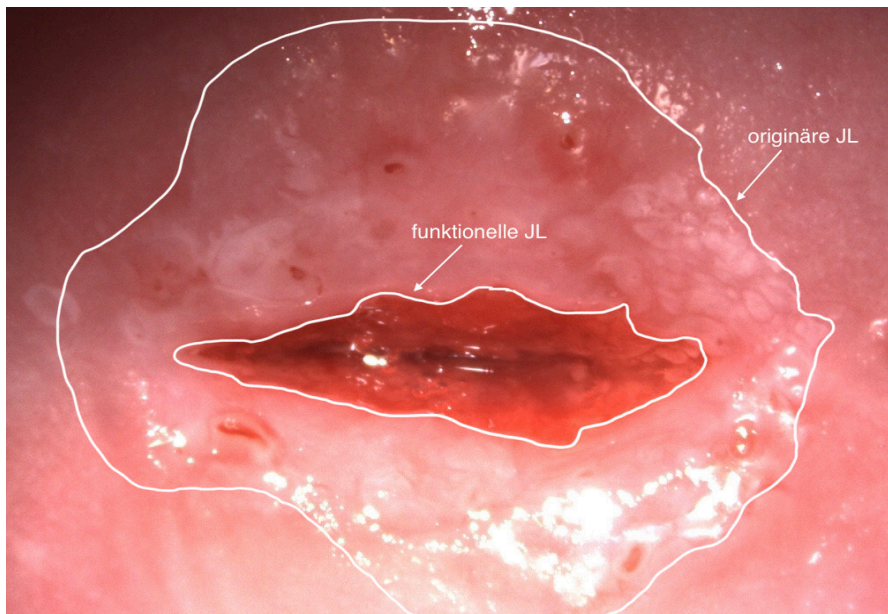


Kolpophotographie 4: Drüsenausführungsgänge



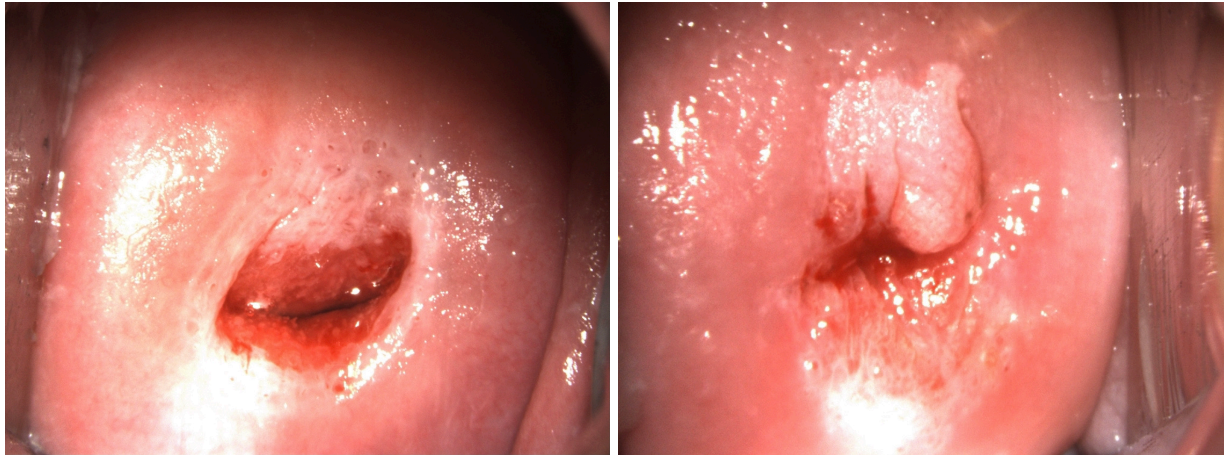
3.5.3. Junktionslinie und Ekto-Endozervikaler Übergang

Kolpophotographie 5: Originäre- und Funktionelle Junktionslinie (oben); mit Dysplasieherd (unten)



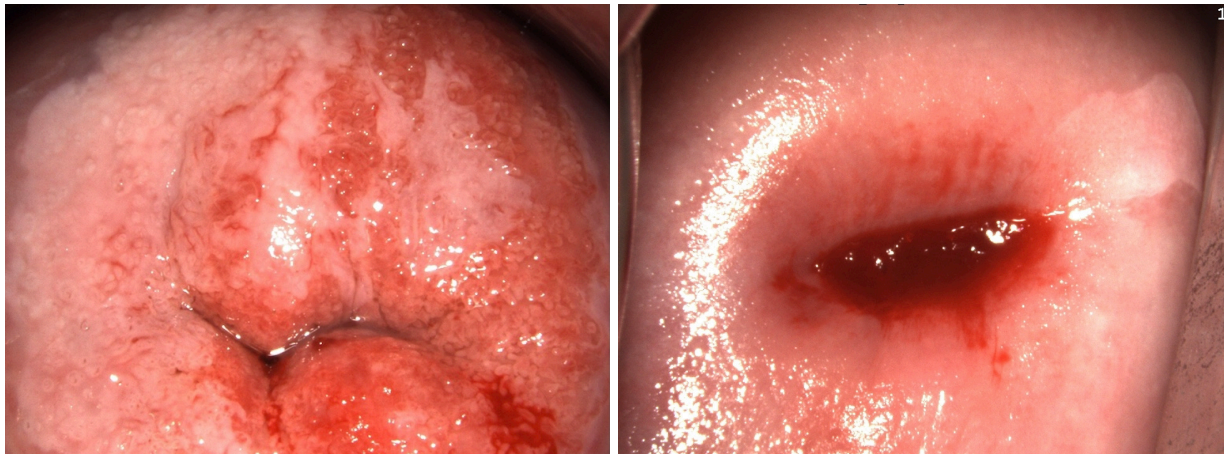
3.5.4. Funktionelle Junktionslinie Typ 1 und Typ 2

Kolpophotographie 6: Junktionslinie Typ 1 (links) und Typ 2 (rechts)



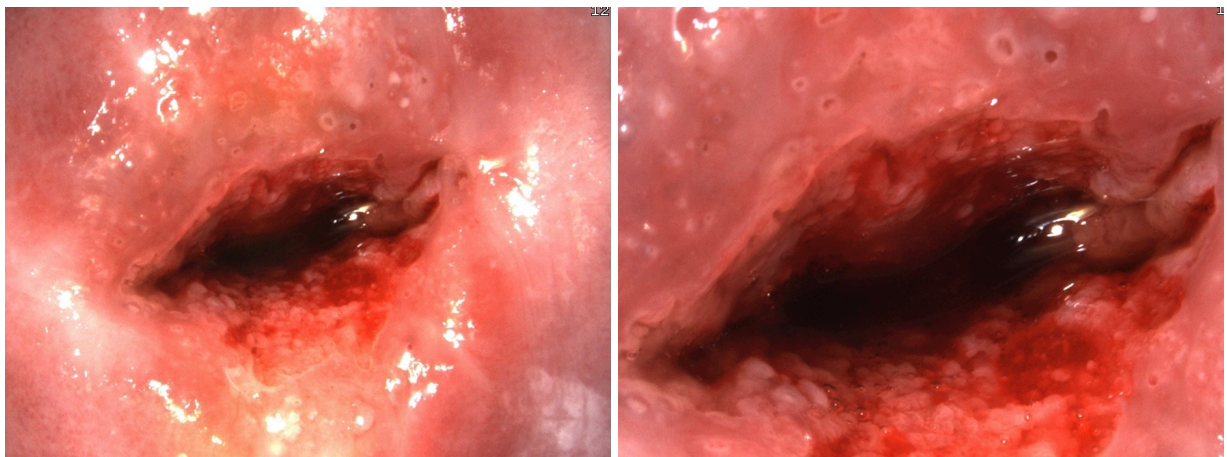
3.5.5. Funktionelle Junktionslinie Typ 3a und Typ 3b

Kolpophotographie 7: Funktionelle Junktionslinie Typ 3a (links) und Typ 3b (rechts)



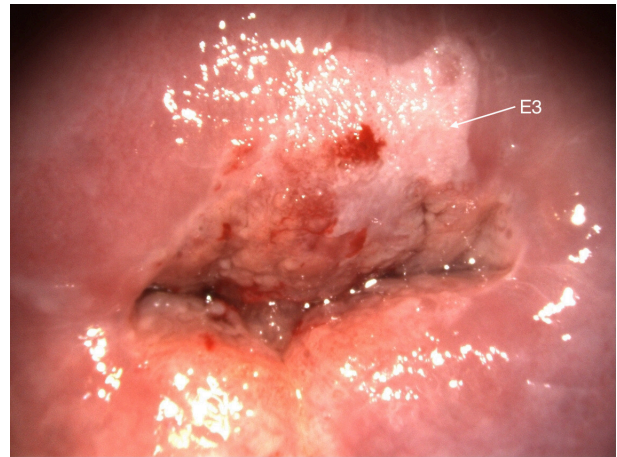
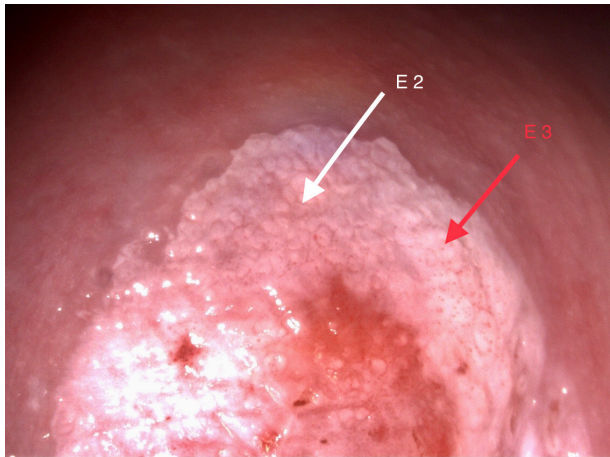
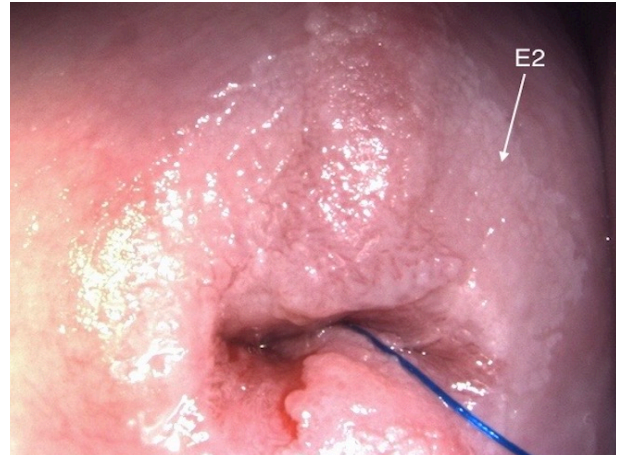
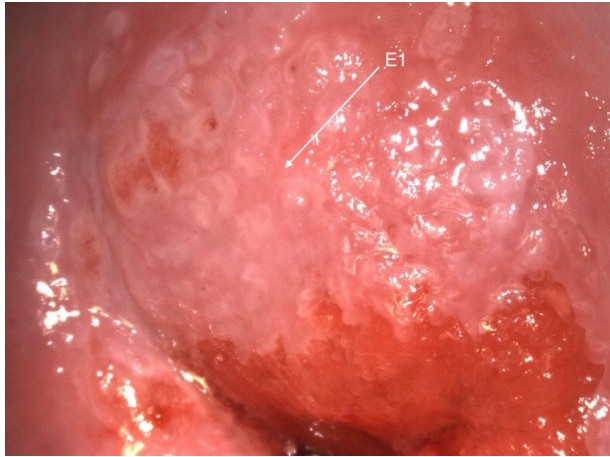
3.5.6. Ekto-Endozervikaler Übergang [EEÜZ]

Kolpophotographie 8: Ekto-Endozervikaler Übergang [EEÜZ]



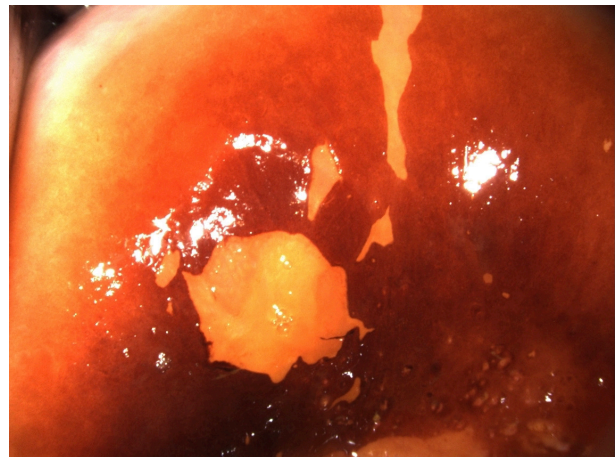
3.5.7. Grade der Essigfärbung E1, E2 und E3

Kolpophotographie 9: Essigreaktion Grad 1 (links, oben), Grad 2 (rechts, oben); Grad 2 + 3 (links, unten), Grad 3 (rechts, unten)



3.5.8. Schiller'sche Jodprobe (Jodfärbung)

Kolpophotographie 10: Jodfärbung bei Metaplasie + Dysplasieherd (links) und isoliertem Dysplasieherd (rechts)

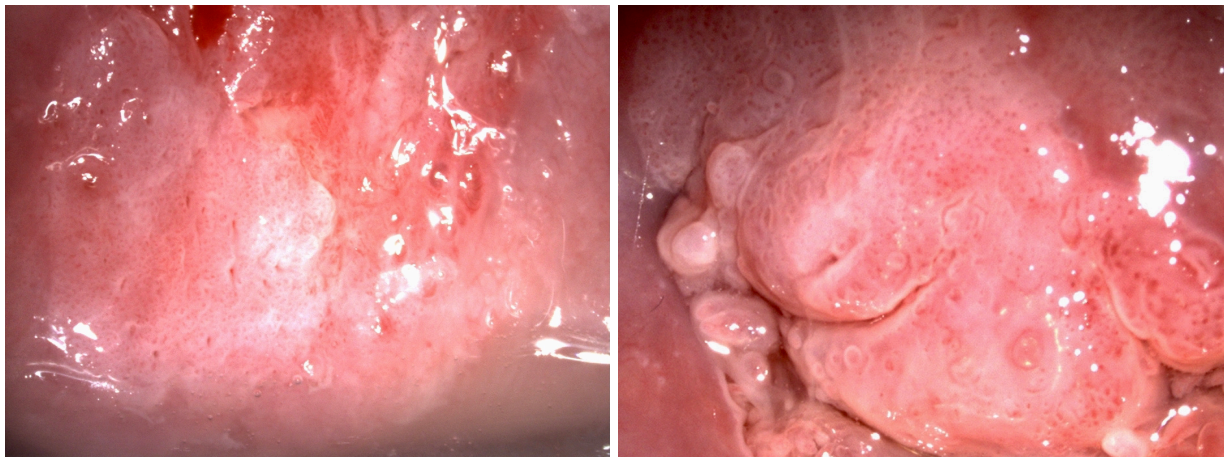


3.6. Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen – Atypische Merkmale

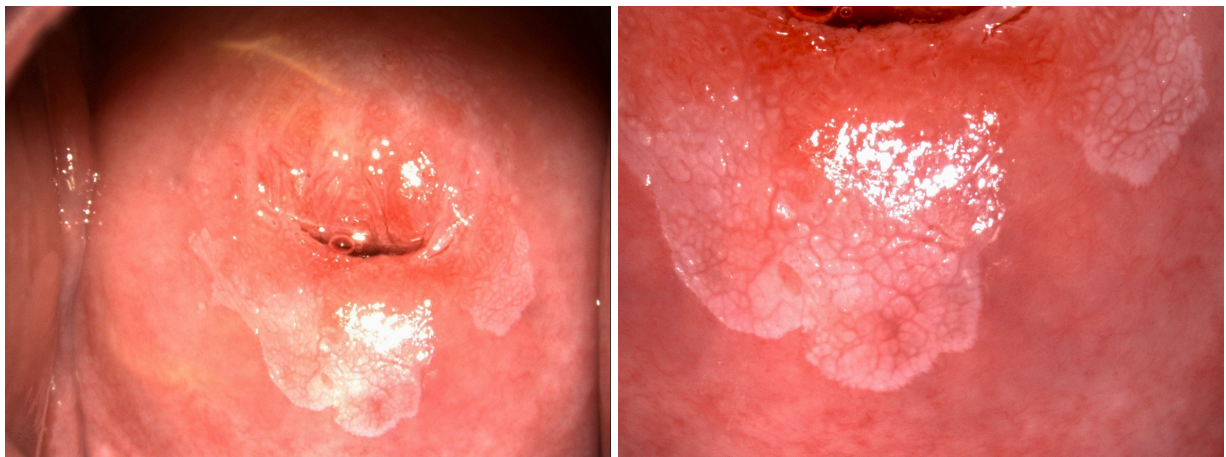
3.6.1. Punktierung und Mosaik

Die Punktierung und das Mosaik sind Phänomene, welche sich nach Applikation der Essiglösung auf der Portiooberfläche zeigen und durch Anomalien der Gefäßverläufe bedingt sind. Je nach Ausprägung wird zwischen einer feinen und einer groben Punktierung bzw. einem feinen oder groben Mosaik unterschieden.

Kolpophotographie 11: feine Punktierung (links) und grobe Punktierung (rechts)



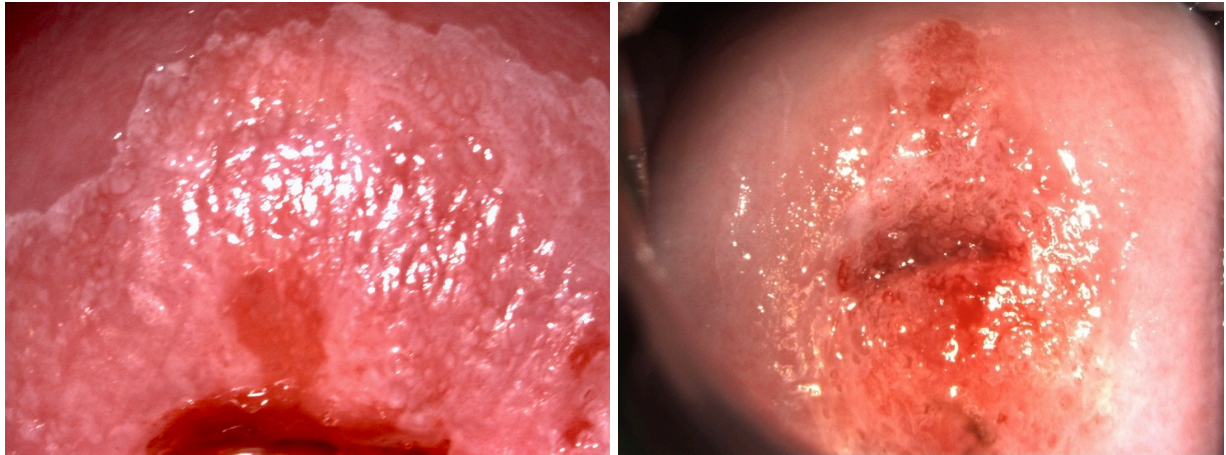
Kolpophotographie 12: feines und grobes Mosaik (links) und grobes Mosaik (rechts)



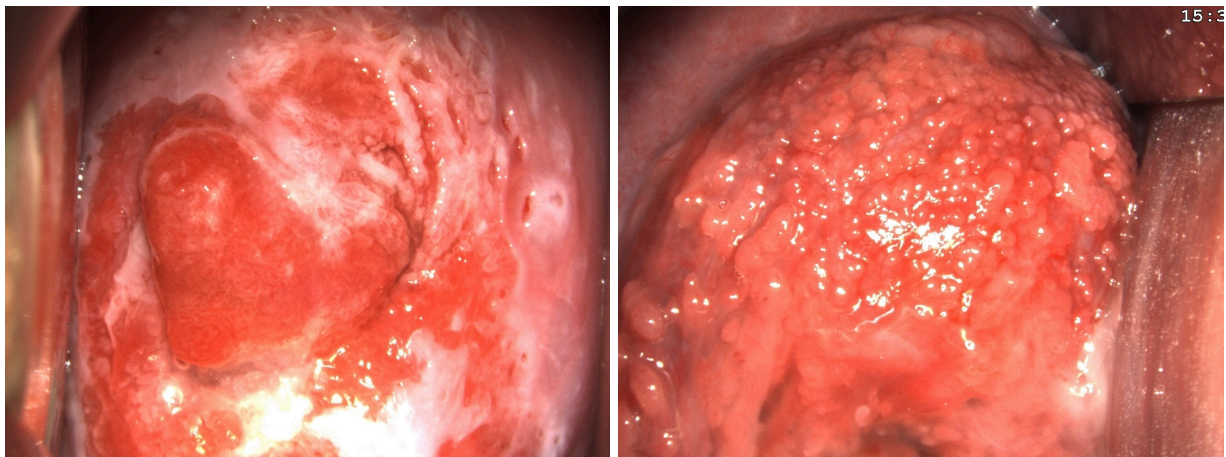
3.6.2. Niveauunterschiede

Bei den Niveauunterschieden wird nach dem *Kölner Kolposkopie Konzept* zwischen feinen und groben kolposkopischen Niveauunterschieden und makroskopischen Niveauunterschieden unterteilt. Letztere sind auch bei Betrachtung der Portio im Rahmen der SpekulumEinstellung ohne Kolposkop abgrenzbar, während sich kolposkopische Niveauunterschiede erst bei Vergrößerung durch das Kolposkop klar unterscheiden lassen.

Kolpophotographie 13: kolposkopische Niveauunterschiede



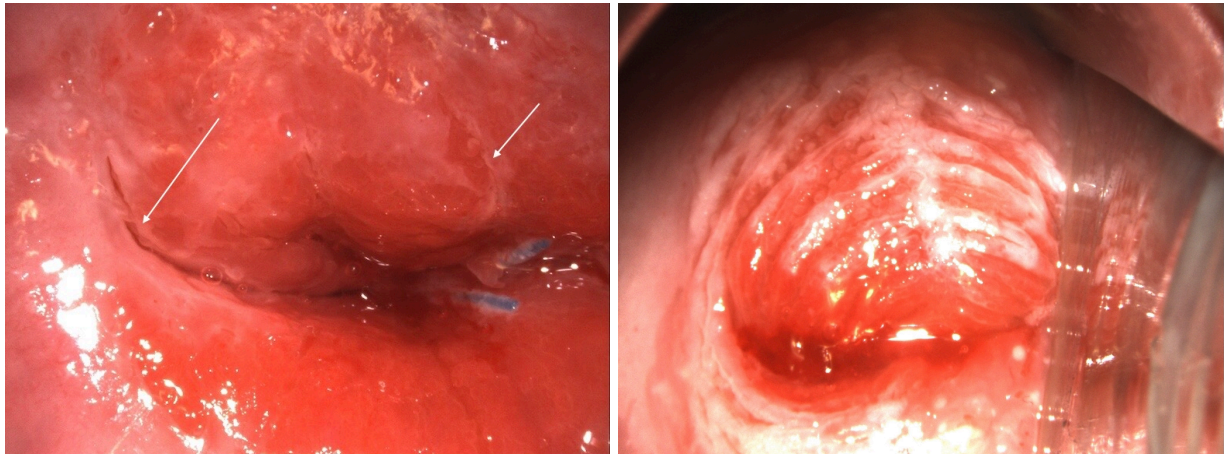
Kolpophotographie 14: makroskopischer Niveauunterschied



3.6.3. Ridge Sign

Ein *Ridge Sign* präsentiert sich als eine bergrückenartige Epithelverdickung, welche sich vom Niveau des Portioepithel abhebt. Im *Kölner Kolposkopie Konzept* wird zudem eine Vorstufe des *Ridge Sign* beschrieben, bei der es zunächst zu einer abgesenkten Epithelleiste kommt, welche als Einkerbung bezeichnet wird.

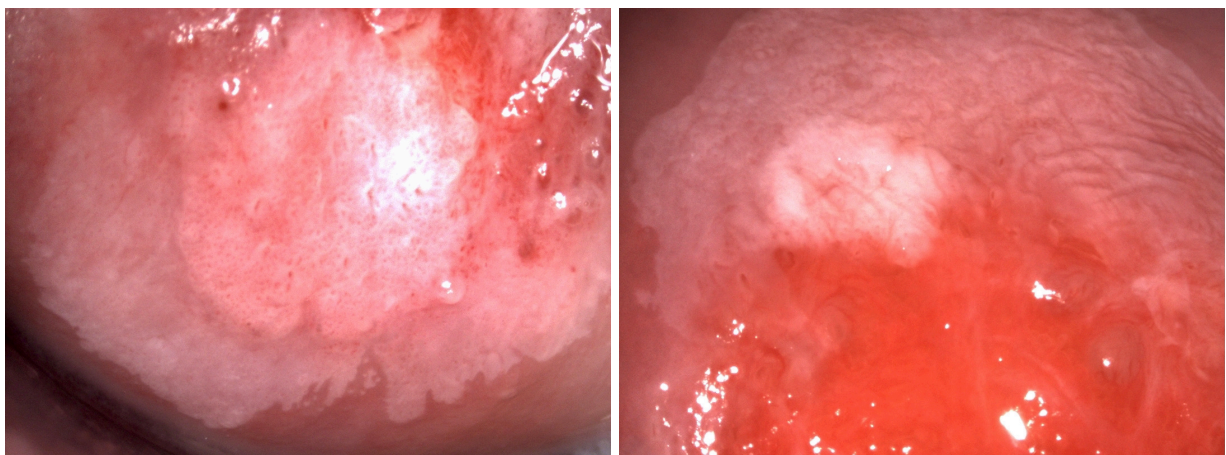
Kolpophotographie 15: Einkerbung (links, Pfeilmarkierung) und Ridge Sign



3.6.4. Inner border lesion

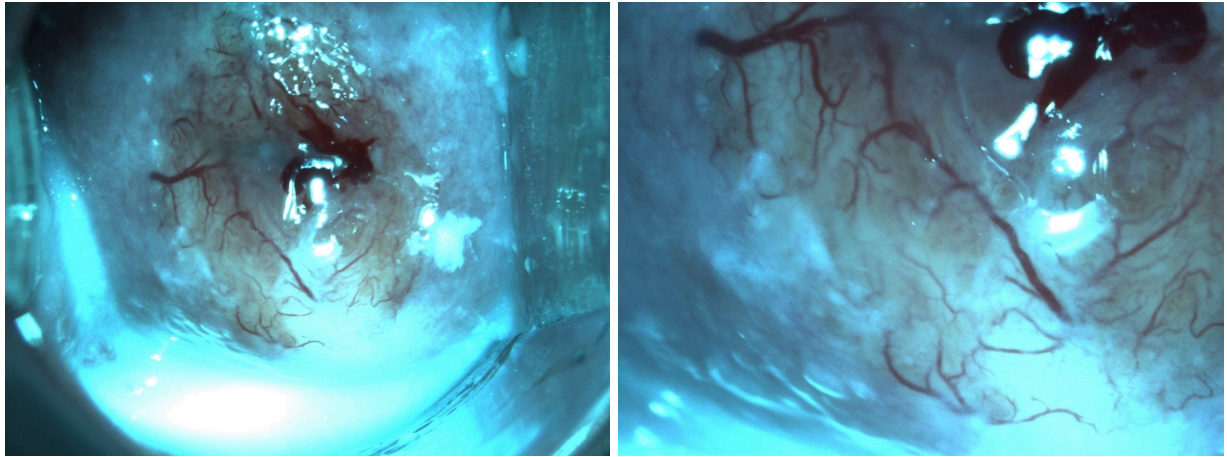
Als *Inner border lesion* wird ein umschriebener essigweißer Bezirk innerhalb eines geringgradiger essigweißen Areals bezeichnet. Oftmals entsprechen beide Bezirke einer CIN unterschiedlicher Ausprägung.

Kolpophotographie 16: Inner border lesion



3.6.5. Atypische Gefäße

Kolpophotographie 17: Atypische Gefäße in 7,5-facher (links) und 15-facher Vergrößerung (rechts)



4. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden hier dargestellt.

4.1. Kolposkopiefunde

4.1.1. Vorkommen von Ektopie und Dysplasieherden

Die Ektopie der *Portio cervicalis* beschreibt die Verlagerung von endozervikalem Drüsenepithel auf die Portiooberfläche im Laufe der Pubertätsentwicklung. Eine Ektopie zeigt sich bei 267 von 371 Patientinnen (72%). Bei 69 von 371 (18,5%) zeigt sich keine Ektopie, in 35 Fällen ist bei zuvor durchgeführter Konisation keine Beurteilung möglich (35/371, 9,5%). Der Mittelwert der Ausdehnung der Ektopie im Vergleich zur Portiogesamtfläche beträgt 35,5%, entsprechend der Berechnung in *Kapitel III.3 Berechnung von Flächen der Portio, Ektopie und Dysplasieherden*. In der Mittelwertberechnung sind nur Befunde mit vorhandener Ektopie inkludiert.

Als Dysplasieherd wird ein kolposkopischer Herdbefund bezeichnet, welcher sich in der Essigfärbung als abgrenzbarer essigweißer Bezirk darstellt und nach den Kriterien für malignitätsverdächtige Befunde (siehe *Kapitel V.4 Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen – Atypische Merkmale*) weitere atypische Merkmale aufzeigen kann. Es können mehrere Dysplasieherde nebeneinander vorliegen, sofern die jeweiligen essigweißen Areale voneinander abgrenzbar sind. Eine *Inner border lesion* definiert keinen neuen Dysplasieherd, sondern stellt ein Areal höhergradiger Dysplasie innerhalb eines Dysplasieherdes dar. Der Begriff Dysplasieherd beschreibt lediglich die kolposkopische Einschätzung eines essigweißen Areals als Dysplasie, nicht jedoch die histologische Sicherung dieses Befundes als tatsächliche Dysplasie.

Insgesamt liegt ein kolposkopischer Dysplasieherd bei 212 der 371 Patientinnen vor (57%). Die im Durchschnitt ermittelte Fläche eines kolposkopischen Dysplasieherdes beträgt 31% der Portiooberfläche (n = 205). In 7 Fällen ist die Flächenberechnung aufgrund einer vorangegangenen Konisation nicht auswertbar. Die Verteilung der Anzahl kolposkopischer Dysplasieherde ist

Tabelle 4 zu entnehmen. Bei den meisten Patientinnen ist nur ein kolposkopischer Dysplasieherd sichtbar (179/212; 48%), in 10% zeigen sich ≥ 2 kolposkopische Dysplasieherde. Bei 140 der 212 Patientinnen mit kolposkopischem Dysplasieherd erfolgte eine Biopsie (66%), in 28 Fällen eine Konisation (13%). In den verbleibenden 44 Fällen (21%) wurde zunächst ein abwartendes Vorgehen mit weiterer Beobachtung gewählt. Von den durchgeführten Biopsien konnte bei 126 Patientinnen der kolposkopische Verdacht auf eine CIN bestätigt werden (126/140; 90%). In 14 Fällen war der kolposkopische Befund in dem Sinne falsch-positiv, als dass die Biopsie einen benignen Befund ergab (14/140;10%). In 4 dieser falsch-positiven Fälle wurde aufgrund

entsprechender Vorbefunde innerhalb von 3 Monaten dennoch eine Konisation durchgeführt, welche in 2 der 4 Fälle eine CIN III enthielt.

Tabelle 4: Anzahl der Dysplasieherde (n = 371)

Kolp. Dysplasieherde	Anzahl Patientinnen (n)	Anzahl (in %)
0	159	43%
1	179	48%
2	25	7%
3	6	2%
4 oder mehr	2	1%
Gesamt	371	100%

4.1.2. Definition der Transformationszone / Junktionslinie

Im Sinne der Definition der AGCPC bezieht sich die Definition des Typs der Transformationszone auf die Lokalisation der *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze [PZG]*. Das ist mitunter missverständlich. Die Begrifflichkeiten zur Beschreibung der *Transformationszone* und der *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze [PZG]* sollten zum besseren Verständnis deutlicher voneinander abgegrenzt werden. Im *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* ist nur die *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze [PZG]* maßgeblich für die Beschreibung der Junktionslinie, wobei zur Beschreibung die Begrifflichkeiten der *originären*, sowie der *funktionellen Junktionslinie* eingeführt werden, in Anlehnung an *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* [48].

Mit Einführung des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* wird die Junktionslinie und ihre entsprechenden Typen wie folgt definiert:

- *Originäre Junktionslinie*: Die originäre Junktionslinie beschreibt die Grenzlinie zwischen dem originären Plattenepithel außen und dem sich in aktiver Metaplasie befindlichen oder dysplastischen Epithels innen (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, Linie 1). Der Übergang der beiden Bereiche ineinander kann entweder scharf abgegrenzt oder abgestuft sein.
- *Funktionelle Junktionslinie*: Die funktionelle Junktionslinie beschreibt die Grenzlinie zwischen dem sich in aktiver Metaplasie befindlichen oder dysplastischen Gewebe außen und dem originären Zylinderepithel der Endozervix, welches sich im Rahmen einer Ektopie auf der Portiooberfläche darstellt, innen (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, Linie 2).
- *Transformationszone*: Bei der Transformationszone handelt es sich um die Zone, welche zwischen den beiden beschriebenen Junktionslinien liegt (s. *Abbildung 13*). Das Gewebe in der Transformationszone setzt sich aus Gewebe zusammen, welches sich entweder in

aktiver Metaplasie befindet und aus Anteilen von Plattenepithel und Zylinderepithel besteht und/oder atypische Veränderungen in Form von Dysplasien aufweist. Metaplasie und Dysplasie können entsprechend parallel vorliegen.

Die Umwandlung von Zylinder- in Plattenepithel findet dabei nicht direkt statt, sondern geht nach heutigem Verständnis überwiegend von Reservezellen aus, welche sich aufgrund des veränderten Milieus, u. a. bedingt durch den vaginalen pH-Wert, zu Plattenepithelzellen differenzieren, welche das Drüsenepithel nach und nach überwachsen. Residuen dieses Prozesses sind die sich vereinzelt darstellenden *Ovula nabothi*, welche auch als Retentionszysten bezeichnet werden. Sie sind bedingt durch sich anstauendes Sekret, welches durch den plattenepithelialen Überwuchs nicht an die Oberfläche entlassen werden kann.

Abgrenzend von der Klassifikation nach RIO sollen im *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* vier Typen der Transformationszone zur Anwendung kommen, wobei der Begriff der *Transformationszone* durch den der *Junktionslinie* ersetzt wird, um den Bezug auf die *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze [PZG]* als Linie, vielmehr als eine (Transformations)-Zone, zu verdeutlichen.

- *JL-Typ 1*: Die Junktionslinie, originär oder funktionell, liegt zirkulär vollständig einsehbar auf der Ektozervix.
- *JL-Typ 2*: Die Junktionslinie, originär oder funktionell, liegt größtenteils auf der Ektozervix und ist nahezu vollständig einsehbar. In einem Bereich ist sie nur unter zu Hilfenahme eines Instrumentes vollständig einsehbar, wenn beispielsweise der Zervikalkanal geringfügig auf gespreizt wird.
- *JL-Typ 3a*: Die Junktionslinie, originär oder funktionell, ist zirkulär nicht vollständig einsehbar, auch nicht unter zu Hilfenahme eines Instrumentes. Ein Anteil der Junktionslinie ist jedoch auf der Ektozervix lokalisiert und beurteilbar.
- *JL-Typ 3b*: Die Junktionslinie ist nicht sichtbar. Die Ektozervix wird von Plattenepithel überzogen, bei dem die Metaplasie (vollständig) abgeschlossen ist. Plattenepithel zieht bis zum Eingang der Zervikalkanals.

Bereits vor der Auswertung des hier untersuchten Patientinnenkollektivs wurde die Annahme gemacht, dass die Transformationszone in ihrer Ausprägung nach den Typen 1-3, wie sie von der *AGCPC* beschrieben wird (vgl. [Transformationszone](#)), keinen Einfluss auf die Beurteilbarkeit der kolposkopischen Untersuchung hat. So sind nach der Auffassung des *Kölner Kolposkopie*

Konzepts [KKK] grundsätzlich alle Typen der Transformationszone auswertbar. Zudem empfiehlt sich eine Unterteilung der Typ 3 Befunde in einen Typ 3a und 3b, um eine zumindest teilweise einsehbare *funktionelle Junktionslinie* von einer vollständig nicht einsehbaren *funktionellen Junktionslinie* zu unterscheiden. Zudem konnte in einigen Patientinnen eine Zone des ekto- zu endozervikalen Überganges ausgemacht werden, in der sich der Zervikalkanal aufweitet und trichterförmig in die Tiefe neigt und so die Beurteilung eines Teils der Endozervix ermöglicht. Sollte die Junktionslinie in diesem Bereich sichtbar sein, obwohl die ektozervikale Portiooberfläche von reifem Plattenepithel überzogen ist, so kann die Einteilung der Junktionslinie nach dem oben genannten Schema erfolgen. Darüber hinaus wird die *Ekto-/Endozervikale-Übergangs-Zone [EEÜZ]* im *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* nach den folgenden Kriterien gesondert beurteilt:

- Einsehbarkeit: ja / nein
- Essigfärbung: E1, E2, E3
- Jod-Reaktion jod-positiv, jod-gelb, jod-positiv mit jodgelbem Areal, jod-negativ
- Epithelart: Plattenepithel, Drüsenepithel, gemischt Platten- und Drüsenepithel
- Metaplasie: nicht sichtbar, unreif, reif, kombiniert unreif/reif, nicht ektozervikal (nur im Zervikal-Eingang sichtbar)
- Dysplasie: vorhanden / nicht vorhanden

4.1.3. Beurteilung der Transformationszone / Junktionslinie

Im hier vorliegenden Kollektiv an Patientinnen konnte die Transformationszone in 90% beurteilt werden (336/371). In 10% (35/371) war aufgrund einer zuvor erfolgten Konisation keine Beurteilung der originären oder funktionellen Junktionslinie möglich, da es sich bei dem sich darstellenden Übergang von Plattenepithel in (endozervikales) Drüsenepithel um einen iatrogenen (oder artifiziellen) Übergang handelt. Innerhalb der Gruppe der 336 Patientinnen mit beurteilbarer Transformationszone lag die folgende Verteilung von originärer und funktioneller Junktionslinie vor:

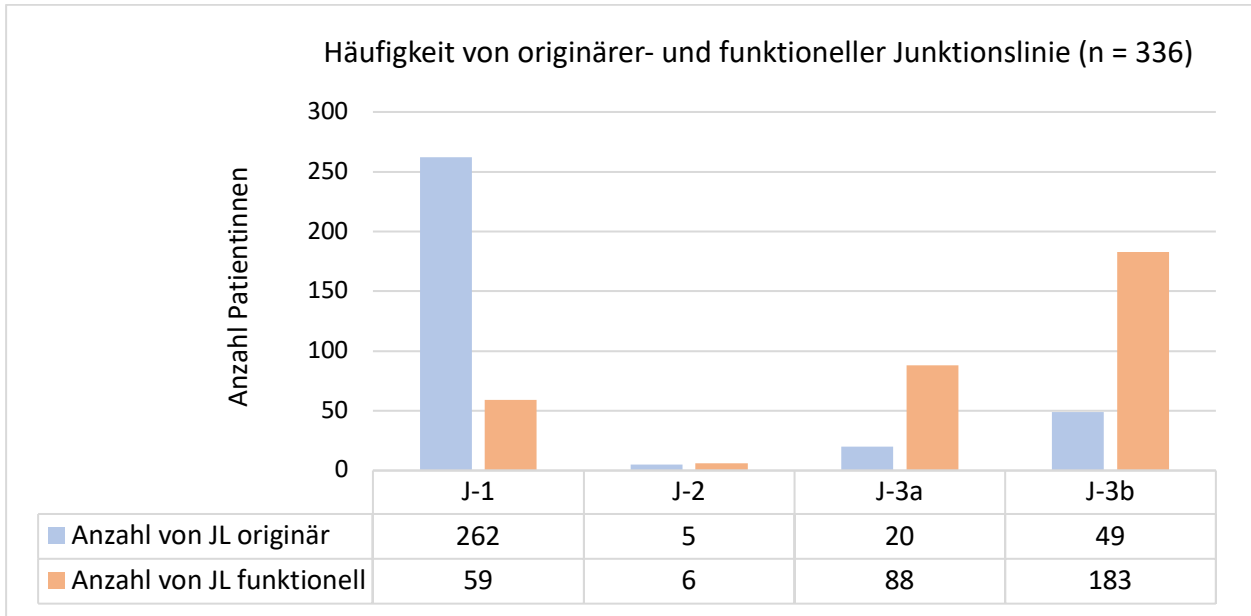


Abbildung 13: Vergleich der Häufigkeit der Typen der originären- und funktionellen Junktionslinie [JL] (n = 336)

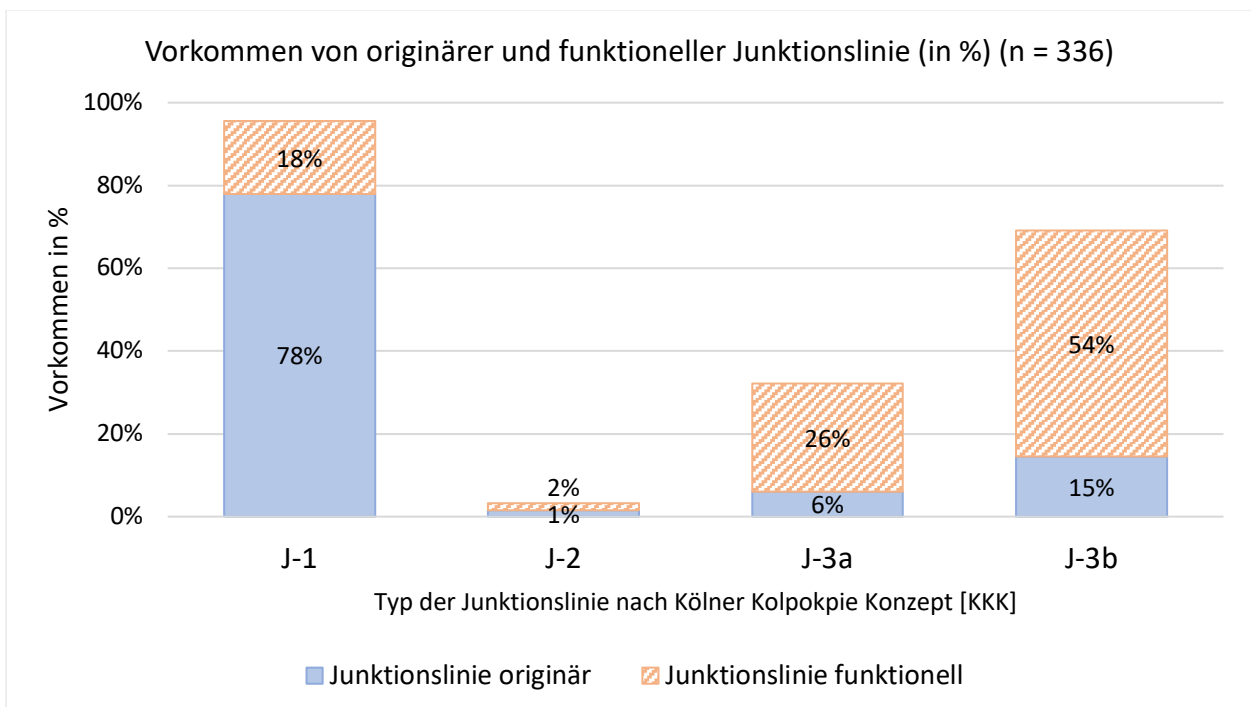


Abbildung 14: Vorkommen von originärer und funktioneller Junktionslinie (in %) (n = 336)

In *Abbildung 13* und *-15* zeigt sich der Unterschied der Beurteilbarkeit zwischen der originären- und der funktionellen Junktionslinie. Während sich die originäre Junktionslinie insbesondere im jungen Alter auf die periphere Portio projiziert, liegt die funktionelle Junktionslinie zunehmend verdeckt im endozervikalen Bereich der Zervix und ist in über der Hälfte der Patientinnen nicht oder nur zu Teilen beurteilbar. Um die Veränderungen der Lage der Junktionslinien abbilden zu können, wird die Verteilung der originären- und funktionellen Junktionslinie innerhalb der Altersklassen der Patientinnen in *Tabelle 5* und *-7* gezeigt.

Tabelle 5: Verteilung der Typen der originären Junktionslinie im Bezug zum Alter der Patientin (n = 336)

Junktionslinie originär	J-1	J-2	J-3a	J-3b	
Altersklassen					Anzahl
19-24J	33	0	1	1	35
25-29J	64	0	4	7	75
30-34J	70	1	4	5	80
35-39J	42	1	2	6	51
40-44J	27	2	3	7	39
45-49J	13	1	3	7	24
50-54J	8	0	2	6	16
55-59J	2	0	0	5	7
60-64J	1	0	0	4	5
65-69J	1	0	1	1	3
70-74J	0	0	0	0	0
75-79J	0	0	0	0	0
80-84J	0	0	0	0	0
> 85J	1	0	0	0	1
Gesamt	262	5	20	49	336

Physiologisch nimmt die Fläche der Ektopie mit zunehmendem Lebensalter zu Gunsten der plattenepithelialen Transformation ab. Unter der Annahme, dass bei älteren Patientinnen vermehrt eine Junktionslinie vom Typ J-3a oder J-3b vorliegt, wurde das Durchschnittsalter der Patientinnen je Typ der Junktionslinie bestimmt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Diagrammen abgebildet.

Tabelle 6: Durchschnittsalter je nach Typ der originären Junktionslinie (n = 336)

Durchschnittsalter je Typ der originären Junktionslinie (n = 336)	Alter im Durchschnitt
J-1 (n = 262)	33
J-2 (n = 5)	41
J-3a (n = 20)	39
J-3b (n = 49)	43

Bei der originären Junktionslinie liegt das Durchschnittsalter bei Vorliegen einer Junktionslinie Typ J-3b etwa 10 Jahre höher als bei einer Junktionslinie vom Typ J-1. Der Ausschlag des Durchschnittsalters bei J-2 kann durch die geringe Zahl an Patientinnen (n = 5) bei einer Spanne von 34 - 48 Jahren erklärt werden und ist somit nicht aussagekräftig.

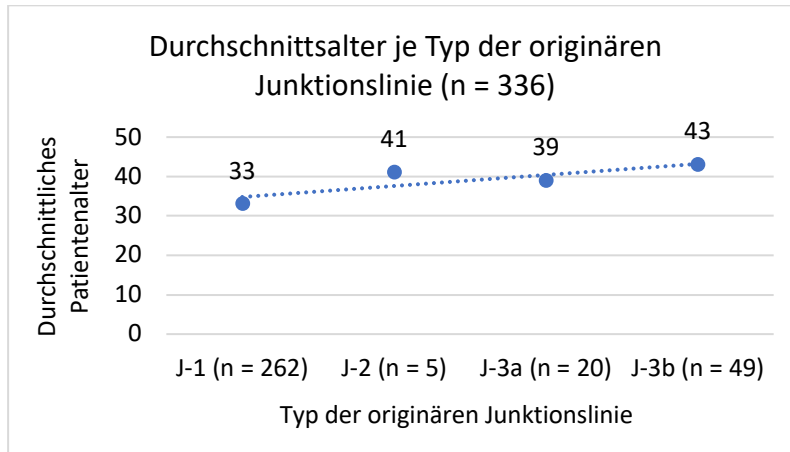


Abbildung 15: Durchschnittsalter je nach Typ der originären Junktionslinie (n = 336)

Im Gegensatz zur originären Junktionslinie differiert das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Betrachtung der funktionellen Junktionslinie in geringerem Maße. Eine Erklärung könnte die geringere Variabilität des Übergangs zwischen endozervikalem Drüsenepithel zu metaplastischen oder dysplastischen Plattenepithel der Portiooberfläche sein, da die Metaplasie von der Tendenz zentripetal fortschreitet.

Tabelle 7: Verteilung der Typen der funktionellen Junktionslinie im Bezug zum Alter der Patientin (n = 336)

Junktionslinie funktionell	J-1	J-2	J-3a	J-3b	Anzahl
Altersklassen					
19-24J	8	0	8	19	35
25-29J	17	0	17	41	75
30-34J	15	2	20	43	80
35-39J	6	1	18	26	51
40-44J	6	1	15	17	39
45-49J	4	0	4	16	24
50-54J	2	2	3	9	16
55-59J	0	0	1	6	7
60-64J	0	0	1	4	5
65-69J	0	0	1	2	3
70-74J	0	0	0	0	0
75-79J	0	0	0	0	0
80-84J	0	0	0	0	0
> 85J	1	0	0	0	1
Gesamt	59	6	88	183	336

Tabelle 8: Durchschnittsalter je nach Typ der funktionellen Junktionslinie (n = 336)

Durchschnittsalter je Typ der funktionellen Junktionslinie (n = 336*)	Alter im Durchschnitt
J-1 (n = 59)	33
J-2 (n = 6)	41
J-3a (n = 88)	35
J-3b (n = 183)	36

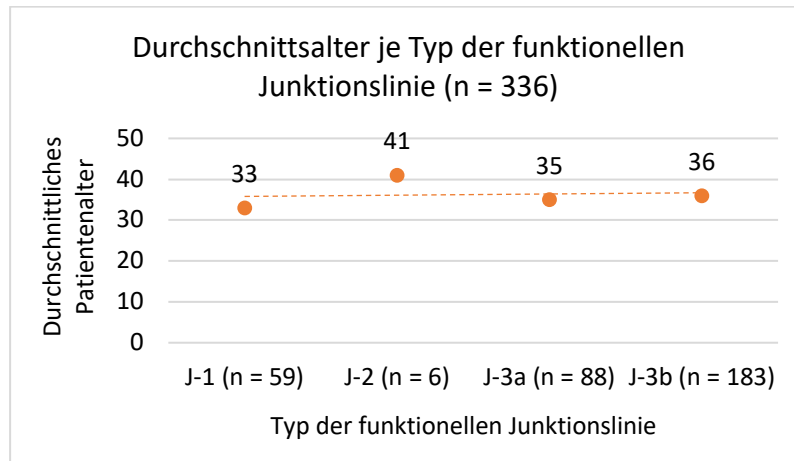


Abbildung 16: Durchschnittsalter je nach Typ der funktionellen Junktionslinie (n = 336)

Die Fläche der Ektopie verringert sich folglich im Alter, da sich originäre und funktionelle Junktionslinie einander annähern. Für die Entstehung einer Dysplasie scheint nach aktuellem Kenntnisstand jedoch nicht die Größe der Transformationszone entscheidend. Vielmehr entstehen Dysplasien nach mehrheitlicher Meinung an der Übergangszone von Platten- zu Zylinderepithel und somit an der Junktionslinie selbst, unabhängig von ihrer Lokalisation auf der Portiooberfläche. Da jedoch die Ausbildung einer weiter fortgeschrittenen Dysplasie, der Theorie der Dysplasie-Karzinom-Sequenz folgend, einer längeren zeitlichen Entwicklung unterliegt, ist anzunehmen, dass der Großteil der Dysplasien im inneren bis mittleren Drittel der Transformationszone zu finden ist.

In Anbetracht einer verstärkten Essigreaktion von Epithelien, die einem metaplastischen oder dysplastischen Prozess unterliegen, kann von der Lokalisation der ausgeprägtesten Essigreaktion (= *Essigreaktion im punctum maximum*) auf die Lokalisation ebenjener metaplastischer oder dysplastischer Prozesse geschlossen werden. Die Verteilung der Lokalisation der *Essigreaktion im punctum maximum* zeigt *Abbildung 17*. In 31% liegt die stärkste Essigreaktion im inneren und mittleren Portiodrittel. In 23% rein im inneren Drittel. Eine lokalisierte Essigreaktion im ausschließlich äußeren Drittel ist hingegen mit 6% relativ selten.

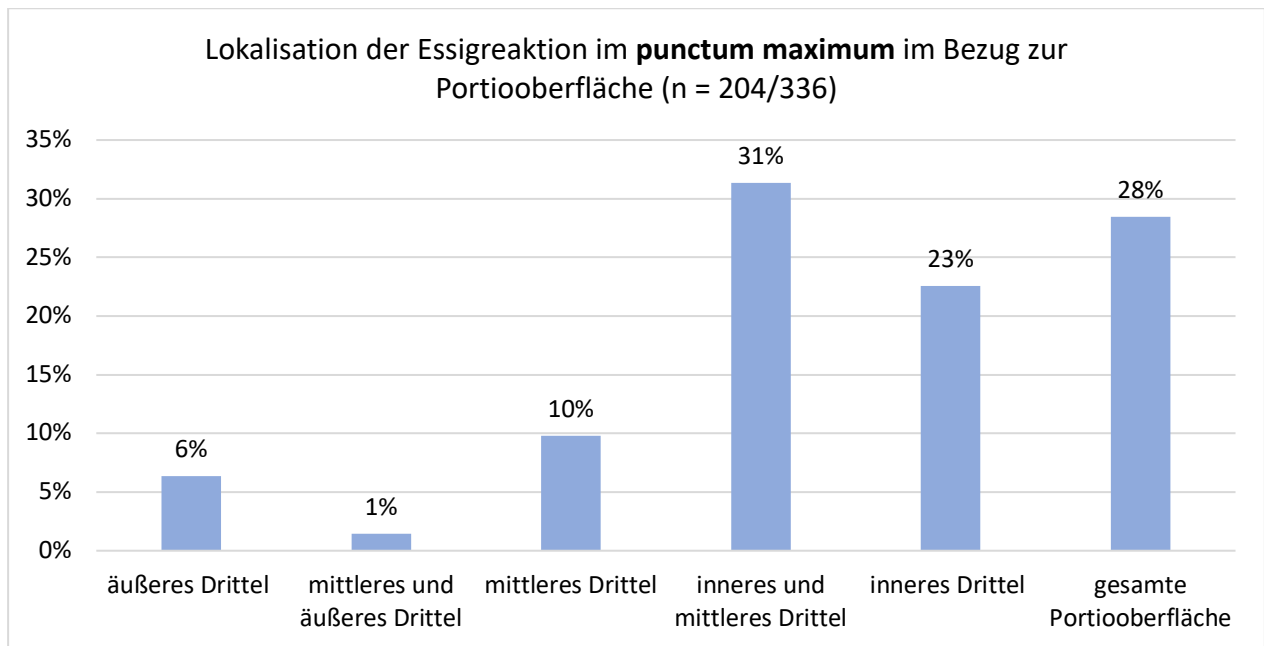


Abbildung 17: Lokalisation der Essigreaktion im *punctum maximum* im Bezug zur Portiooberfläche (n = 204/336)

Mit zunehmender Dauer und Ausbreitung einer aktiven Metaplasie steigt zu erwartender Weise auch die Wahrscheinlichkeit einer dysplastischen Veränderung. Die durchgehende essigweiße Färbung der gesamten Portiooberfläche ist als Hinweis auf einen hochaktiven metaplastischen oder dysplastischen Prozess zu werten und sollte je nach Intensität der Essigfärbung anlassgebend für eine bioptische Sicherung sein. Darüber hinaus sind weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysplasie bekannt, auf die an anderer Stelle eingegangen wird. Entscheidend ist die Annahme, dass mit einer nach zentripetal wandernden Junktionslinie die Transformationszone stetig kleiner wird, sich aber umgekehrt proportional die bereits transformierte Zone vergrößert. Folglich wird aus einer originären Junktionslinie vom Typ 1 unter stetig wandernder *Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze [PZG]* über die Dauer eine Junktionslinie vom Typ 3. Die Ausbreitung der originären Junktionslinie nach zentral bedeutet, dass zunehmend mehr Zellen einem metaplastischen Reiz ausgesetzt wurden, welcher ein Risikofaktor für Fehler in der Zellproliferation und demnach Entwicklung einer Dysplasie ist. Zudem erhöht der metaplastische Transformationsprozess die Vulnerabilität der ektozervikalen Zellen für eine HPV-Infektion, welche ebenfalls als gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms gilt. [49] Demnach sollte das Risiko für das Vorliegen einer dysplastischen Zellveränderungen bei einer Junktionslinie vom Typ 3 als erhöht eingestuft werden, im Vergleich zu einer Junktionslinie Typ 1. Wie angeführt ist eine Beurteilung der Kolposkopie unter Anwendung der RIO-Klassifikation bei einer Transformationszone Typ 3, entsprechend einer Junktionslinie Typ 3, nach *IFCPC* nur eingeschränkt bis gar nicht möglich, obwohl in der überwiegenden Anzahl der Fälle mindestens ein *major change* nach RIO vorhanden war (s. Tabelle 9: *Kolposkopische Merkmale (major changes) bei Patientinnen mit einer Transformationszone Typ 3*).

Tabelle 9: Kolposkopische Merkmale (major changes) bei Patientinnen mit einer Transformationszone Typ 3

Merkmale	Fälle mit CIN III und entsprechendem Merkmal	davon Transformationszone Typ 3	davon Transformationszone Typ 3 in %
Essigfärbung E2 oder E3 (punctum maximum)	76	65	86%
grobes Mosaik	20	19	95%
grobe Punktierung	17	15	88%
Niveaunterschiede - kolposkopisch grob - makroskopisch grob	43	38	88%
Ridge Sign - mittleres Ridge Sign - ausgeprägtes Ridge Sign	5	5	100%

Von den 271 Patientinnen (73%) mit einer funktionellen Junktionslinie vom Typ J-3a oder J-3b, welche in der Beurteilung nach RIO als nicht oder nur eingeschränkt beurteilbar gelten, liegt bei 81 Patientinnen (29%) eine CIN III vor. Ausgehend von allen Befunden einer CIN III liegt bei 84% (81/96) eine funktionelle Junktionslinie vom Typ J-3a oder J3-b vor.

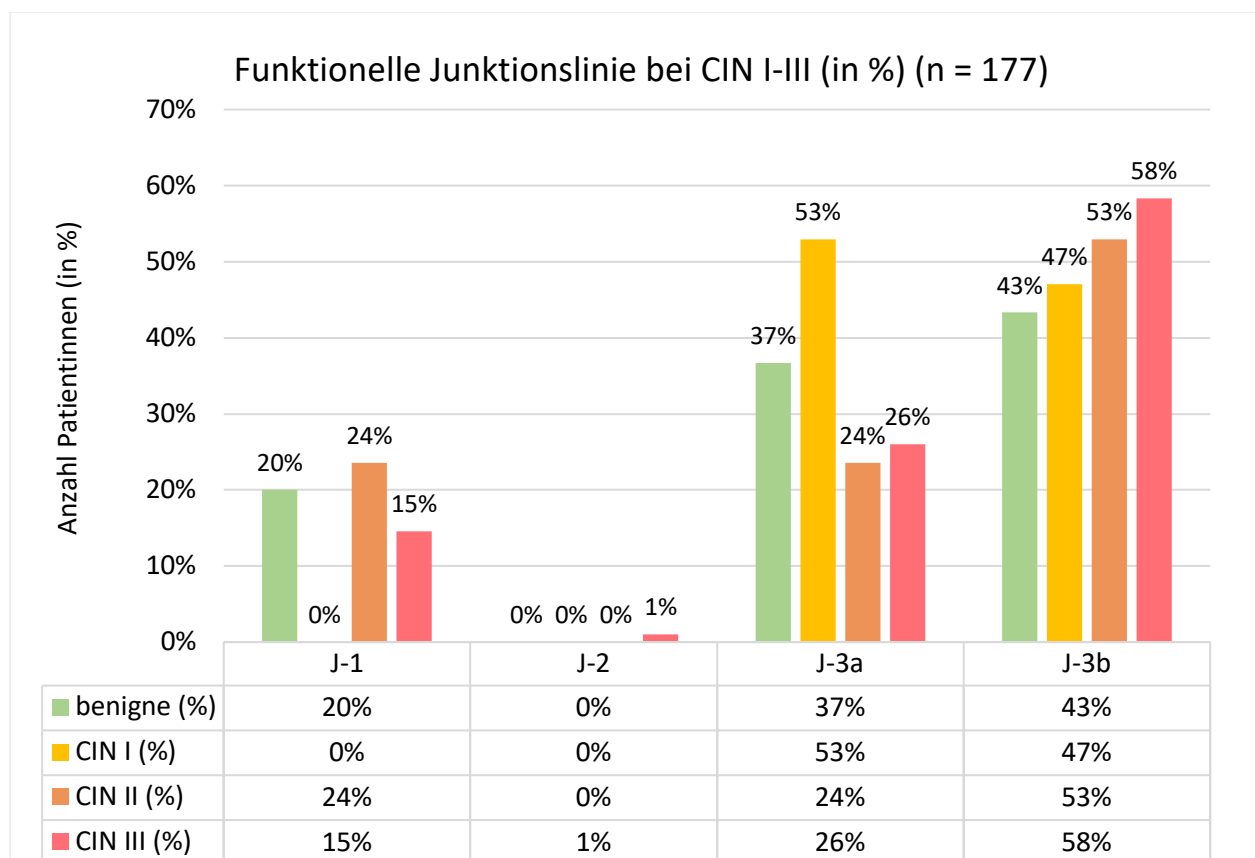


Abbildung 18: Funktionelle Junktionslinie bei CIN I-III (in %) (n = 177)

Im Anhang zur *Erläuterung und Anwendung der kolposkopischen Nomenklatur der IFCPC nach RIO 2011* wurde auf den Aspekt der eingeschränkten Beurteilbarkeit kolposkopischer Befunde bei einer Transformationszone Typ 3 eingegangen, indem von der generellen Nicht-Beurteilbarkeit abgesehen wird, sofern bei „grundsätzlich optimalen kolposkopischen Untersuchungsbedingungen [...] die Einstufung dennoch als adäquat zu bewerten“ ist [25].

Nach der Ansicht des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* sollte eine Kolposkopie immer als beurteilbar eingestuft werden, sofern die Portio vollständig, beziehungsweise zu überwiegenden Teilen, einsehbar ist. In diesen Fällen sollte die Kategorisierung der originären, sowie der funktionellen Junktionslinie erfolgen, jedoch ohne Bedeutung für die generelle Beurteilbarkeit der Kolposkopie. Die Begriffe der originären wie funktionellen Junktionslinie sind im *Kapitel 1.1 Definition* der Transformationszone definiert. Durch die uneingeschränkte kolposkopische Beurteilbarkeit der Transformationszone, beziehungsweise der Junktionslinie innerhalb des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* wird der Fokus der kolposkopischen Bewertung auf das Vorhandensein kolposkopischer Kriterien, wie oben genannte *major changes*, gerichtet. Bei Anwendung des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* konnten von den 101 Fällen einer histologisch gesicherten CIN III alle Fälle kolposkopisch beurteilt werden.

4.1.4. Verteilung der zytologischen Befunde und Korrelation zu den histologischen Befunden der CIN

Die Zytologie beurteilt den Grad der Dysplasie einer *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]* nach Vorhandensein malignitätsverdächtiger Zelltypen im ekto- und endozervikalen Abstrich mit anschließender Färbung nach Papanicolaou. Die Verteilung der zytologischen Befunde ist in der folgenden *Abbildung 19: Verteilung der zytologischen Befunde auf ekto- und endozervikal nach Pap-Klassifikation (n = 371)* gezeigt.

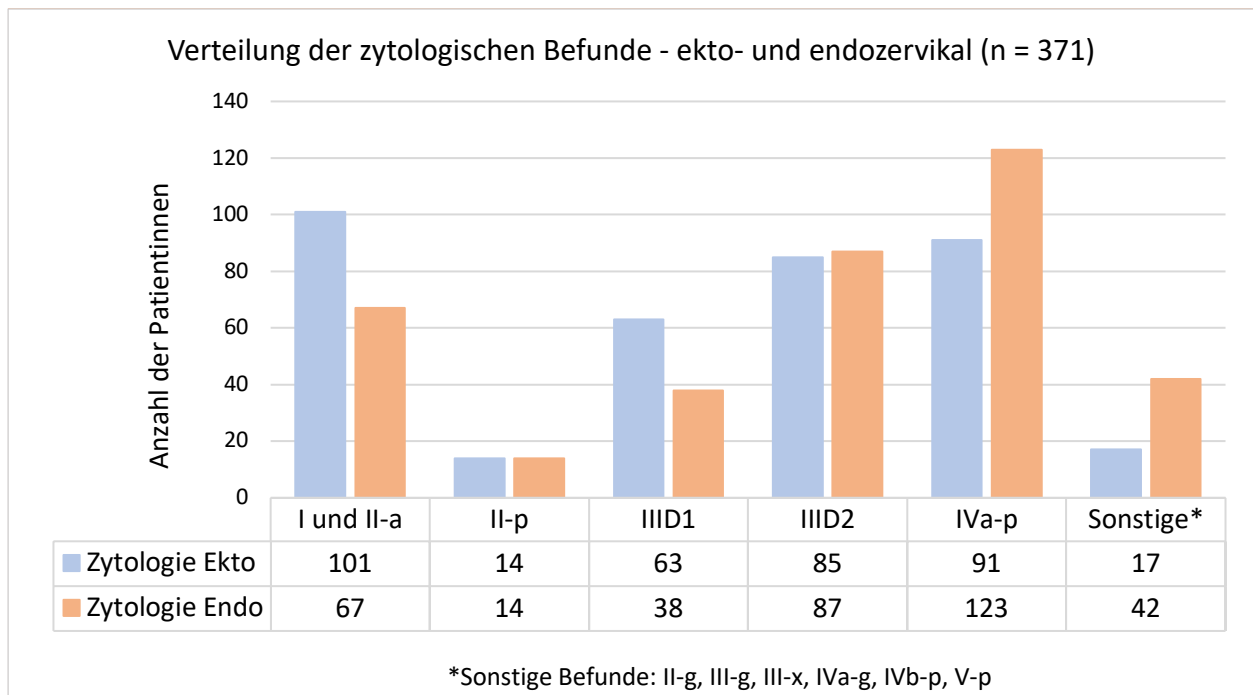


Abbildung 19: Verteilung der zytologischen Befunde auf ekto- und endozervikal nach Pap-Klassifikation (n = 371)

Die folgenden Tabellen stellen den ermittelten zytologischen Befund nach Pap-Klassifikation dem der bioptisch gesicherten *cervikalen intraepithelialen Neoplasien [CIN]* gegenüber. Die ermittelten Zahlen decken sich annähernd mit literarischen Angaben der Sensitivität der Zervixzytologie von im Mittel circa 50% (30-87% in Metaanalysen [50]). Die hier ermittelten Werte beziehen sich jeweils auf die bioptisch gesicherte CIN. Eine eventuell vorliegende (höhergradige) CIN in einem Konisationspräparat könnte die Sensitivität positiv beeinflussen. Da endozervikale Dysplasieherde kolposkopisch jedoch nicht hinreichend erfassbar sind, wurden die Konisationsbefunde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Darüber hinaus steigt die Sensitivität der Zervixzytologie mit zunehmender Anzahl der Abstriche [50], weswegen es sich empfiehlt, einen getrennten Abstrich von Endo- und Ektozervix zu entnehmen und auf getrennten Objektträgern zu fixieren.

Dieses Vorgehen ermöglicht zudem die genauere Differenzierung zwischen Befunden, die rein endozervikal gelegen sind und durch eine Biopsie nicht erfasst werden konnten, und denen, die einen ektozervikalen Dysplasieherd aufweisen und entsprechend mit höherer Wahrscheinlichkeit eine CIN-Läsion in der Biopsie liefern. Zudem sollten die Ergebnisse der zytologischen Diagnostik aufgrund der variierenden Sensitivität (s. oben) stets in einen Gesamtkontext aller vorhandenen Befunde eingeordnet werden und nicht eine alleinige Therapieentscheidung bedingen.

Tabelle 10: Verteilung der ektozervikalen zytologischen Befunde auf eine bioptisch gesicherte CIN (n = 354)

Zytologie ektozervikal	CIN I	CIN II	CIN III	Anteil CIN I-III an Gesamtvorkommen	(in %)
I/II-a	2	12	24	38 / 101	38%
II-p	2	3	1	6 / 14	43%
IIID1	5	3	8	16 / 63	25%
IIID2	3	12	28	44 / 85	51%
IVa-p	4	4	20	28 / 91	31%
SUMME	16	34	81	131 / 354	37%

Tabelle 11: Verteilung der endozervikalen zytologischen Befunde auf eine bioptisch gesicherte CIN (n = 354)

Zytologie endozervikal	CIN I	CIN II	CIN III	Anteil CIN I-III an Gesamtvorkommen	in %
I/II-a	2	8	14	24 / 67	36%
II-p	0	4	3	7 / 14	50%
IIID1	3	3	12	18 / 38	47%
IIID2	4	7	26	37 / 87	43%
IVa-p	8	10	35	54 / 123	44%
SUMME	17	32	90	139 / 329	42%

4.1.5. Verteilung der histologischen Befunde

Im folgenden Abschnitt werden kolposkopisch atypische Befunde (im Folgenden atypische Merkmale) mit dem histologischen Befund der Biopsie nach CIN-Klassifikation korreliert. Für die Bezugnahme wurden die bioptisch gesicherten Befunde gewählt, obwohl in etwa der Hälfte der Patientinnen eine Konisation erfolgte (43%; 158/371), da davon auszugehen ist, dass sich einige der Dysplasien, die innerhalb eines Konisations-Präparates ermittelt werden, in der Endozervix lokalisiert sind und somit kein entsprechendes Korrelat auf der Portiooberfläche zeigen müssen. Die Verteilung der ermittelten bioptisch gesicherten Befunde zeigt *Abbildung 20: Verteilung nach CIN-Klassifikation: Biopsie (n = 188)*.

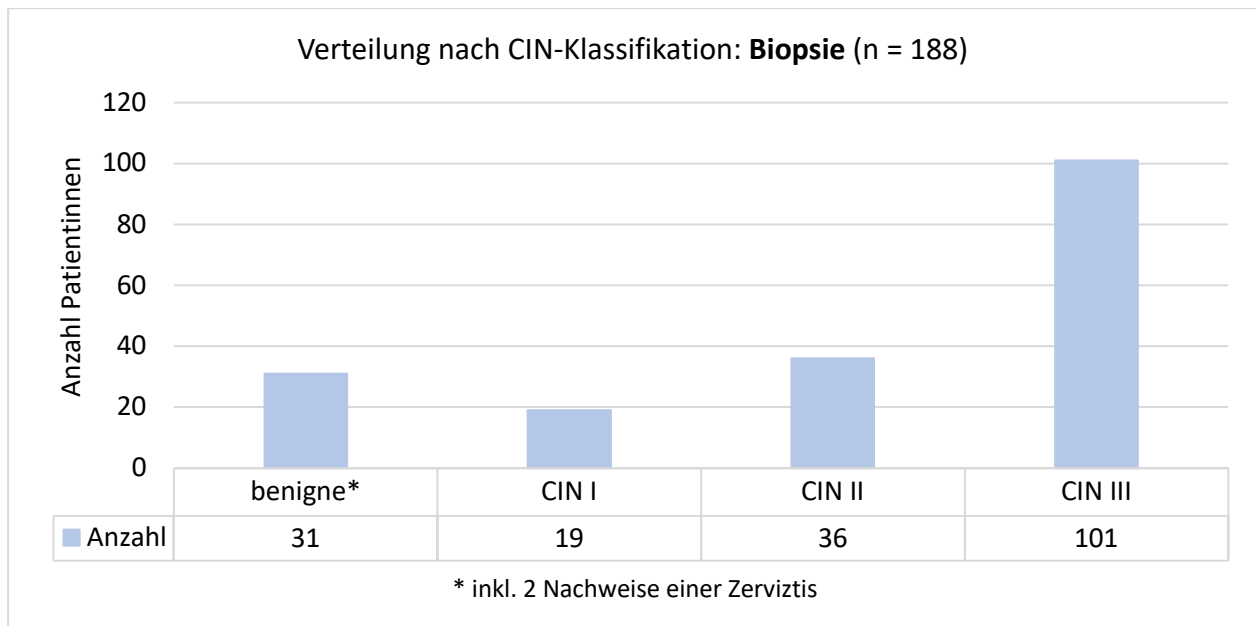


Abbildung 20: Verteilung nach CIN-Klassifikation: Biopsie (n = 188)

4.1.6. Essigreaktion und kolposkopische Merkmale

Die folgenden Abbildungen und Erläuterungen in diesem Kapitel zeigen die Assoziation bestimmter kolposkopischer Merkmale mit dem jeweiligen Grad einer CIN, jeweils im Vergleich zu einer Gruppe, welche in der Biopsie einen benignen Befund zeigt. Zu den folgenden Auswertungen müssen nachstehende Einschränkungen bedacht werden:

- Die Anzahl der Patientinnen je Gruppe des histologischen Befundes unterscheidet sich mitunter stark (vgl. 19 Patientinnen mit CIN I zu 101 Patientinnen mit CIN III).
- Anlassgebend für die Durchführung einer Biopsie ist, neben einem eventuell abklärungsbedürftigen Vorbefund, in der überwiegenden Anzahl der Fälle ein sich kolposkopisch darstellender atypischer Befund mit dem Vorliegen einer ausgeprägten Essigfärbung oder anderer atypischer Merkmale. In der Gruppe der benignen Befunde oder einer CIN I sind die atypischen Merkmale entsprechend überrepräsentiert, da sich die prozentuelle Häufigkeit nur auf die Gesamtheit bezieht, bei der eine Biopsie aufgrund einer der oben genannten Gründe durchgeführt wurde und der Verdacht auf eine höhergradige CIN bestand.
- Bei den Patientinnen, die zu einer Abklärungskolposkopie in die Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des Uniklinik Köln überwiesen wurden, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Patientinnen, welche im Rahmen der regulären Vorsorgeuntersuchung beim niedergelassenen Gynäkologen einen suspekten Befund aufwiesen.

In der Gesamtheit der Patientinnen mit einer niedriggradigen CIN oder einem benignen Befund wäre in der Regel keine kolposkopische Untersuchung durchgeführt worden. Das Auftreten der entsprechenden atypischen Merkmale dürfte daher in der Gesamtzahl aller Patientinnen mit benignem Befund oder CIN I nochmals deutlich niedriger liegen.

Eine Zellatypie wird entsprechend der *kolposkopischen Nomenklatur der Cervix uteri* nach IFPCC mit zunehmender Intensität der Essigfärbung assoziiert. Folglich ist mit einer Zunahme von ausgeprägten Essigreaktionen innerhalb der bioptisch gesicherten *zervikalen intraepithelialen Neoplasien* zu rechnen, insbesondere in der Gruppe der CIN III. Eine initiale Anfärbung im Essigtest zeigt sich ebenfalls bei Metaplasien, wobei diese eine schnellere Abblassung zeigen. Auch können entzündliche Veränderungen des Portioepithels eine geringfügige Essigfärbung verursachen. Entsprechend sollte stets die Dynamik der Essigfärbung mitbetrachtet werden.

Die Einteilung der Essigfärbung in Kategorien gestaltet sich mitunter schwierig, da oftmals unterschiedliche Farbqualitäten nebeneinander auftreten. Daher wurde eine Einteilung in zwei Qualitäten eingeführt. Zum einen die Einteilung in den Grad der Essigfärbung, welche die größte Fläche des Essigareals umfasst (= in der Fläche), sowie nach der punktuell maximalen Ausprägung der Essigfärbung (= punctum maximum). Die Ausprägung der Essigfärbung wird aufsteigend in einfach essigweiß (E1), zweifach (E2) und dreifach essigweiß eingeteilt, wobei E3 durch eine deckweiße Färbung charakterisiert ist. Die Gründe für die Unterschiede in der Intensität der Essigfärbung sind im Kapitel 3.2 *Methoden*

Kolposkopische Untersuchung und Dokumentation beschrieben.

Abbildung 21 zeigt die Verteilung der Essigfärbungen innerhalb der CIN-Klassen I bis III. Während sich auch bei benignen Befunden unspezifische leichtgradige essigweiße Flächen darstellen, findet sich mit zunehmender CIN eine Zunahme der zwei- und dreifach positiven flächenhaften Essigfärbung. Insbesondere die stufenweise Zunahme der dreifach positiven Essigfärbungen sollte hierbei beachtet werden.

In Hinblick auf die geringere Häufigkeit im Vergleich zu zweifach positiven Essigfärbungen muss bedacht werden, dass es sich bei dieser Betrachtung um die Essigfärbung in der maximalen Fläche handelt. Eine durchgehende E3-Färbung über die gesamte sich essigweiß darstellende Fläche stellt eher eine Ausnahme dar, was sich auch in den Zahlen zeigt. Vielmehr liegt überwiegend ein Nebeneinander unterschiedlicher Grade einer Metaplasie und Dysplasie vor, welches sich in der Intensität der Essigfärbung widerspiegelt.

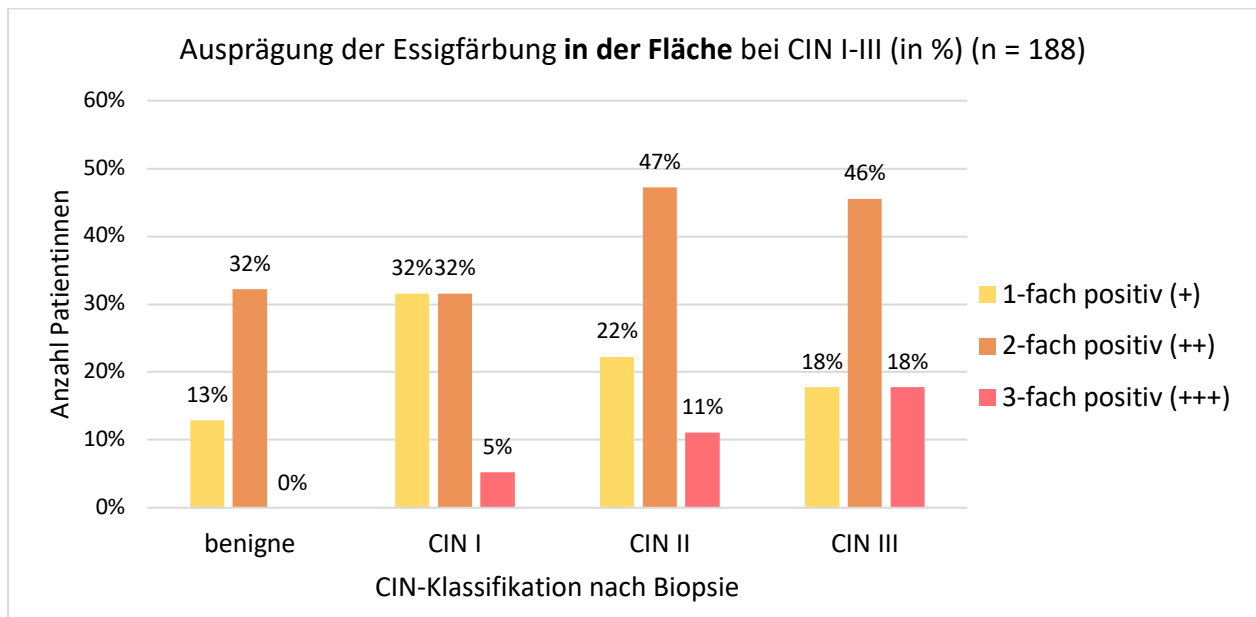


Abbildung 21: Ausprägung Essigfärbung i.d. Fläche bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Bei der Betrachtung der maximalen Ausprägung der Essigfärbung in der punktuell maximalen Ausprägung (= punctum maximum) zeigt sich eine vergleichbare Verteilung zu der Betrachtung der Essigfärbung in der maximalen Fläche, jedoch mit prozentuell höheren Zahlen der 3-fach positiven Essigareale, entsprechend der Assoziation mit einer höhergradigen CIN. Eine 3-fach positive Essigfärbung ist im Fall der benignen Befunde am ehesten durch eine Metaplasiezone bedingt, wobei eine E3-Situation als anlassgebend für die Durchführung einer Biopsie gewertet wird und die Häufigkeit einer E3-Färbung bei benignen Befunden insgesamt deutlicher geringer sein dürfte (s. Seite 62, Hinweise zu Einschränkungen der Auswertung).

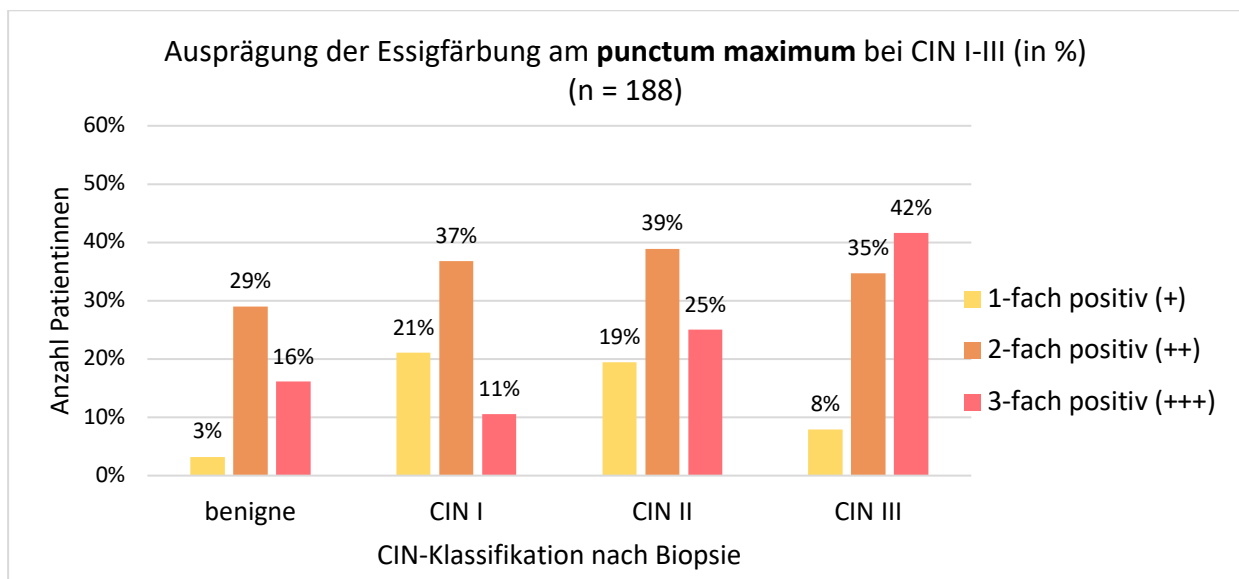


Abbildung 22: Ausprägung max. Essigfärbung bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Insbesondere zweifach positive Essigreaktionen (E2) kommen unspezifisch innerhalb aller Befundgruppen vor und sind daher allein wenig prädiktiv für das Vorliegen einer höhergradigen Zellatypie. Trotz Zunahme von dreifach positiven Essigreaktionen (E3) in der Gruppe der CIN III-Befunde entspricht die Essigreaktion in nur 42% der CIN III-Befunde einer E3 bei standardisierter Einwirkdauer von 90 Sekunden. Mit abnehmender oder nicht standardisierter Einwirkdauer könnte die Sensitivität der Essigfärbung weiter abnehmen. Umso entscheidender ist die standardgemäße Betrachtung weiterer atypischer kolposkopischer Merkmale, welche sich im Rahmen der Essigfärbung darstellen. Dazu gehören im Folgenden die Punktierung, das Mosaik, Niveauunterschiede und das Vorkommen eines *Ridge Sign*.

Das Vorhandensein und die Ausprägung einer Punktierung zeigen sich nach Applikation der Essiglösung. Die Einteilung der Punktierung erfolgt in drei Grade, wobei diese wie folgt definiert sind. Entsprechende Bilder finden sich im Kapitel 4.1 *Punktierung und Mosaik*.

- *Punktierung fein*: feinfleckige Punktierung, meist regelmäßige Anordnung
- *Punktierung grob*: großfleckige Punktierung, eher unregelmäßige Anordnung
- *Punktierung fein und grob*: gleichzeitiges Vorhandensein von Arealen mit feiner- und mit grober Punktierung

Das Auftreten einer feinen Punktierung wird entsprechend der *Kolposkopischen Nomenklatur der Zervix uteri* (RIO 2011) als *minor change* klassifiziert und wird, sofern vorhanden, mit niedrig-gradigen Dysplasien assoziiert. Die grobe Punktierung zählt zu den *major changes* und wird in der *RIO-Klassifikation* als Hinweis auf das Vorliegen einer höhergradigen CIN gewertet. Die Häufigkeit der jeweiligen Ausprägungen der Punktierung je histologischem Befund zeigt *Abbildung 23*.

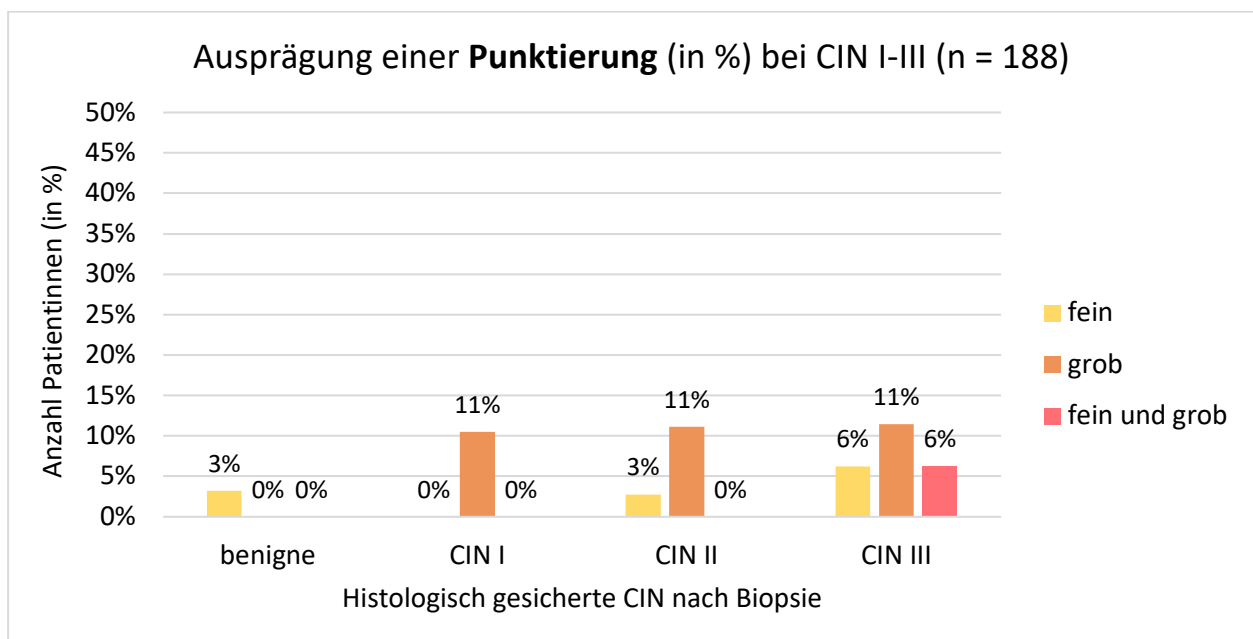


Abbildung 23: Ausprägung Punktierung bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Die feine Punktierung zeigt sich sowohl in der Gruppe der benignen Befunde als auch in der der CIN II und CIN III. Die prädiktive Aussagekraft einer feinen Punktierung ist definitionsgemäß und nach den hier vorliegenden Daten nur eingeschränkt vorhanden. Eine grobe Punktierung zeigt sich zumindest nur in den Gruppen mit einer bioptisch gesicherten CIN, davon in allen Graden der CIN I bis -III zu jeweils 11%. Es muss jedoch bedacht werden, dass erhebliche Unterschiede in den absoluten Zahlen innerhalb der Gruppen der CIN bestehen, sodass 11% in der Gruppe der CIN I einer Anzahl von 2 von 19 Patientinnen (2/19, 11%), bei CIN II 4 von 36 Patientinnen (4/36, 11%) und bei CIN III 11 von 101 Patientinnen (11/101, 11%) entspricht. Das gemeinsame Vorliegen einer sowohl feinen als auch groben Punktierung zeigt sich nur in der Gruppe der CIN III-Befunde und kann daher zumindest als hinweisgebend auf eine höhergradige Dysplasie gewertet werden.

Ähnlich stellen sich die Ergebnisse bei dem Vorhandensein eines Mosaiks dar. Auch hier zählt das feine Mosaik zu den *minor changes*, das grobe Mosaik zu den *major changes*. Ein grobes Mosaik kommt in jeder Befundklasse vor, jedoch mit zunehmender Häufigkeit in den Gruppen CIN II (10/36; 28%) und CIN III (19/101; 19%). Ein gleichzeitiges Vorhandensein von feinem und grobem Mosaik findet sich nur in bei einer Patientin, bei welcher die bioptische Sicherung eine CIN III ergab (1/101, 1%). Die geringe Häufigkeit des gleichzeitigen Vorliegens eines feinen und groben Mosaiks macht eine Aussage über die prognostische Relevanz unmöglich, dennoch erscheint es nachvollziehbar, ein allgemein unruhiges Bild von Gefäßphänomenen generell als prädiktiven Marker für das Vorliegen einer höhergradigen CIN zu werten.

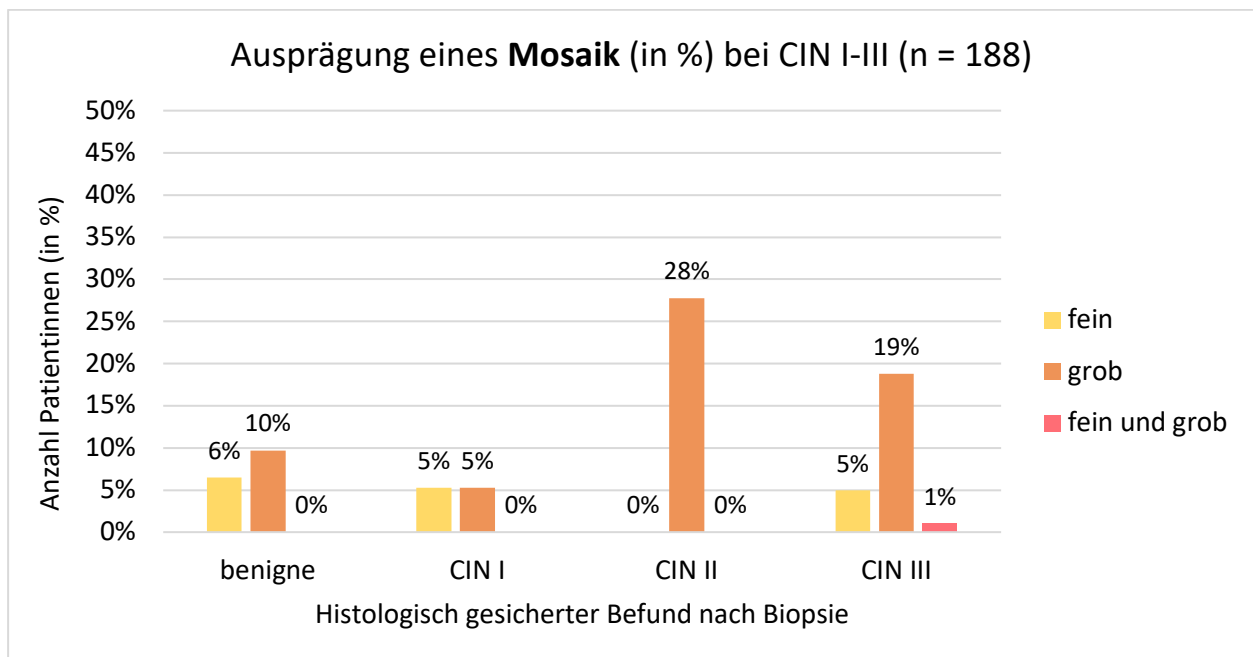


Abbildung 24: Ausprägung Mosaik bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Das Merkmal der Niveauunterschiede innerhalb des *Kölner Kolposkopie Konzepts* findet sich in der *Kolposkopischen Nomenklatur der Zervix uteri* (RIO 2011) am ehesten unter dem Punkt „unregelmäßige Oberfläche“ in der Kategorie *Verdacht auf Invasion* wieder. Innerhalb des *KKK* werden Niveauunterschiede als hinweisgebend auf einer höhergradige CIN gewertet, je ausgeprägter ein solcher vorhanden ist. Kolposkopische Niveauunterschiede lassen sich ausschließlich bei der Begutachtung der Portio durch das Kolposkop ausmachen und können in kolposkopisch feine Niveauunterschiede, bei denen lediglich eine fein-granuläre Oberflächenveränderung sichtbar ist, und kolposkopisch grobe Niveauunterschiede unterteilt werden. Kolposkopisch grobe Niveauunterschiede können sich als schollige Auflagerungen oder grob-unregelmäßige Drüsen- oder Zellformationen darstellen. Makroskopische Niveauunterschiede sind bereits bei Betrachtung der Portio mit dem bloßen Auge sichtbar und präsentieren sich zumeist in Form von Vorwölbungen der Portiooberfläche. Im Gegensatz zu einem *Ridge Sign* liegen jedoch keine Einziehungen vor. Entsprechende Bilder finden sich im Kapitel 4.2 *Niveauunterschiede*.

Ein Niveauunterschied konnte in 37% (124/371) aller Patientinnen gefunden werden. Damit entspricht ein Niveauunterschied dem zweithäufigsten atypischen Merkmal nach einer Essigfärbung. Das *KKK* wertet einen kolposkopisch groben Niveauunterschied als hinweisgebend auf eine dysplastische Veränderung, insbesondere wenn das Areal sich intensiv essigweiß darstellt. Ein feiner kolposkopischer Niveauunterschied kann ebenfalls durch eine dysplastische Veränderung bedingt sein, in der Abstufung ähnlich zu werten wie die Unterteilung in eine feine oder grobe Punktierung. Ein makroskopischer Niveauunterschied kann sowohl konstitutionell als auch durch maligne Veränderungen bedingt sein, aber bedarf nach Ansicht der *KKK* einer genaueren Betrachtung. Hervorzuheben ist, dass ein sich physiologisch darstellendes Träubchen- oder Drüsenepithel nicht als Niveauunterschied zu werten ist, auch wenn sich dieses anders als das glatte Plattenepithel der Portio darstellt. Gemeint sind lediglich Niveauunterschiede, welche nicht durch die physiologische Präsentation eines Gewebetyps definiert sind. Vorwölbungen der Portiooberfläche durch Ovula nabothi zählen demnach ebenfalls nicht zu den gemeinten Niveauunterschieden. *Abbildung 26* zeigt die Häufigkeit der jeweiligen Ausprägung von Niveauunterschieden je Gruppe des histologischen Befundes.

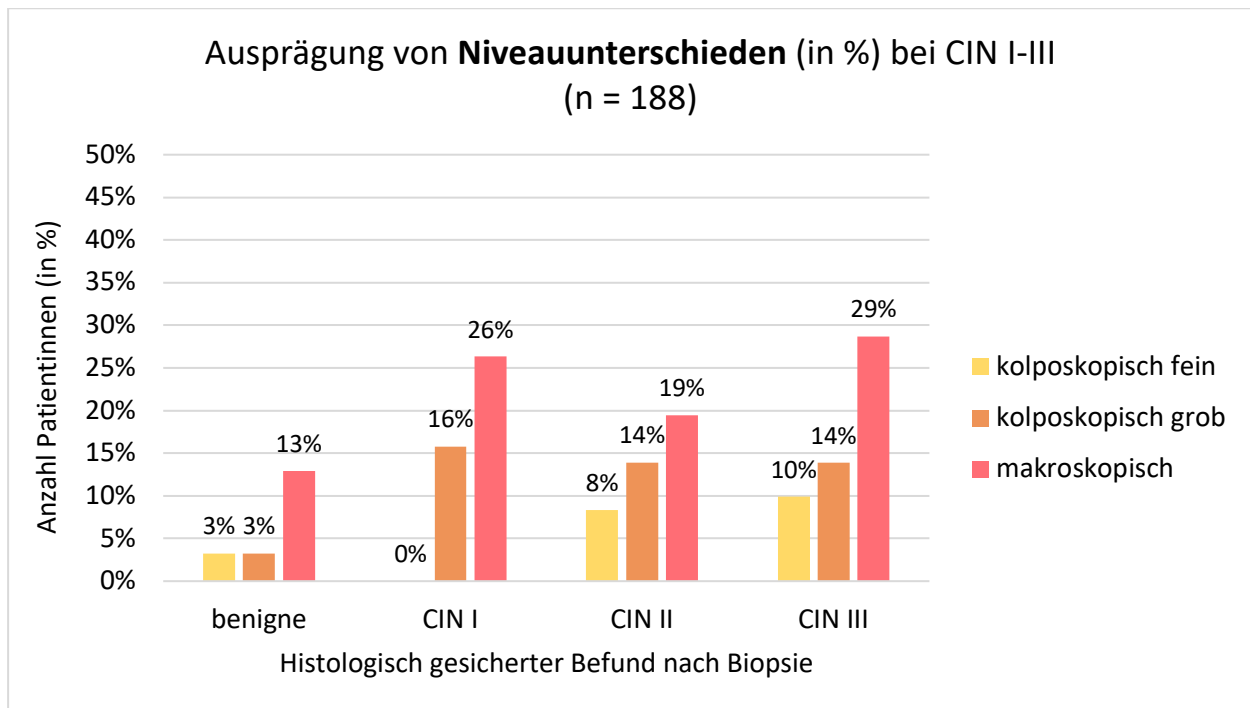


Abbildung 25: Niveauunterschiede bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Ein Niveauunterschied, in jeglicher Ausprägung, kommt in der Gruppe der benignen histologischen Befunde in insgesamt 19% vor, davon in 13% als makroskopischer Niveauunterschied. In der Gruppe der Befunde mit histologisch gesicherter CIN kommt ein Niveauunterschied bei einer CIN I und CIN II in jeweils 42% bei einer CIN III in 52% vor. Der Anstieg der Häufigkeit ist insbesondere durch die Zunahme an kolposkopischen Niveauunterschieden bedingt, was die Theorie unterstützt, dass insbesondere mikroskopische Niveauunterschiede durch dysplastische Zellveränderungen verursacht werden.

Eine andere Form einer Veränderung im Niveau der Portiooberfläche ist das *Ridge Sign*. Dieses präsentiert sich als bergrückenartige Verdichtung des Portioepithels und färbt sich mitunter essigweiß. Letzteres ist jedoch nicht als Grundsätzlichkeit zu sehen. In 52 Fällen dieses Patientinnen-Kollektivs zeigt sich bei den durchgeführten Kolposkopien ein *Ridge Sign*, wovon in 32 Fällen eine Biopsie entnommen wurde. Damit entspricht das *Ridge Sign* dem dritthäufigsten atypischen Merkmal, nach den Niveauunterschieden und der Essigfärbung.

In lediglich der Hälfte der Befunde mit *Ridge Sign* und Biopsie-Entnahme (53%; 17/32) färbte sich das *Ridge Sign* essigweiß. Auch wenn eine Essigfärbung einen zusätzlichen Hinweis auf die dysplastische Veränderung des Epithels in der Umgebung des *Ridge Sign* geben kann, ist eine ausbleibende essigweiße Anfärbung nach *KKK* nicht als widersprüchliches Kriterium zu einer Dysplasie zu werten. Vielmehr entspricht das *Ridge Sign* dem Prozess einer Epithelpoliferation, wie sie bei dysplastischen Veränderungen zu beobachten ist.

Das *Kölner Kolposkopie Konzept* definiert beim *Ridge Sign* unterschiedliche Ausprägungen. In die Kategorie „nur Einkerbungen“ werden Oberflächenveränderungen eingeordnet, welche sich lediglich in Form einer kerbenförmigen Absenkung des Epithels zeigen und so nach genauer Definition der AGCPC [51] nicht als *Ridge Sign* zu bezeichnen sind. Im Verlauf einzelner Patientinnen konnten diese Einkerbungen jedoch mitunter als Vorstufe eines *Ridge Sign* beobachtet werden. In diesen Fällen bildeten sich im zeitlichen Verlauf lateral der Einkerbungen Epithelleisten, welche dann einem *Ridge Sign* entsprachen. Daher wird die Kategorie der „Einkerbung“ in die Auswertung des *Ridge Sign* aufgenommen. Die weiteren Kategorien entsprechen der Ausprägung des *Ridge Sign* als leicht-, mittel- und ausgeprägtes *Ridge Sign*. Insbesondere die Unterteilung in leichtes *Ridge Sign* und ausgeprägtes *Ridge Sign* war unter den Beurteilenden mit hoher Übereinstimmung möglich. Die Zuordnung als mittleres *Ridge Sign* ergibt sich größtenteils aus einem Befund, welcher zwischen den beiden Kategorien von leichtem- und ausgeprägtem *Ridge Sign* einzuordnen ist. Alternativ zu den Bezeichnungen leichtes-, mittleres- und ausgeprägtes *Ridge Sign* bietet sich die Einteilung in Grade an, entsprechend einem *Ridge Sign* Grad 0 (nur Einkerbung), -I (leicht), -II (mittel) und -III (ausgeprägt). Bilder gemäß dem jeweiligen Grad des *Ridge Sign* sind im *Kapitel 4.3 Ridge Sign* dargestellt.

Die folgende *Abbildung 26* zeigt das Vorkommen des *Ridge Sign* je Grad der Ausprägung. Insbesondere das mittelschwere und das ausgeprägte *Ridge Sign* zeigen eine Korrelation zu dem entsprechenden Grad einer CIN (z.B. ausgeprägtes *Ridge Sign* (Grad III) lediglich bei dem Vorliegen einer CIN III).

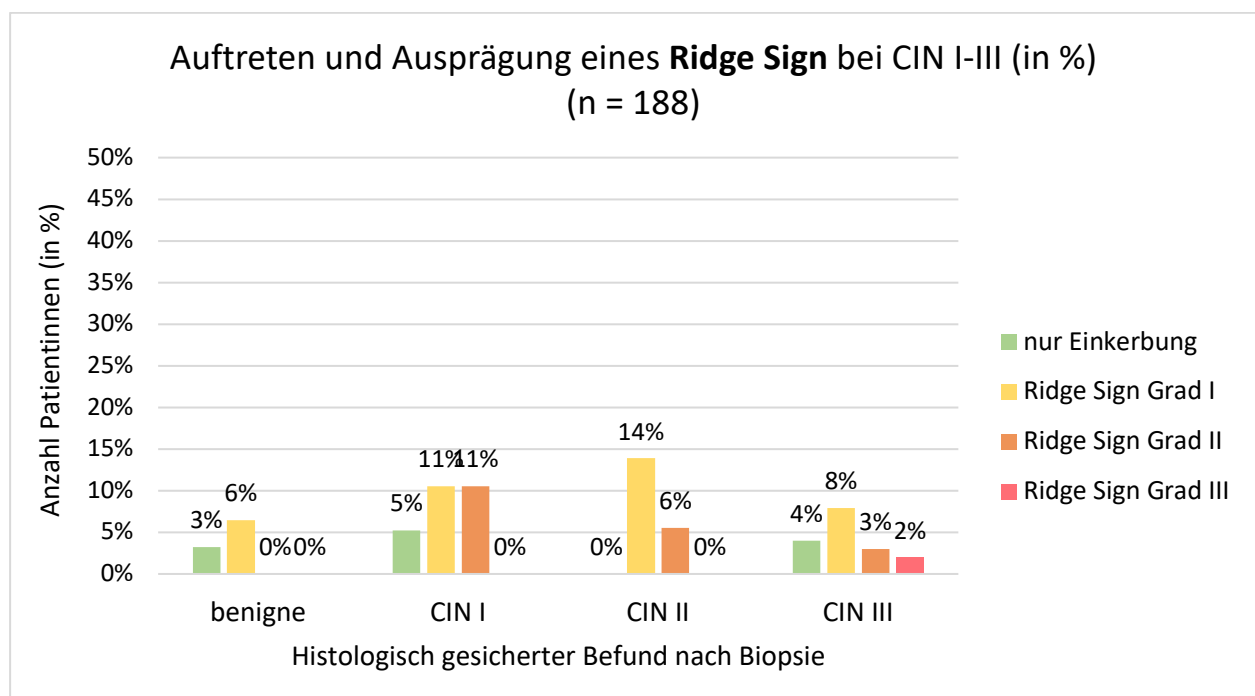


Abbildung 26: Auftreten und Ausprägung eines Ridge Sign bei CIN I-III (in %) (n = 188)

Angenommen wird eine Art Progress des *Ridge Sign* im Verlauf der dysplastischen Veränderung. Ein solcher Progress konnte aber nicht abschließend kolpophotografisch dokumentiert werden. Ein ausgeprägtes *Ridge Sign* mit zusätzlicher essigweißer Färbung sollte jedoch anlassgebend für eine Biopsie sein.

Die Erkennung und hier vorgestellte Einteilung der Ausprägung des *Ridge Sign* mag zu Beginn schwierig erscheinen. Im Verlauf unserer Arbeit hat sich jedoch eine hohe Konkordanz zwischen der Beurteilung durch unterschiedliche Begutachter der kolposkopischen Bilder gezeigt. Eine Anwendbarkeit dieses Schemas scheint daher praktikabel. Eine Publikation von *Scheungraber et al.* [52] bestätigt eine mögliche hohe inter- und intraindividuelle Reliabilität der Beurteilung des *Ridge Sign*, insbesondere bei erfahrenen Untersuchern. Auch wurde in dieser Publikation eine hohe Spezifität von 93% des *Ridge Sign* für eine CIN II und CIN III beschrieben, bei jedoch geringer Sensitivität von 33% [52]. In derselben Publikation wurde auch der Zusammenhang eines *Ridge Sign* mit einer Infektion mit HPV 16 beschrieben. Auf den Aspekt der Assoziation eines sich kolposkopisch darstellenden atypischen Merkmales und der Infektion mit einem spezifischen HPV-Genotypus beziehungsweise einer HPV-Infektion im Allgemeinen wird in den nächsten Kapiteln eingegangen.

4.2. Vorkommen und Verteilung der HPV-Infektionen

Im Rahmen der Differentialkolposkopie wurde eine HPV-Testung bei 340 Patientinnen durchgeführt. Bei 284 Patientinnen (76%; 284/340) konnte dabei eine HPV-Infektion mittels HPV-PCR nachgewiesen werden. Davon in 60% der Fälle mit mindestens einem high risk-HPV Genotyp.

Tabelle 12: Übersichtstabelle des HPV-Status (n = 371)

	Anzahl	Anteil aller HPV-Nachweise
Gesamt HPV: positiv	284	76%
Gesamt HPV: negativ	56	15%
ohne HPV-PCR	31	8%

Zur Beurteilung des HPV-Infektionsstatus werden verschiedene Gruppen der HPV-Infektionen je nach Dignität und Anzahl der HPV-Genotypen gebildet. Die Einteilung der HPV-Infektionsgruppen ist in der nachfolgenden *Tabelle 13* dargestellt. Die Zuordnung eines HPV-Genotypus zu der Gruppe der low-, intermediate- oder high risk HPV erfolgt nach dem onkongenen Potenzial und ist in Kapitel 3.3.6 *HPV-Diagnostik* erklärt.

HPV-Diagnostik

Tabelle 13: Einführung in die Bezeichnungen der HPV-Infektionsbefunde

Bezeichnung	Erklärung	Anzahl Patientinnen
HPV-Status: negativ	Kein HPV-Genotyp in der HPV-PCR nachweisbar	56
HR-HPV	HPV vom High risk-Typ, entsprechend IARC 1	141
IMR-HPV	HPV vom intermediate risk-Typ, entsprechend IARC 2a und -2b	14
LR-HPV	HPV vom low risk-Typ, entsprechend IARC 3	10
HPV-Monoinfektion	Patientinnen mit nur einem nachweisbaren HPV-Genotyp in der HPV-PCR	165
Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16	Lediglich ein HR-HPV-Genotyp in der HPV-PCR nachweisbar, hierbei <u>nicht</u> HPV 16	56
Monoinfektion: HPV 16	HPV 16 als einziger HPV-Genotyp nachweisbar	85
HPV-Kombinationsbefunde	Nachweis von zwei oder mehr HPV-Genotypen (HR und/oder IMR und/oder LR)	119
Kombination: ≥ 2 High risk-HPV	Nachweis von zwei oder mehr high risk-HPV Genotypen in einem Abstrich	51
Kombination: HR-HPV ohne HPV 16	HPV-HR Kombinationsbefund bei dem <u>kein</u> HPV 16 beteiligt ist	19
Kombination: HPV 16 +	HPV 16 und mindestens ein weiterer HR-HPV	22

Die nachfolgende *Tabelle 14* zeigt die absolute Häufigkeit der HPV-Genotypen an, summiert sowohl als Monoinfektion als auch im Rahmen eines HPV-Kombinationsbefundes. Der mit Abstand am häufigsten nachgewiesene HPV-Genotyp entspricht dem HPV Typ 16, welcher zu den onkogenen high risk-HPV (IARC Gruppe 1) gezählt wird. Mit einem Stern (*) markierte HPV-Genotypen sind Bestandteil der Gardasil®9-Impfung, welche seit 2016 in Deutschland zugelassen ist [53].

Tabelle 14: Übersicht über die absolute Häufigkeit der HPV-Befunde in Monoinfektionen und Kombinationsbefunden (n =284)

HPV Typ	Bewertung nach IARC	Anzahl (absolut)	Vorkommen in %
16*	1	124	44%
31*	1	31	11%
58*	1	26	9%
52*	1	26	9%
18*	1	25	9%
53	2B	22	8%
51	1	21	7%
73	2B	20	7%
66	2B	20	7%
59	1	17	6%
61	3	17	6%
68	2A	15	5%
33*	1	14	5%
45*	1	13	5%
<hr/>			
6*	3	7	2%
11*	3	2	1%

Je nachdem, ob ein oder mehrere HPV-Genotypen mittels HPV-PCR ermittelt werden, werden die HPV-Infektionen in Monoinfektionen oder Kombinationsbefunde unterteilt. Bei einer Monoinfektion wird nur ein HPV-Genotyp nachgewiesen. Die entsprechende Verteilung der Monoinfektionen ist in *Tabelle 15* gezeigt.

Tabelle 15: Übersichtstabelle der HPV-Monoinfektionen nach HPV-Typ (n = 165/284)

Monoinfektionen	Anzahl (absolut)	Anteil an HPV-Monoinfektionen (n = 165)	Anteil aller HPV-Nachweise (n = 284)
Low risk-HPV	10	6%	3,5%
Intermediate risk-HPV	14	8,5%	5%
davon:			
<i>probably carcinogenic (2A)</i>	1	7%	0,5%
<i>possibly carcinogenic (2B)</i>	13	93%	5%
High risk-HPV	141	85,5%	50%
davon:			
<i>High risk-HPV 16</i>	85	60%	30%
<i>High risk-HPV ohne HPV 16</i>	56	40%	20%
Gesamt	165	100%	58%

Tabelle 15 als Kuchendiagramm:

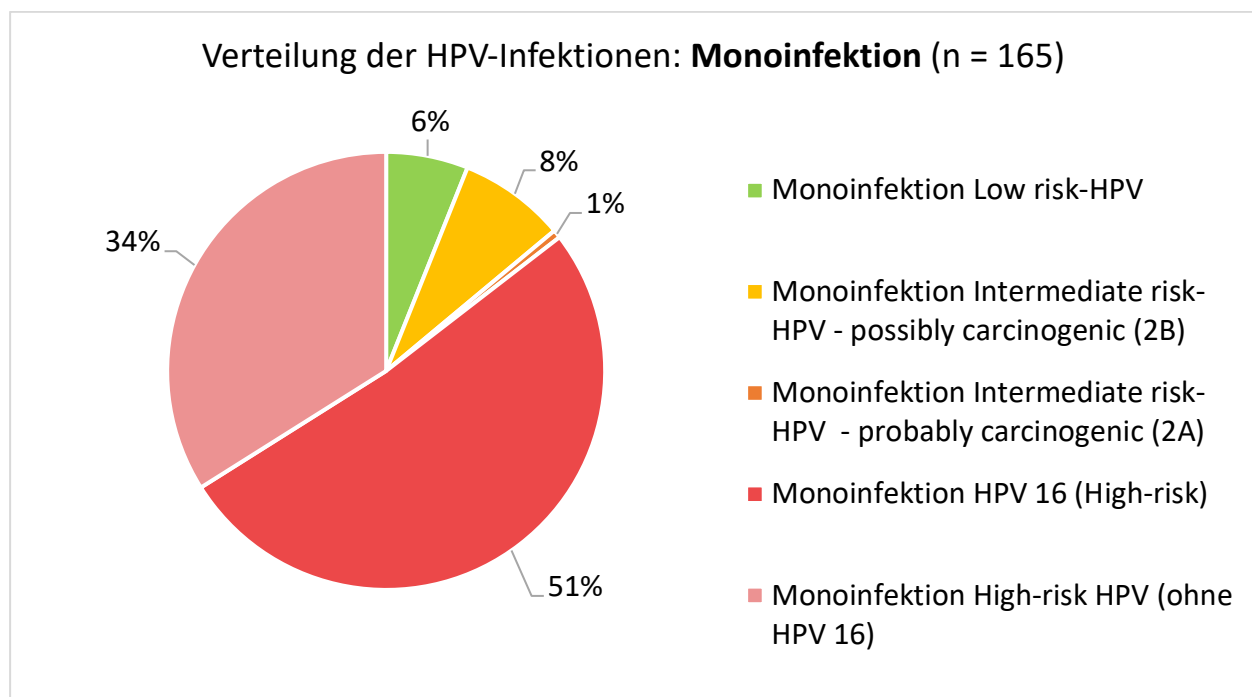


Abbildung 27: Verteilung der HPV-Infektionsmuster bei HPV-Monoinfektion (n = 164/284)

Insgesamt stellen HPV-Monoinfektionen 58% der HPV-Infektionen dar. Der weitaus größte Anteil der HPV-Monoinfektionen entspricht HPV vom high risk-Typ (141/284; 85%), wovon in 60% eine Monoinfektion mit HPV 16 vorliegt. In den restlichen 40% ist die Infektion durch einen anderen high risk-HPV Genotyp als HPV 16 verursacht. Die Verteilung der relativen Häufigkeiten ist in *Abbildung 28* gezeigt.

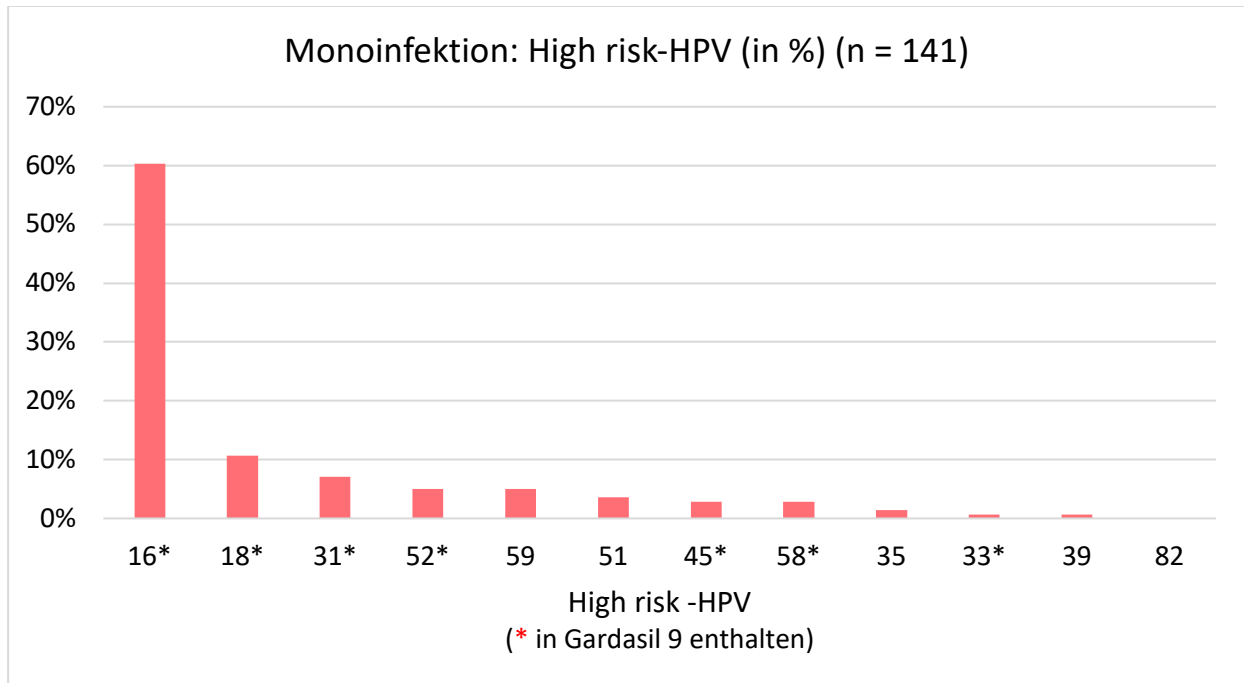


Abbildung 28: Monoinfektion mit high risk-HPV (in %) (n = 141/284)

Abbildung 29 zeigt die relative Häufigkeit der HPV-Genotypen vom IMR-Typ.

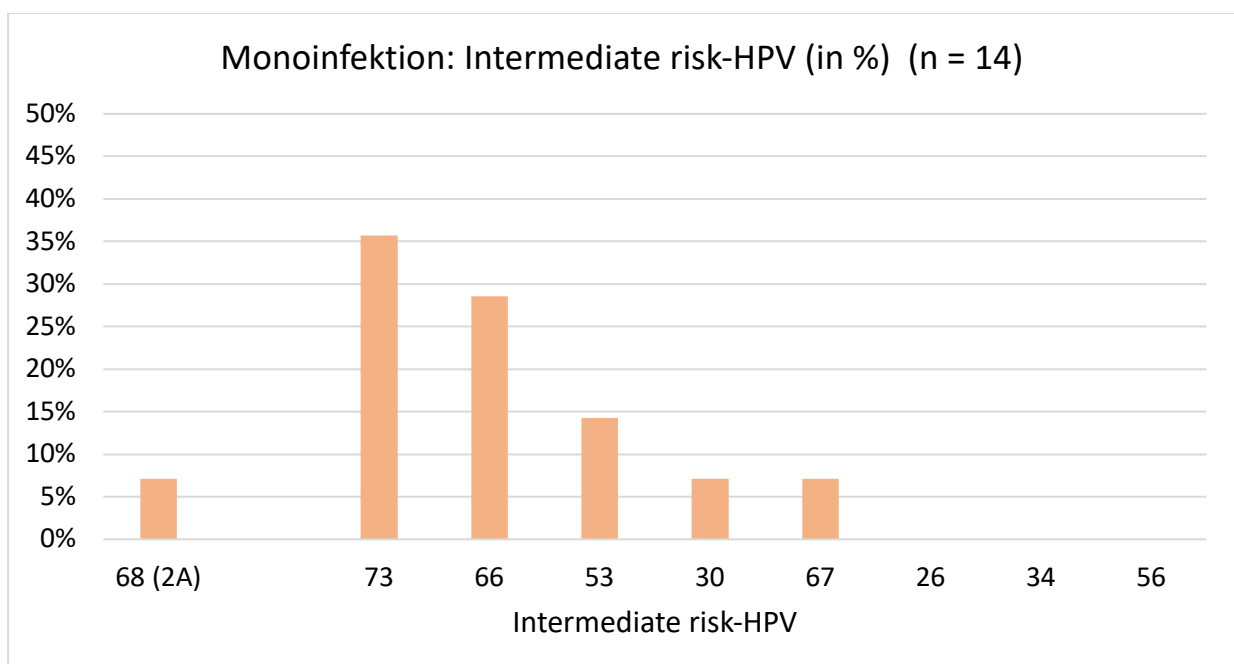


Abbildung 29: Monoinfektion mit intermediate risk-HPV (in %) (n = 14/284)

Aufgrund der anzunehmenden geringen Relevanz in der Entwicklung von Dysplasien und des seltenen Vorkommens von low risk-HPV-Monoinfektionen (3,5%; 10/284), zeigt die Abbildung der low risk-HPV das Gesamtvorkommen eines jeweiligen low risk-HPV-Genotyps im Rahmen einer Monoinfektionen oder eines HPV-Kombinationsbefundes, anstatt wie in Abbildung 28 und Abbildung 29 ausschließlich die Häufigkeit innerhalb einer Monoinfektion. Insgesamt sind HPV vom low risk-Typ in 3,5% der Monoinfektionen und in 35% der Kombinationsbefunde nachweisbar.

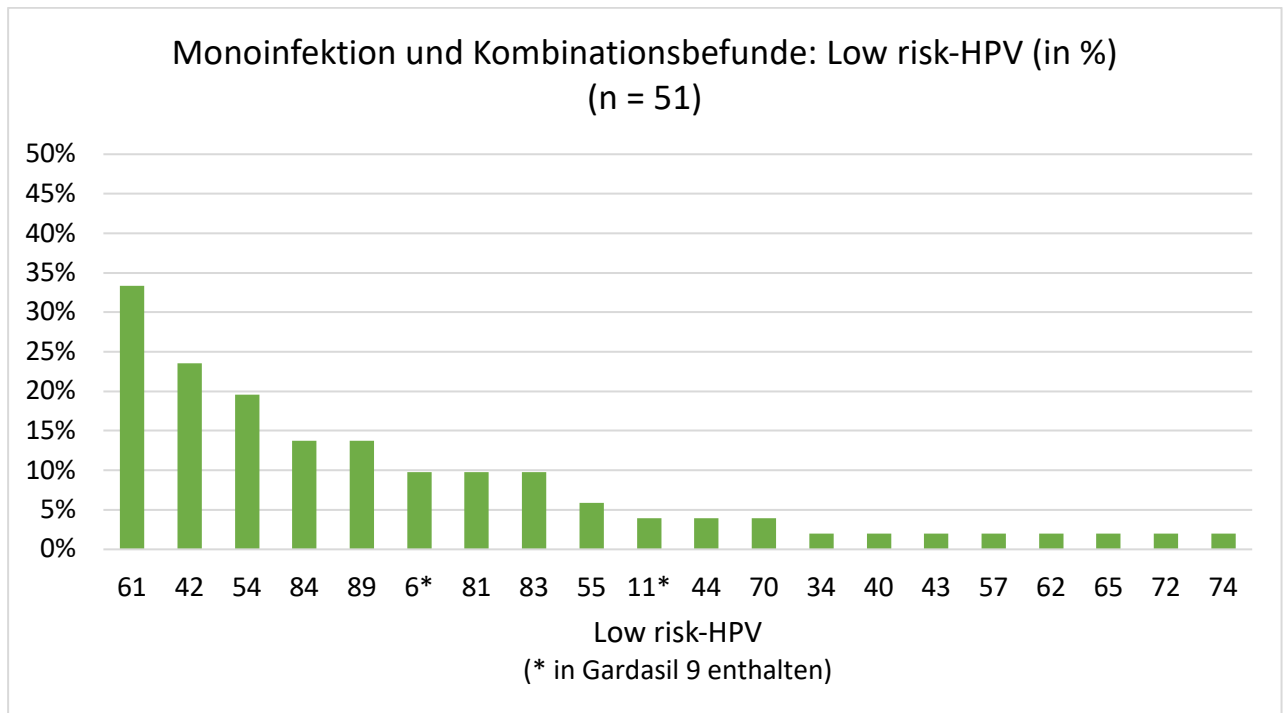


Abbildung 30: Monoinfektion und Kombinationsbefunde: Low risk-HPV (in %) (n = 51/284)

Bei einem Nachweis von mehr als einem HPV-Genotypus in der HPV-PCR liegt entsprechend ein HPV-Kombinationsbefund vor. Die Häufigkeit der sich ergebenden Kombinationsbefunde aus low-, intermediate und high risk-HPV ist in *Tabelle 16* gezeigt. Am häufigsten, mit insgesamt 43%, ist die Kombination aus mind. 2 HPV-Genotypen vom high risk-Typ, welche in der Gruppe der *Kombination: ≥ 2 High risk- HPV* zusammengefasst sind.

Tabelle 16: Übersichtstabelle der HPV-Kombinationsbefunde (n = 119/284)

Kombinationsbefunde	Anzahl	Anteil an HPV-Mischinfektionen (n = 119)	Anteil aller HPV-Nachweise (n = 284)
Low risk- und Intermediate risk-HPV	14	12%	5%
1 High risk-HPV + Low risk-HPV	27	23%	9,5%
1 High risk-HPV + Intermediate risk-HPV	27	23%	9,5%
2 High risk-HPV*	38	32%	13,5%
3 High risk-HPV*	7	6%	2,5%
4 High risk-HPV*	2	2%	0,5%
5 High risk-HPV*	4	3%	1,5%
Gesamt	119	100%	42%

* evtl. in Kombination mit low risk-HPV und/oder intermediate risk-HPV

Tabelle 13 als Kuchendiagramm:

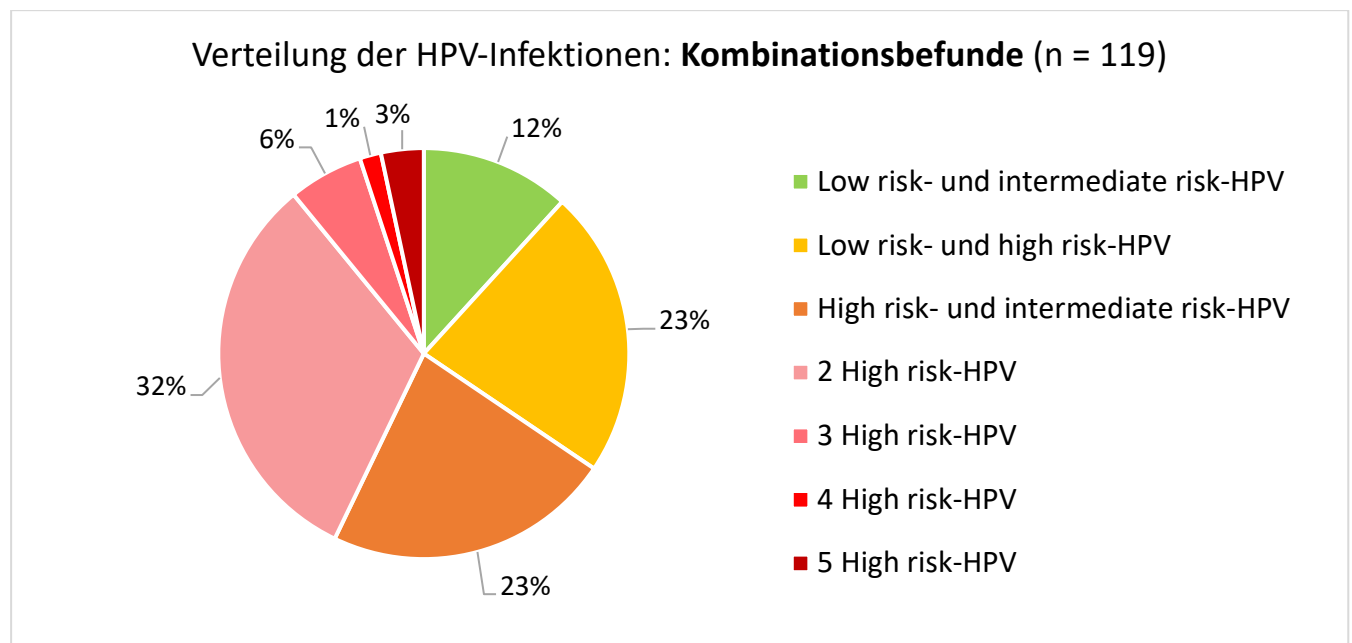


Abbildung 31: Verteilung der HPV-Infektionsmuster (in %) bei HPV-Mischinfektion (n = 119/284)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Häufigkeit des jeweiligen HPV-Genotypus innerhalb der HPV-Kombinationsbefunde. HPV 16 zeigt sich auch bei den Kombinationsbefunden als führender HPV-Genotyp, bei einer Beteiligung an nahezu 80% der HPV-Infektionen.

Insbesondere die HPV-Genotypen 31, -52 und -58 kommen im Rahmen von HPV-Kombinationsbefunden im Vergleich zu den HPV-Monoinfektionen vermehrt vor.

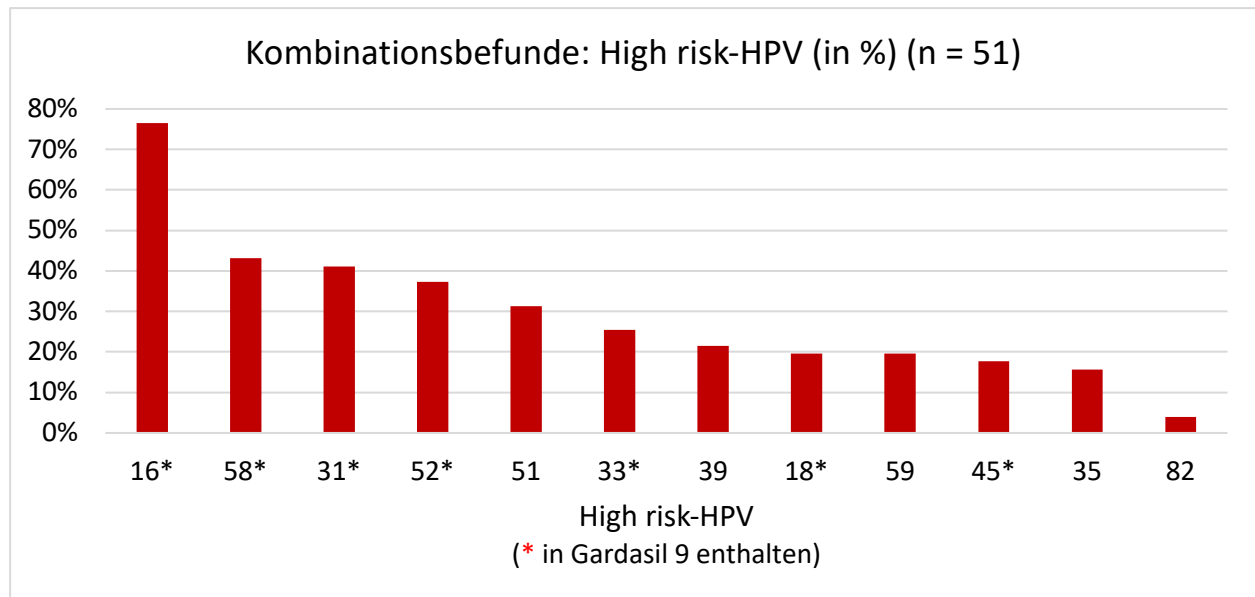


Abbildung 32: Häufigkeit von High risk-HPV - Kombinationsbefunden (in %) in absteigender Häufigkeit (n = 51/284)

Im Vergleich zu den Monoinfektionen mit intermediate risk-HPV zeigt sich bei den Kombinationsbefunden mit IMR-HPV eine Zunahme der Befunde mit Beteiligung des als *probably carcinogenic* klassifizierten HPV-Typ 68. Weiterhin maßgeblich vertreten sind HPV 66 und -73, welche ebenfalls die meisten Monoinfektionen der intermediate risk-Gruppe ausmachen.

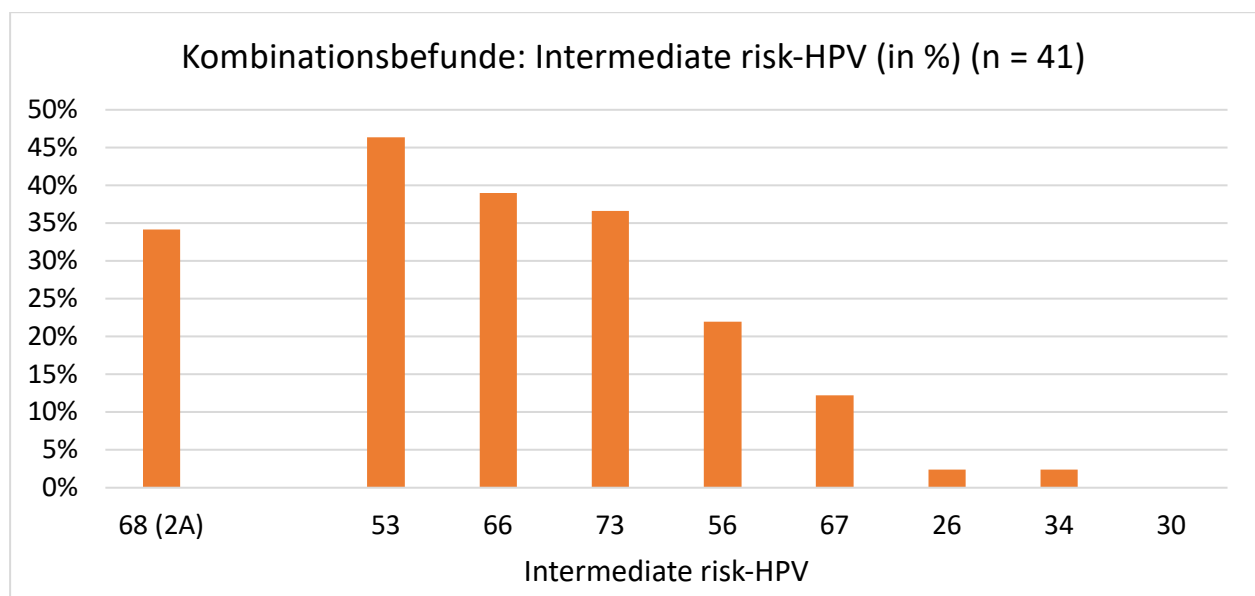


Abbildung 33: Häufigkeit von Intermediate risk-HPV - Kombinationsbefunden (in %) in absteigender Häufigkeit (n = 41/284)

4.3. Korrelation der atypischen Merkmale im Bezug zur HPV-Infektion

Im folgenden Kapitel werden die HPV-Infektionsgruppen (siehe *Tabelle 13: Einführung in die Bezeichnungen der HPV-Infektionsbefunde*) mit kolposkopischen Merkmalen korreliert. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass insbesondere HPV-Kombinationsbefunde mit ≥ 2 High risk-HPV häufiger eine Dysplasie verursachen. Entsprechend wird eine Zunahme atypischer Merkmale erwartet, insbesondere sogenannter *major changes* nach der *RIO-Klassifikation 2011* [4] (siehe *2.2 Kolposkopische Nomenklatur*). Für die Auswertung werden 4 Haupt- und 2 Untergruppen von HPV-Infektionen gebildet:

HPV-Infektionsgruppen	Anzahl (n)	Farbliche Codierung
4 HPV-Hauptgruppen		
HPV-Status: negativ	56	grau
Monoinfektion: High risk-HPV ohne HPV 16	56	gelb
Monoinfektion: HPV 16	85	dunkelrot
Kombination: ≥ 2 High risk-HPV	51	rot-gestreift
2 Untergruppen: Kombinationsbefunde ≥ 2 High risk-HPV		
Kombination: High risk-HPV ohne HPV 16	29	hellblau
Kombination: HPV 16+	22	dunkelblau

Die Gruppen sind jeweils auf die oben angegebene Weise farblich kodiert. In den nachfolgenden Tabellen werden zunächst die 4 Hauptgruppen zusammen dargestellt. Daraufhin wird die Hauptgruppe der *Kombination: ≥ 2 High risk- HPV* unterteilt in die beiden Untergruppen *Kombination: High risk-HPV – ohne HPV 16* und *HPV 16+*. *Abbildung 34* verdeutlicht das Prinzip der Unterteilung in die beiden genannten Untergruppen, das in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen zur Anwendung kommt.

Die Einteilung der HPV-Infektionsgruppen ist in dieser Form gewählt, da sich daraus eine Einteilung ergibt, innerhalb der eine verschiedenartige Relevanz der HPV-Infektion auf die Entwicklung einer Dysplasie erwartet wird. Insbesondere der Infektion mit HPV 16 wird ein höheres onkogenes, und somit auch dysplastisches, Potenzial zugeschrieben, als anderen HPV-HR-Genotypen. Grund dafür ist, dass HPV 16 der sowohl am häufigsten nachweisbare HPV-Genotyp ist, als auch eine längere Persistenz im Plattenepithel im Vergleich zu Infektionen mit anderen HR-HPV aufweist, wie in der Arbeit von *Demarco et al.* gezeigt [54]. Zudem ergibt sich aus der Einteilung in die oben dargestellten Hauptgruppen eine nahezu ausgeglichene Verteilung mit $n = 51$ und $n = 56$ Patientinnen, beziehungsweise $n = 85$ bei HPV 16-Monoinfektionen. Die Unterteilung der Hauptgruppe der *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* in zwei Untergruppen ermöglicht es, eine Aussage über die Auswirkung einer Beteiligung von HPV 16 an Kombinationsbefunden mit HR-HPV zu treffen.



Abbildung 34: Erläuterung zu den folgenden Abbildungen

4.3.1. Atypisches Merkmal: Essigreaktion

Eine positive Essigreaktion in Form einer essigweißen Färbung des Epithels kommt sowohl bei metaplastischen als auch dysplastischen Prozessen vor. Die Einteilung nach Essigfärbung kann sich mitunter schwierig gestalten, da häufig alle Qualitäten an Graden der essigweißen Fläche vorliegen. Die Einteilung der Essigfärbung und die Kategorisierung in die beiden Betrachtungsweisen der Essigfärbung in der maximalen Fläche (= „in der Fläche“) und in der maximalen Ausprägung (= „*punctum maximum*“) wurde bereits in Kapitel 3.1 Verteilung der histologischen Befunde (siehe S. 43-44) beschrieben. Tabelle 17 zeigt die Einteilung und Bezeichnung der Grade der Essigfärbung in die drei Grade E1, E2 und E3.

Tabelle 17: Einteilung der Essigfärbung (E1 - E3)

Einteilung der Essigfärbung	
keine Essigfärbung	
E1	zart essigweißes Epithel
E2	mittelgradig essigweißes Epithel
E3	intensiv essigweißes Epithel

Die folgenden Tabellen orientieren sich an dieser Einteilung und stellen die prozentuale und absolute Häufigkeit der Essigfärbung je nach HPV-Infektionsgruppe dar. In einigen Fällen konnte die Essigreaktion nicht ausgewertet werden, da bei diesen Patientinnen zuvor eine Konisation durchgeführt wurde und kein originäres Oberflächenepithel der Portio vorliegt. Die Essigreaktion wird in diesen Fällen als nicht auswertbar angesehen und nicht in die Beurteilung der Ausprägung der Essigreaktion nach HPV-Infektionsgruppe aufgenommen. Daher zeigen sich in allen Gruppen Differenzen zwischen der Gesamtanzahl an Patientinnen in der HPV-Infektionsgruppe und der Anzahl der Fälle, in denen der Grad der Essigreaktion beurteilt wird (siehe jew. Tabellenbeschriftung).

Insbesondere in der Gruppe der HPV-negativen Fälle ist diese Differenz mit 13 von 56 Fällen (23%; Z. n. Konisation) besonders groß. Hierbei ist anzunehmen, dass die Ursache hierfür vielmehr auf eine erfolgreiche Entfernung der mit HPV infizierten Zellen durch die Konisation hinweist, als auf einen primär negativen HPV-Status vor durchgeführter Konisation.

Tabelle 18: Essigfärbung in der Fläche: HPV-Status: negativ (n = 43/56)

Essigfärbung in der Fläche: HPV-Status: negativ (n = 43)	in %	absolut
ohne Essigfläche	70%	30
E1	14%	6
E2	14%	6
E3	2%	1
SUMME	100%	43

Tabelle 19: Essigfärbung in der Fläche: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54/56)

Essigfärbung in der Fläche: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54)	in %	absolut
ohne Essigfläche	44%	24
E1	11%	6
E2	26%	14
E3	19%	10
SUMME	100%	54

Tabelle 20: Essigfärbung in der Fläche: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80/85)

Essigfärbung in der Fläche: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80)	in %	absolut
ohne Essigfläche	30%	24
E1	16%	13
E2	39%	31
E3	15%	12
SUMME	100%	80

Tabelle 21: Essigfärbung in der Fläche: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)

Essigfärbung in der Fläche: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47)	in %	absolut
ohne Essigfläche	21%	10
E1	23%	11
E2	38%	18
E3	17%	8
SUMME	100%	47

In der Darstellung der prozentualen Häufigkeit des jeweiligen Grades der Essigfärbung je HPV-Infektionsgruppe zeigt sich, dass insbesondere bei negativem HPV-Status wesentlich häufiger keine Essigfläche erkennbar ist (in 70%), während sich in den HPV-Gruppen mit erhöhtem Risiko (*Monoinfektion: HPV 16 und Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*) deutlich seltener keine essigweiße Fläche zeigt (in 30%, bzw. 21%). Mit zunehmendem Grad der Essigfärbung zeigt sich auch eine entsprechende Zunahme insbesondere in den beiden Risikogruppen. Die Ausnahme bildet lediglich die Gruppe der E3-Färbung. Hier sind nahezu alle Gruppen mit HPV-Nachweis zu gleichen Teilen vertreten. Die Kategorie der Essigfärbung *in der Fläche* dient nicht dazu eine Aussage über die tatsächliche Fläche des essigweißen Bezirkes zu geben, sondern beschreibt den Grad der Essigfärbung der größten zusammenhängenden essigweißen Fläche der Portio. Im Kapitel 4.4.1 *Ausprägung der Ektopie und Dysplasie in Korrelation mit dem HPV-Infektionsstatus* wird auf die Flächenausbreitung der Ektopie und Dysplasie je HPV-Infektionsgruppe eingegangen.

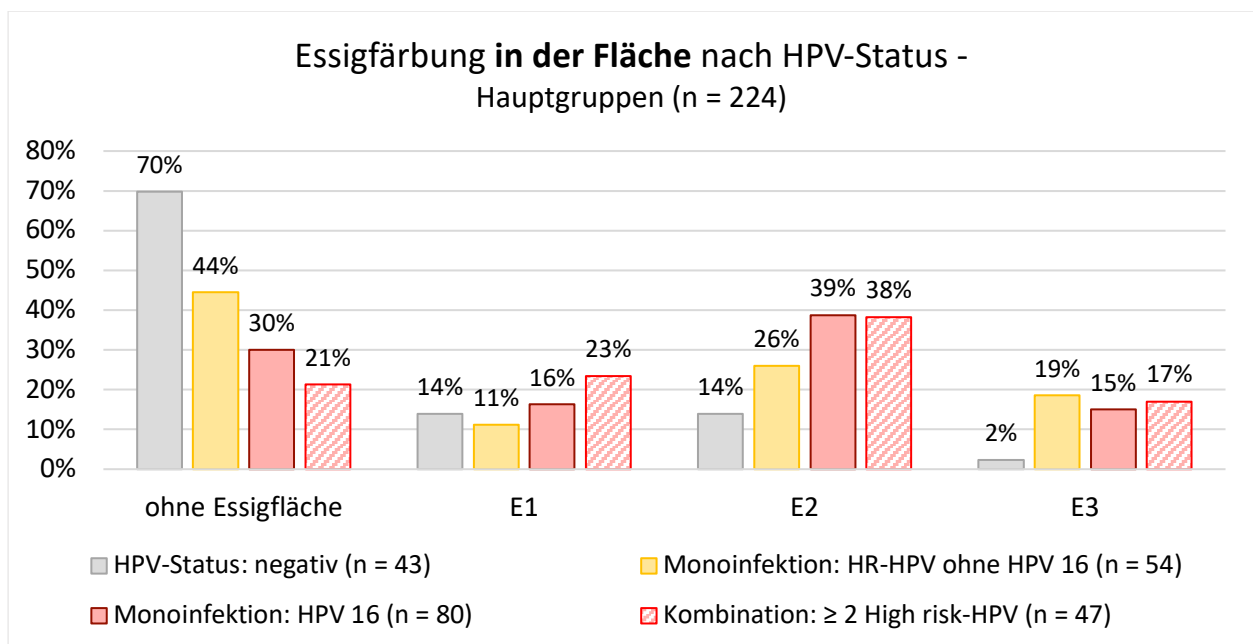


Abbildung 35: Grad der Essigfärbung in der maximalen Fläche im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 224/248)

Die Hauptgruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* wird unterteilt in die folgenden beiden Untergruppen: *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16*. Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen die Ausprägung der Essigreaktion in diesen Untergruppen.

Tabelle 22: Essigfärbung in der Fläche: HR-HPV - Kombinationen ohne HPV 16 (n = 27/29)

Essigfärbung in der Fläche: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 27)	in %	absolut
ohne Essigfläche	22%	6
E1	26%	7
E2	33%	9
E3	19%	5
SUMME	100%	27

Tabelle 23: Essigfärbung in der Fläche: HPV 16 + (n = 20/22)

Essigfärbung in der Fläche: Kombination: HPV 16 + (n = 20)	in %	absolut
ohne Essigfläche	20%	4
E1	20%	4
E2	45%	9
E3	15%	3
SUMME	100%	20

Betrachtet man die Untergruppe der *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* zeigt sich eine vergleichbare Verteilung zu *Abbildung 35*. In der Untergruppe *HPV 16+* zeigt sich eine Zunahme an E2-Flächen, während das Verhältnis von E3-Flächen in den beiden Untergruppen annähernd gleich ist. Auch hier kann diese Verteilung dadurch erklärt werden, dass in weniger risikoreichen Gruppen höhergradige Dysplasien vorliegen können, welche eine E3-Färbung zeigen, jedoch oftmals in einer geringeren Fläche (s. *Kapitel 4.4.1*).

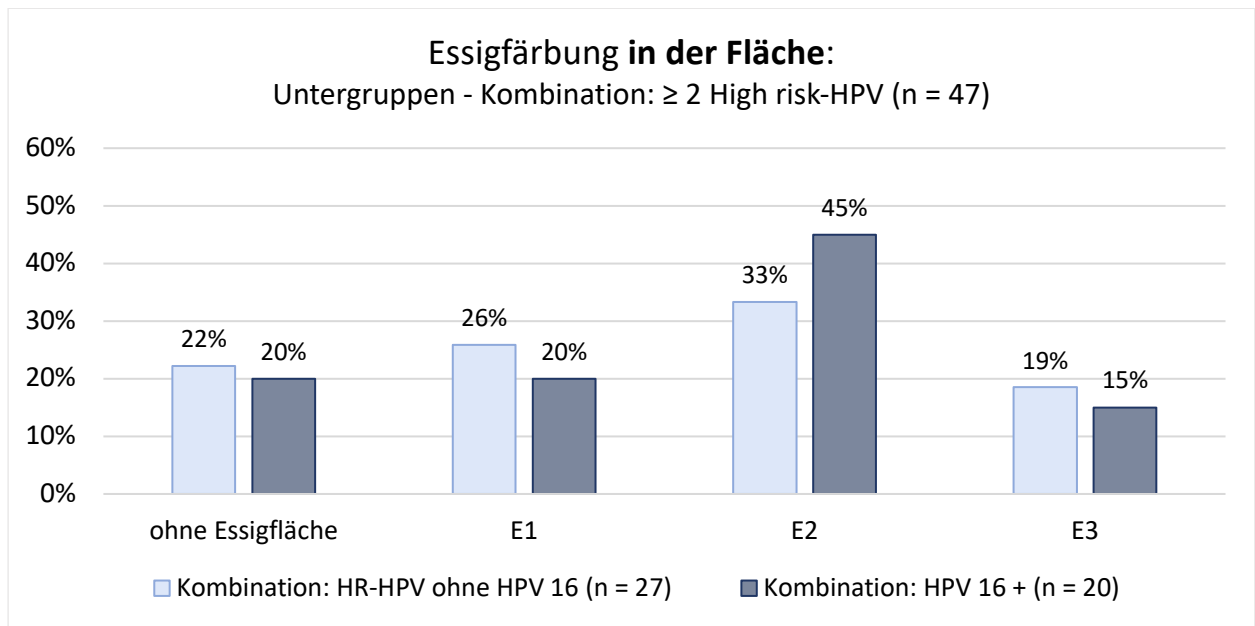


Abbildung 36: Grad der Essigfärbung in der maximalen Fläche - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)

Die Auswertung der Essigfärbung im *punctum maximum* ermöglicht eine Aussage über die maximale Ausprägung der Essigreaktion unabhängig von der Größe des entfärbten Areals. Somit werden auch kleine Dysplasieherde mit ausgeprägter Essigreaktion erfasst. Die Werte der Kategorie *ohne Essigfläche* entsprechen denen aus *Abbildung 35*, da bei keiner vorhandenen Essigfläche diese weder nach ihrer maximalen Ausbreitung noch Ausprägung beurteilt werden können. In den Graden der Essigfärbung E1-E3 zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede. Es zeigt sich eine Zunahme an E3-Färbungen in allen HPV-Infektionsgruppen.

Tabelle 24: Essigfärbung im *punctum maximum*: HPV-Status: negativ (n = 43)

Essigfärbung im <i>punctum maximum</i> : HPV-Status: negativ (n = 43)	in %	absolut
ohne Essigfläche	70%	30
E1	7%	3
E2	19%	8
E3	5%	2
SUMME	100%	43

Tabelle 25: Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54)

Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54)	in %	absolut
ohne Essigfläche	44%	24
E1	7%	4
E2	19%	10
E3	30%	16
SUMME	100%	54

Tabelle 26: Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80)

Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80)	in %	absolut
ohne Essigfläche	23%	18
E1	6%	5
E2	38%	30
E3	34%	27
SUMME	100%	80

Tabelle 27: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n =47)

Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47)	in %	absolut
ohne Essigfläche	21%	10
E1	13%	6
E2	30%	14
E3	36%	17
SUMME	100%	47

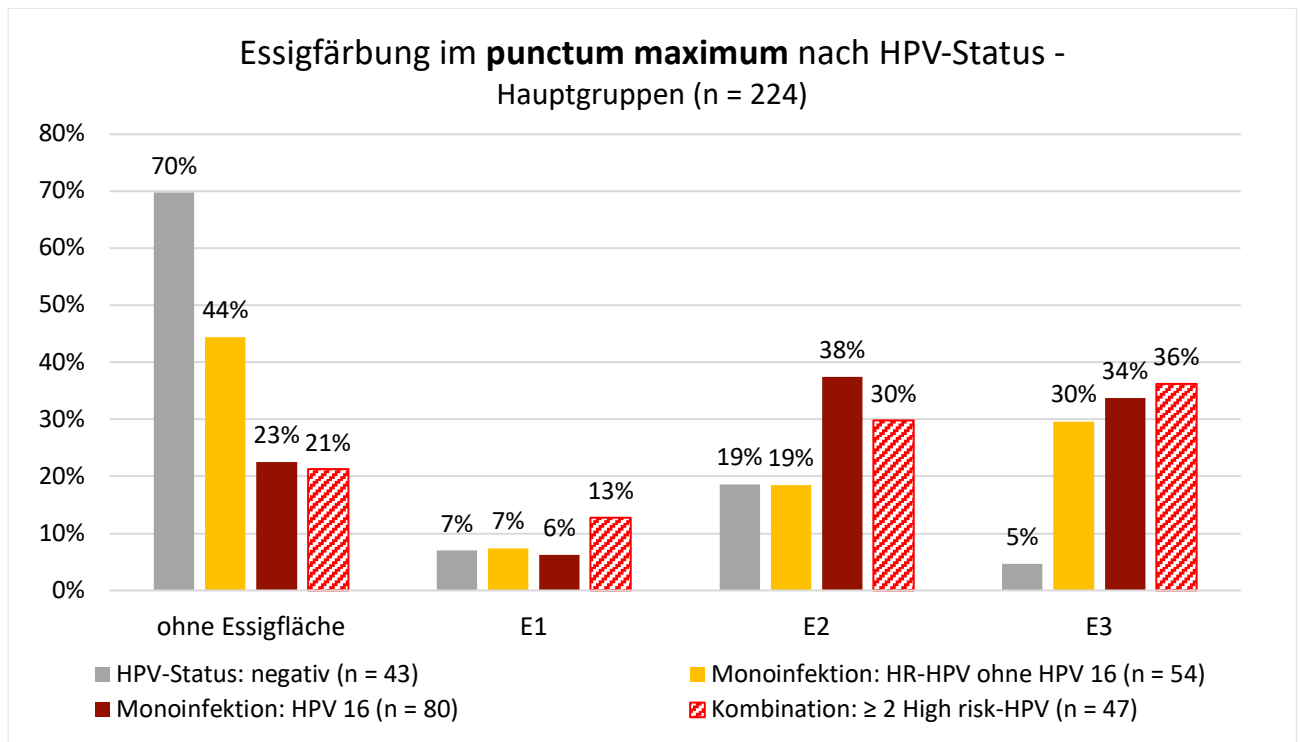


Abbildung 37: Grad der Essigfärbung in der maximalen Ausprägung (*punctum maximum*) im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 224/248)

In 36% der *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* liegt im *punctum maximum* eine E3 vor. Unterteilt man diese Gruppe in die beiden Untergruppen, zeigt sich, dass *Kombination: HPV 16+* mit 45% den größten Anteil an einer E3 in der Spitze aufweist. Unter der Annahme, dass E3-Befunde mit hochgradigen Dysplasien assoziiert sind, ist insbesondere in dieser Gruppe mit einer Zunahme an CIN II-III Befunden zu rechnen. Die Patientinnen mit *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* weisen im vergleichbaren Maße eine E3 auf, wie es bei *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* der Fall ist. Bei den E1- und E2-Befunden ist hingegen eine Zunahme von 7% bzw. 19% (*Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16*) auf 11% bzw. 33% (*Kombination: HR-HPV ohne HPV 16*) zu erkennen. Demnach scheint die Infektion mit mehr als einem HR-HPV auch unabhängig von einer Beteiligung von HPV 16 einen Einfluss auf eine Zelldysplasie zu haben, wenn auch in geringerem Maße als bei Beteiligung des high risk-HPV Typ 16.

Tabelle 28: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 27)

Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 27)	in %	absolut
ohne Essigfläche	22%	6
E1	11%	3
E2	33%	9
E3	33%	9
SUMME	100%	27

Tabelle 29: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HPV 16 + (n = 20/22)

Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HPV 16 + (n = 20)	in %	absolut
ohne Essigfläche	20%	4
E1	15%	3
E2	20%	4
E3	45%	9
SUMME	100%	20

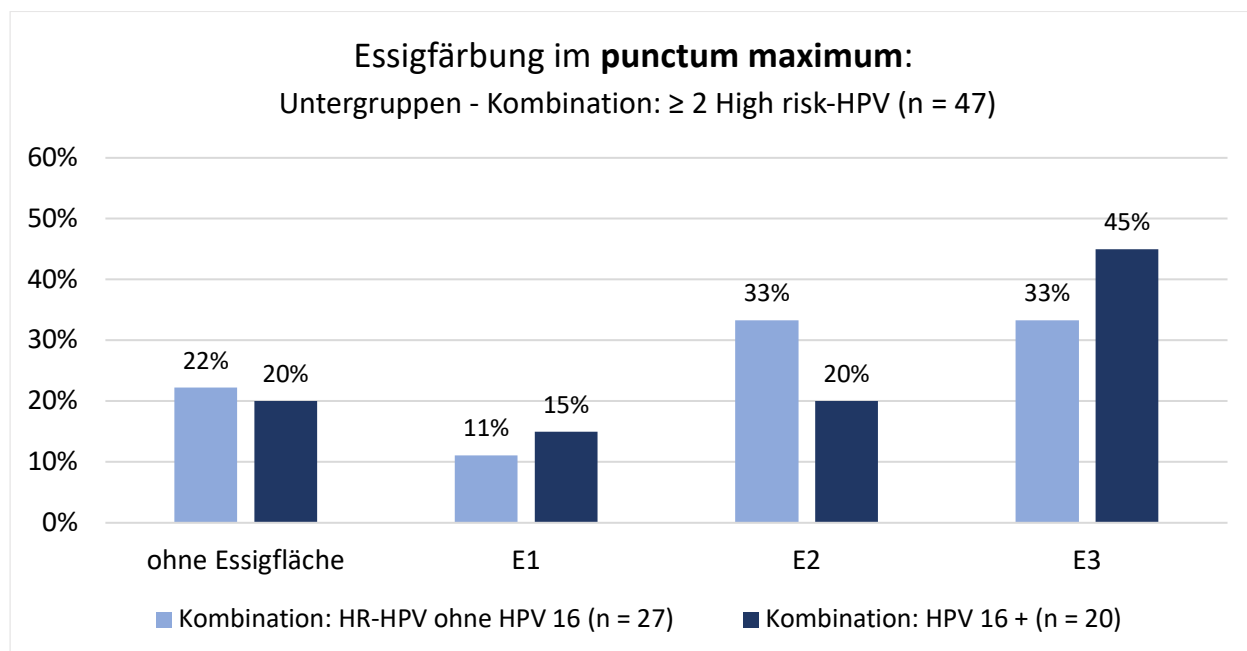


Abbildung 38: Grad der Essigfärbung in der maximalen Ausprägung (punctum maximum) - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)

4.3.2. Weitere atypische Merkmale: Punktierung, Mosaik, Niveauunterschiede, Ridge Sign

Innerhalb der jeweiligen Infektionsgruppen wird die Häufigkeit des Vorkommens der folgenden atypischen Merkmalen dokumentiert und tabellarisch dargestellt:

- *Punktierung*: fein und grob (inkl. Kombination aus feiner und grober Punktierung)
- *Mosaik*: fein und grob (inkl. Kombination aus feinem und grobem Mosaik)
- *Niveauunterschiede*: kolposkopisch (fein und grob) und makroskopisch
- *Ridge Sign*: nur Einkerbungen, leicht-, mittel- und schwergradig

Beispielbilder für die jeweiligen kolposkopischen Befunde werden im *Kapitel 3.5: Kolposkopische Bilder ausgewählter Patientinnen* gezeigt. Mitunter kann die Einteilung zu den jeweiligen Ausprägungsgraden der Merkmale fließend sein. Die Befundung durch dieselben Untersucher ermöglicht eine Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in dieser Arbeit.

Tabelle 30: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - HPV -Status: negativ (n = 56/340)

HPV-Status: negativ (n = 56)	in %	Anzahl
Punktierung fein	2%	1
Punktierung grob	2%	1
Mosaik fein	2%	1
Mosaik grob	4%	2
Niveauunterschied kolposkopisch	9%	5
Niveauunterschied makroskopisch	11%	6
Ridge Sign leichtgradig	4%	2
Ridge Sign mittel- bis schwergradig	4%	2

Tabelle 31: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion – Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56/284)

Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)	in %	Anzahl
Punktierung fein	4%	2
Punktierung grob	2%	1
Mosaik fein	0%	0
Mosaik grob	18%	10
Niveauunterschied kolposkopisch	18%	10
Niveauunterschied makroskopisch	9%	5
Ridge Sign leichtgradig	11%	6
Ridge Sign mittel- bis schwergradig	2%	1

Tabelle 32: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - Monoinfektion: HPV 16 (n = 85/284)

Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	in %	Anzahl
Punktierung fein	4%	3
Punktierung grob	14%	12
Mosaik fein	5%	4
Mosaik grob	16%	14
Niveauunterschied kolposkopisch	19%	16
Niveauunterschied makroskopisch	26%	22
Ridge Sign leichtgradig	8%	7
Ridge Sign mittel- bis schwergradig	7%	6

Tabelle 33: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51/284)

Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)	in %	Anzahl
Punktierung fein	3%	1
Punktierung grob	16%	6
Mosaik fein	5%	2
Mosaik grob	21%	8
Niveauunterschied kolposkopisch	29%	11
Niveauunterschied makroskopisch	26%	10
Ridge Sign leichtgradig	26%	10
Ridge Sign mittel- bis schwergradig	8%	3

Die folgende *Abbildung 39* zeigt das Vorkommen des jeweiligen atypischen kolposkopischen Merkmales innerhalb der HPV-Infektionsgruppe.

Entsprechend der dargestellten Erwartung zeigt sich eine deutliche Zunahme beim Auftreten von *major changes* in denen als besonders vulnerabel eingeschätzten HPV-Infektionsgruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*, als auch der Untergruppe *Kombination: HPV 16+*. Kommt eine grobe Punktierung bei negativem HPV-Status und einer *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* nur in jeweils 2% vor, sind es in der Gruppe der HPV 16-Monoinfektionen 14% und bei Vorliegen von ≥ 2 High risk-HPV 16%. In den übrigen Gruppen steigt das Auftreten atypischer Merkmale bei Patientinnen mit einer *HR-HPV-Monoinfektion ohne HPV 16* ebenfalls an, wobei die Werte der Gruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* in keiner Kategorie atypischer Merkmale überschritten wird.

Bezugnehmend auf das Auftreten atypischer Merkmale bei Patientinnen mit negativem HPV-Status, könnte das Vorkommen atypischer Merkmale hinweisgebend auf eine

vorangegangene transiente HPV-Infektion sein. Generell gilt, dass eine nachweisbare HPV-Infektion einem dynamischen Prozess der Persistenz oder Elimination unterliegt. Ein negativer HPV-Status schließt eine vorangegangene Infektion daher nicht aus. Bis zu 80% der HPV-Infektionen sind transient und heilen innerhalb von wenigen Jahren selbstständig ab. Über die Infektionsdauer können dessen ungeachtet morphologische oder dysplastische Residuen bestehen bleiben. Das Risiko für die Entstehung einer Dysplasie erhöht sich bei länger persistierender HPV-Infektion, wie es insbesondere bei HPV 16 der Fall ist [54]. In selteneren Fällen kommt es ohne HPV-Infektion zu einer dysplastischen Entartung. Das genaue Zusammenspiel von anderen Risikofaktoren für die Entstehung eines Zervixkarzinoms und seinen Vorstufen den Dysplasien, wie etwa Immunsuppression und Rauchen, und der Infektion mit HPV ist weiterhin Bestandteil aktueller Forschungsfragen. [49]

Die auffällige Zunahme von Niveauunterschieden in der Gruppe mit negativem HPV-Status, wenn auch weiterhin im geringeren Maße als in den Vergleichsgruppen, könnte daher sowohl als eine physiologische Zunahme von Irregularitäten der Portiooberfläche innerhalb des Prozesses der Metaplasie zu deuten oder aber hinweisgebend auf eine vorangegangene HPV-Infektion sein. Grundlage dieser Beobachtung ist die vermutlich durch HPV-Infektion vermittelte Zellproliferation, wie sie in *Kapitel 4.5 Histologische Nomenklatur* beschrieben ist.

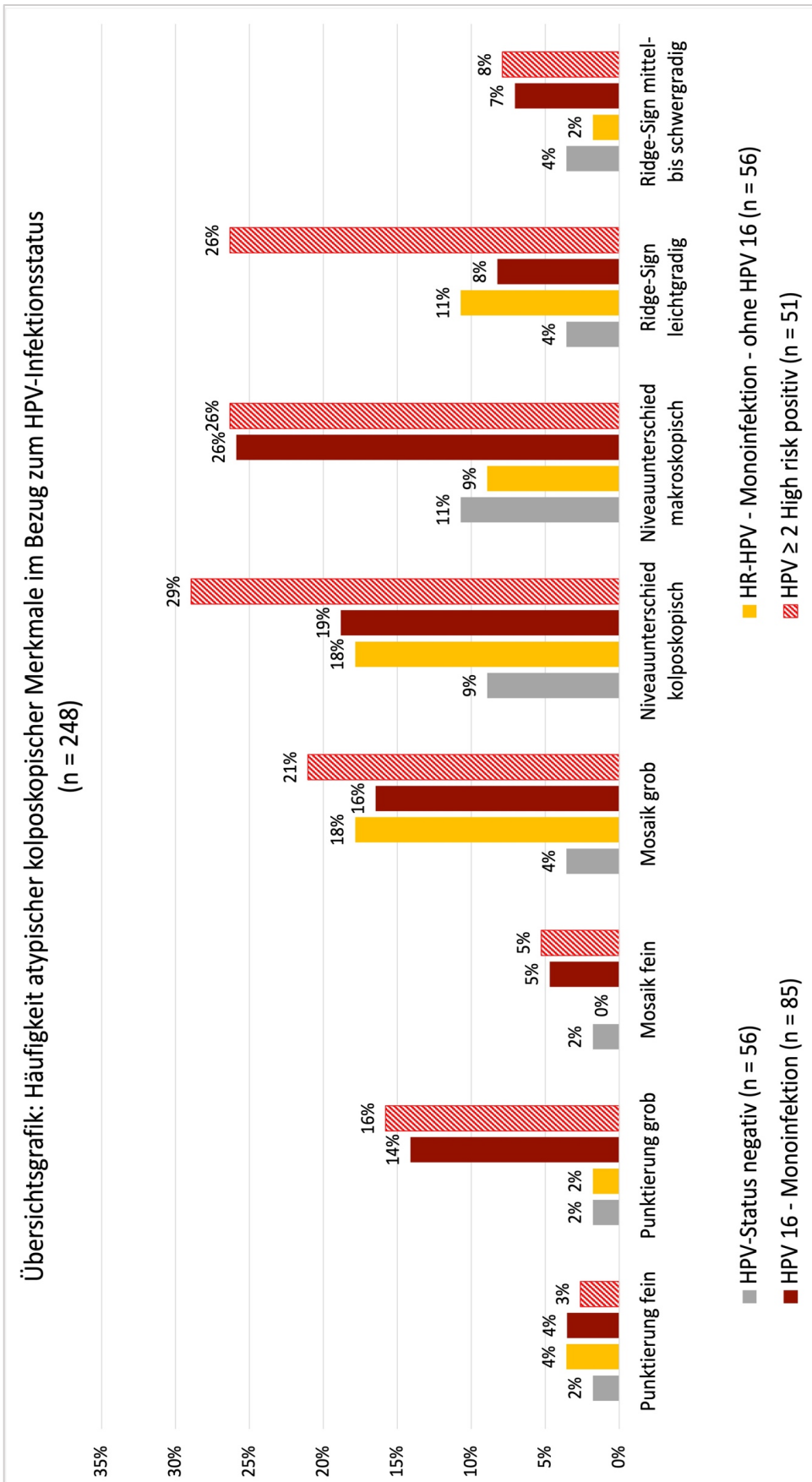


Abbildung 39: Übersichtsgrafik: Häufigkeit atypischer kolposkopischer Merkmale im Bezug zum HPV-Infektionsstatus (n = 248)

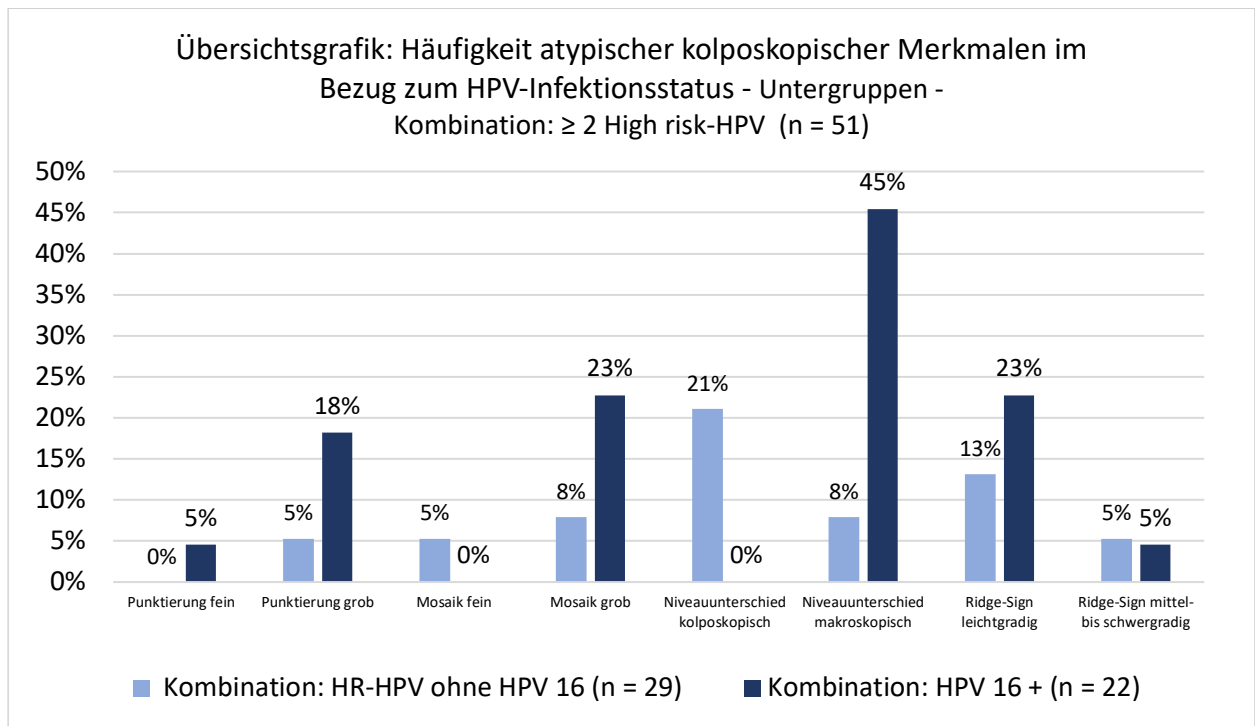


Abbildung 40: Übersichtsgrafik: Häufigkeit atypischer kolposkopischer Merkmalen im Bezug zum HPV-Infektionsstatus - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)

Abbildung 40 zeigt die Verteilung atypischer Merkmale auf die Untergruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16+*. Dabei zeigt sich die Relevanz einer Beteiligung von HPV 16 insbesondere in den Kategorien *Punktierung grob*, *Mosaik grob*, *Niveauunterschiede makroskopisch* und *Ridge Sign*. Leichtgradige *Niveauunterschiede* stellen sich hingegen nur bei *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* dar, analog zu der *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16*, die ebenfalls in der Kategorie der kolposkopischen *Niveauunterschiede* einen Anstieg zeigt. Kolposkopische *Niveauunterschiede*, insbesondere wenn kolposkopisch grob, werden als Hinweis auf eine Dysplasie gewertet. Die Unterscheidung zwischen einer physiologisch irregulären Portiooberfläche im Rahmen einer der Metaplasie und einer gesteigerten Irregularität bei Vorliegen einer Dysplasie kann jedoch mitunter schwierig sein.

In der Gruppe der Kombinationsbefunde mit ≥ 2 *High risk-HPV* zeigen sich signifikant häufiger *major changes* bei Infektionen an denen HPV 16 beteiligt ist (*HPV 16+*). Es besteht die Vermutung, dass insbesondere die Infektion mit HPV 16 zu einer ausgeprägten epithelialen Proliferation führt, welche sich in Form von atypischen Merkmalen hinweisgebend für eine dysplastische Entartung zeigt. Diese Beobachtung deckt sich mit Untersuchungen zur Häufigkeit bestimmter HPV-Genotypen innerhalb von Karzinomen und Dysplasien, wobei etwa 70% der Karzinome und 50% der mittel- bis höhergradigen Dysplasien HPV 16 und -18 positiv sind. Hingegen lässt sich in nur 20% der leichten Dysplasien eine Infektion mit HPV 16 oder -18 nachweisen. [10]

In einer Untersuchung von *Bruno, Scalia et al.*, welche im Frühjahr 2020 im *BMC Cancer* erschienen ist, konnte nach Angaben der Autoren zunächst kein Nachweis für das vermehrte Vorliegen von HPV-Kombinationsbefunden (≥ 2 HR-HPV) in höhergradigen zervikalen Dysplasien erbracht werden. Vielmehr deuteten die Ergebnisse auf ein höheres Risiko hin, ein plattenepitheliales Zervixkarzinom zu entwickeln, wenn eine Infektion mit nur einem Humanen Papillomvirus vom high risk-Typ nachzuweisen war [55]. Dieser Annahme ist nach den hier vorliegenden Daten am ehesten zuzustimmen, dabei scheint die Infektion mit HPV 16 von besonderer Relevanz zu sein. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen müssten die Ergebnisse jedoch an einem größeren Kollektiv an Patientinnen weiter bestätigt werden.

4.3.3. Vorkommen von Satellitenherden

Ein Satellitenherd beschreibt im Allgemeinen einen kleinen Tumorherd in der Umgebung des Hauptherdes. Dieses Phänomen kann sich auch bei Dysplasieherden zeigen, wenn auch relativ selten. Während sich Dysplasien mehrheitlich im Bereich der Transformationszone lokalisieren, werden in dieser Arbeit nur solche Herde als Satellitenherde bezeichnet, welche vollständig von reifem Plattenepithel umgeben sind. Im gesamten Patientinnenkollektiv zeigt sich ein derart definierter Satellitenherd in 27 von 371 Fällen, entsprechend in 0,7% der Fälle. Betrachtet man das Vorkommen in der Gruppe der Patientinnen, bei denen der HPV-Infektionsstatus mittels HPV-PCR erfasst wurde (n = 248), so liegt die Häufigkeit des Vorkommens mit n = 18 ebenfalls bei 0,7% (18/248). Die Verteilung auf die HPV-Infektionsgruppen ist *Tabelle 34* zu entnehmen. Insgesamt ist das Vorkommen von Satellitenherden eher als Rarität zu betrachten. Die Zunahme an Satellitenherden in den Gruppen *Monoinfektion: HPV 16* und der *Kombination: HPV 16+* ist bei einer Steigerung um den Faktor 3, im Vergleich zu den übrigen HPV-Infektionsgruppen, als auffällig zu werten.

Tabelle 34: Vorkommen von Satellitenherden im Bezug zum HPV-Status (n = 18/248)

Vorkommen von Satellitenherden im Bezug zum HPV-Status (n = 18)	in %	Anzahl Fälle
HPV-Status: negativ (n = 56)	4%	2
Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)	4%	2
Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	13%	11
Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)	6%	3
Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)	0%	0
Kombination: HPV 16 + (n = 22)	14%	3

Abbildung 41 zeigt die Häufigkeit des Vorkommens von Satellitenherden in den vier Hauptgruppen der HPV-Infektionsgruppen. Insbesondere bei den Patientinnen der Gruppe *Monoinfektion: HPV 16* ist ein deutlicher Anstieg der relativen Häufigkeit zu erkennen, ebenso, wenn auch in geringerem Maße, in der Gruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*. Letztere ist zudem unterteilt in die Untergruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16+*. Wie *Abbildung 42* darlegt, treten alle Fälle der *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* mit Satellitenherden (6%; 3/51) ausschließlich in der Untergruppe *Kombination: HPV 16+* auf (14%; 3/22). In der Untergruppe *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* finden sich keine Satellitenherde.

Es stellt sich daher die Frage, ob insbesondere eine Infektion mit HPV 16 eine dysplastische Veränderung im reifen Plattenepithel fördert, während eine Infektion mit anderen HR-HPV in geringerem Maße reife, plattenepitheliale Zellen infiziert. Diese Fragestellung bedarf gezielt weiterer Untersuchungen, um eine Aussage über die Anfälligkeit und Infektionsrate von reifem Plattenepithel durch HPV zu ermöglichen.

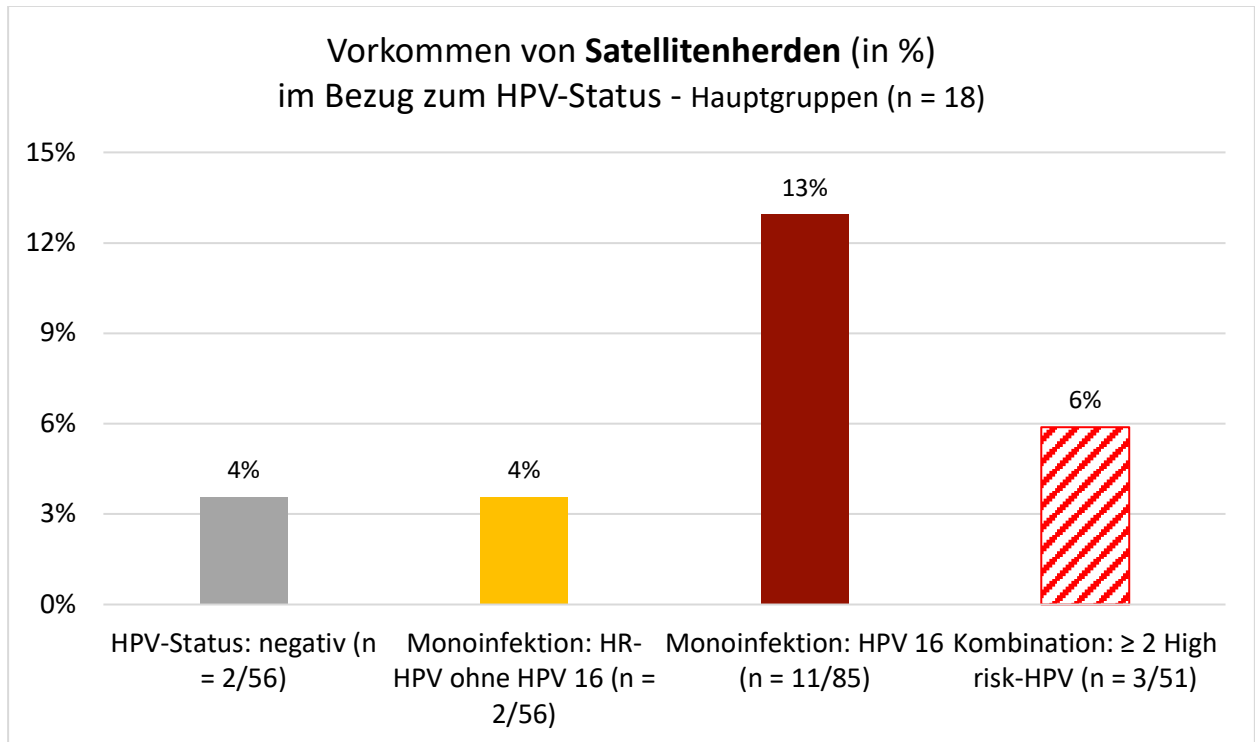


Abbildung 41: Vorkommen von Satellitenherden (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 18/248)

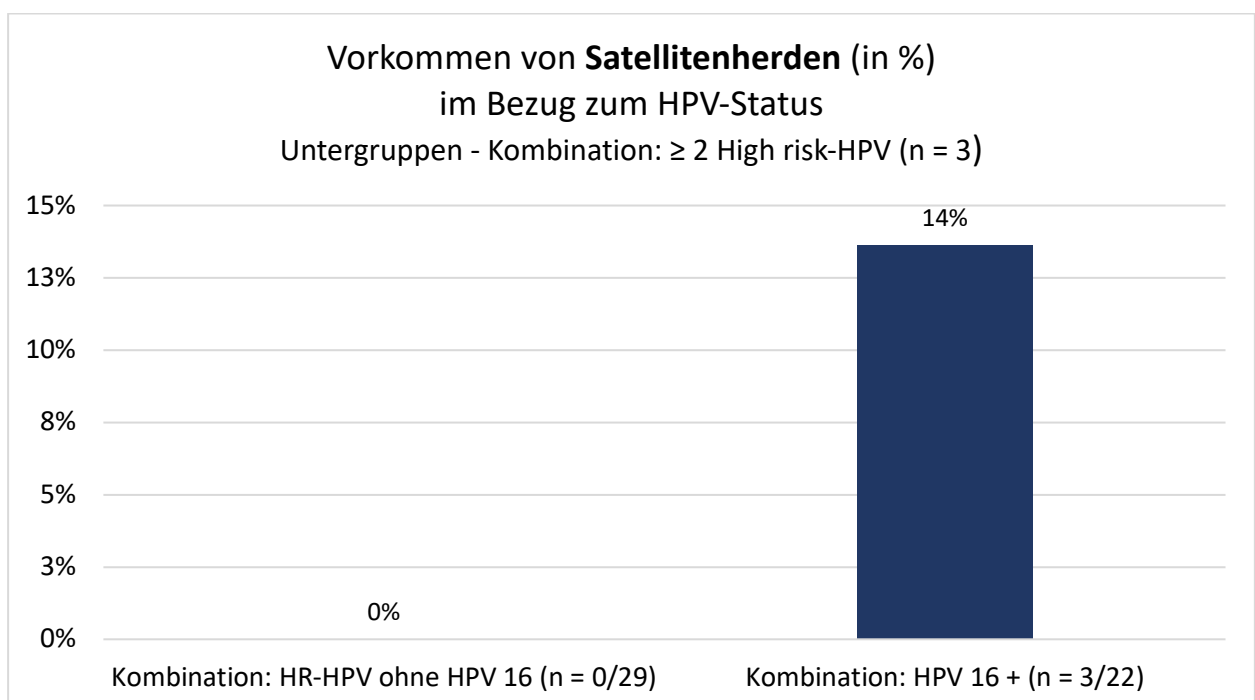


Abbildung 42: Vorkommen von Satellitenherden (in %) - Untergruppe: HPV ≥ 2 High risk positiv (n = 3/51)

4.4. Korrelation der HPV-Infektionsgruppen mit der kolposkopischen Einschätzung und der histologischen Sicherung mittels Biopsie

Im folgenden Kapitel soll auf den Zusammenhang, zwischen dem sich kolposkopisch darstellenden Befund und dem histologischen Befund einer bioptischen Probeexzision eingegangen werden. Im Patientinnenkollektiv wurden insgesamt 188 Biopsien entnommen, entsprechend einem Anteil von 51% (188/371) aller Patientinnen. In 126 Fällen (34%; 126/371) erfolgt keine bioptische Sicherung, in 57 Fällen (15%; 57/371) wird in einem Zeitraum von 3 Monaten eine Konisation durchgeführt. Eine HPV-PCR wird bei 248 Patientinnen durchgeführt, was einem Anteil von 67% (248/371) gleichkommt. Die Schnittmenge beider Gruppen, entsprechend einer erfolgten Biopsie und HPV-PCR, entspricht 157 Patientinnen (42%; 157/371).

Tabelle 35: Anteil bioptischer gesicherter Dysplasien bei sich kolposkopisch darstellender vs. keiner kolposkopischen Dysplasiefläche (n = 188)

	Biopsie o.p.B.	Biopsie pathologisch	Anzahl
Kolposkopische Dysplasiefläche	14 (45%)	126 (80%)	140 (74%)
Kolposkopie ohne Dysplasiefläche	17 (55%)	31 (20%)	48 (26%)
	31 (16%)	157 (84%)	188 (100%)

Tabelle 35 zeigt die Verteilung der Biopsie-Entnahmen auf den jeweiligen kolposkopischen Blickbefund. Eine kolposkopische Dysplasiefläche ist definiert als eine sich meist essigweiß darstellende begrenzte Fläche auf der Portiooberfläche, welche von den Beurteilenden als potenzieller Dysplasieherd gewertet wird. Eine essigweiße Fläche ist zur Einstufung als Dysplasieherd nicht verpflichtend, hier jedoch in allen Fällen vorhanden. Alternative kolposkopische Merkmale, welche als anlassgebend für die Entnahme einer Biopsie gelten, sind das Vorhandensein ausgedehnterer atypisch kolposkopischer Merkmale (nach RIO: *minor- oder major changes*) oder eine generelle Vulnerabilität der Portiooberfläche mit Blutung nach Entnahme der Zytologie. Bei 71% (34/48) der Patientinnen mit durchgeführter Biopsie ohne kolposkopischen Dysplasieherd liegt eine aktive Metaplasie vor. Eine aktive Metaplasie kann sich zum Teil ähnlich zu einer Dysplasie darstellen und in diesen Fällen eine differentialdiagnostische Abklärung mittels Biopsie rechtfertigen. In fünf Fällen (5/48) ist die Essigfärbung aufgrund einer vorangegangenen Konisation nicht auswertbar.

In *Tabelle 36* ist die Häufigkeit einer histologisch gesicherten Dysplasie (= Anzahl hist.; entsprechend CIN I-III) und die Anzahl kolposkopischer Dysplasieherde (= Anzahl kolp.) je Gruppe des HPV-Infektionsstatus aufgetragen. Es sind jeweils die absoluten Häufigkeiten dargestellt. In allen Gruppen liegen mehr kolposkopisch dysplasieverdächtige Herde vor als histologisch bestätigte Dysplasieherde.

Tabelle 36: Vorkommen einer Dysplasie (hist.) / Dysplasiefläche (kolp.) – im Bezug zum HPV-Status (absolut)(n = 248)

Vorkommen einer Dysplasie (absolut) im Bezug zum HPV-Status (n = 248)	Anzahl hist.	Anzahl kolp.
HPV-Status: negativ (n = 56)	10	14
Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)	22	32
Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	50	64
HPV ≥ 2 High risk positiv (n = 51)	27	36
<hr/>		
Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)	15	22
Kombination: HPV 16 + (n = 22)	12	14

Die folgenden *Tabellen 37 bis -42* zeigen die Häufigkeit von kolposkopisch benignen Befunden, einer histologisch gesicherter Dysplasie, dem Auftreten einer kolposkopischen Dysplasiefläche und die Anzahl der bioptisch gesicherten Dysplasieherde, bei kolposkopischer Dysplasiefläche.

Tabelle 37: Kolposkopische und histologische Befunde: HPV-Status negativ (n = 56)

HPV-Status: negativ (n = 56)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	75%	42
Histologischer Dysplasie-Nachweis	18%	10
Kolposkopische Dysplasiefläche	25%	14
Kolposkopischer Dysplasie-Herd - bioptisch gesichert	14%	8

Tabelle 38: Kolposkopische und histologische Befunde: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)

Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	43%	24
Histologischer Dysplasie-Nachweis	39%	22
Kolposkopische Dysplasiefläche	57%	32
Kolposkopischer Dysplasie-Herd - bioptisch gesichert	27%	15

Tabelle 39: Kolposkopische und histologische Befunde: Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)

Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	25%	21
Histologischer Dysplasie-Nachweis	60%	50
Kolposkopische Dysplasiefläche	76%	64
Kolposkopische Dysplasiefläche - bioptisch gesichert	51%	43

Tabelle 40: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)

Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	29%	15
Histologischer Dysplasie-Nachweis	53%	27
Kolposkopische Dysplasiefläche	71%	36
Kolposkopische Dysplasiefläche - bioptisch gesichert	49%	25

Tabelle 41 und -42 entsprechen den jeweiligen Werten für die beiden Untergruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV* und *Kombination: HPV 16 +*.

Tabelle 41: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)

Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	24%	7
Histologischer Dysplasie-Nachweis	52%	15
Kolposkopische Dysplasiefläche	76%	22
Kolposkopische Dysplasiefläche - bioptisch gesichert	48%	14

Tabelle 42: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: HPV 16+ (n = 22)

Kombination: HPV 16 + (n = 22)	in %	Anzahl
Kolposkopisch benigne Befunde	36%	8
Histologischer Dysplasie-Nachweis	55%	12
Kolposkopische Dysplasiefläche	64%	14
Kolposkopische Dysplasiefläche - bioptisch gesichert	50%	11

Die Daten finden sich in den dazugehörigen *Abbildungen 46 bis -56*. Kolposkopisch imponieren 75% der HPV-negativ getesteten Patientinnen ohne kolposkopische Dysplasiefläche. In den Gruppen der HPV-positiven sinkt dieser Anteil deutlich ab, mit 43% bei einer *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* und 25% bei einer *Monoinfektion: HPV 16*.

Mit 29% steigt der Anteil kolposkopisch benigner Befunde in der Gruppe der *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* leicht an, wobei *Abbildung 44* zeigt, dass dies insbesondere durch einen höheren Anteil an kolposkopisch benignen Befunden bei Patientinnen mit *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* bedingt ist. Der Anteil an kolposkopisch benignen Befunden ist jedoch auch in der Gruppe *Kombination: HPV 16 +* mit 28% über dem Niveau der Monoinfektionen mit HPV 16, wobei die Gruppengrößen mit $n = 85$ und $n = 22$ keinem vergleichbaren Niveau entsprechen.

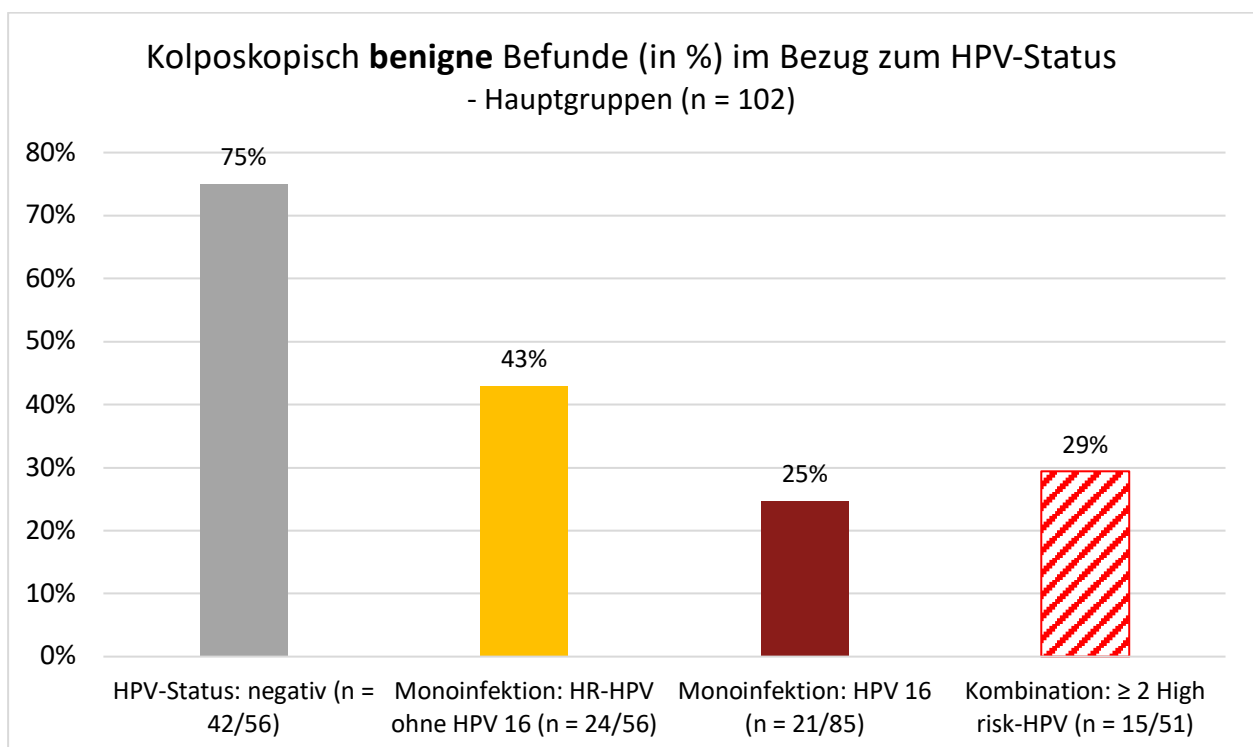


Abbildung 43: Anzahl kolposkopisch benigner Befunde in Bezug zum HPV-Status - Hauptgruppen (n = 102/248)

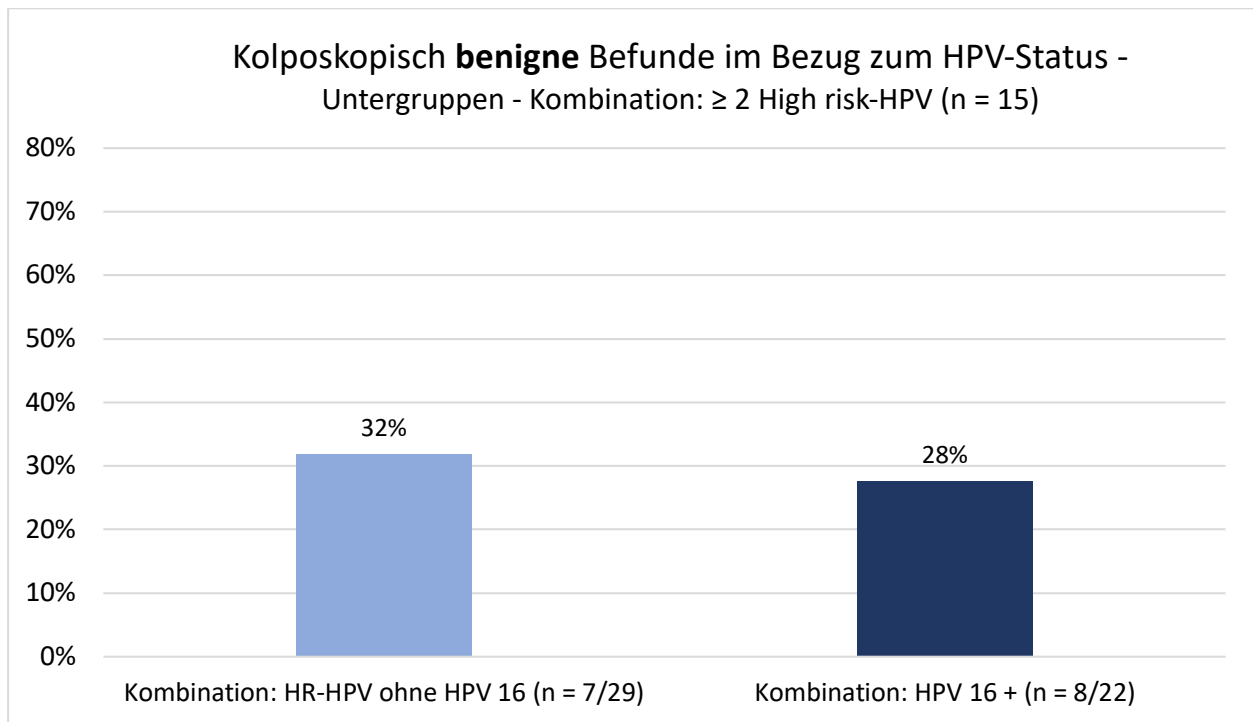


Abbildung 44: Anteil kolposkopisch benigner Befunde (in %) - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 15/51)

Abbildung 45 und Abbildung 46 zeigen die relative Häufigkeit an bioptisch gesicherten Dysplasien je HPV-Infektionsgruppe. Eine Dysplasie wurde in 109 der insgesamt 157 durchgeführten Biopsien mit HPV-Testung detektiert, was einem Anteil von 69% entspricht. Der größte Anteil der Dysplasiebefunde verteilt sich auf die beiden Gruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*, in denen in über 50% der jeweiligen Patientinnen eine Dysplasie in der Biopsie nachweisbar war.

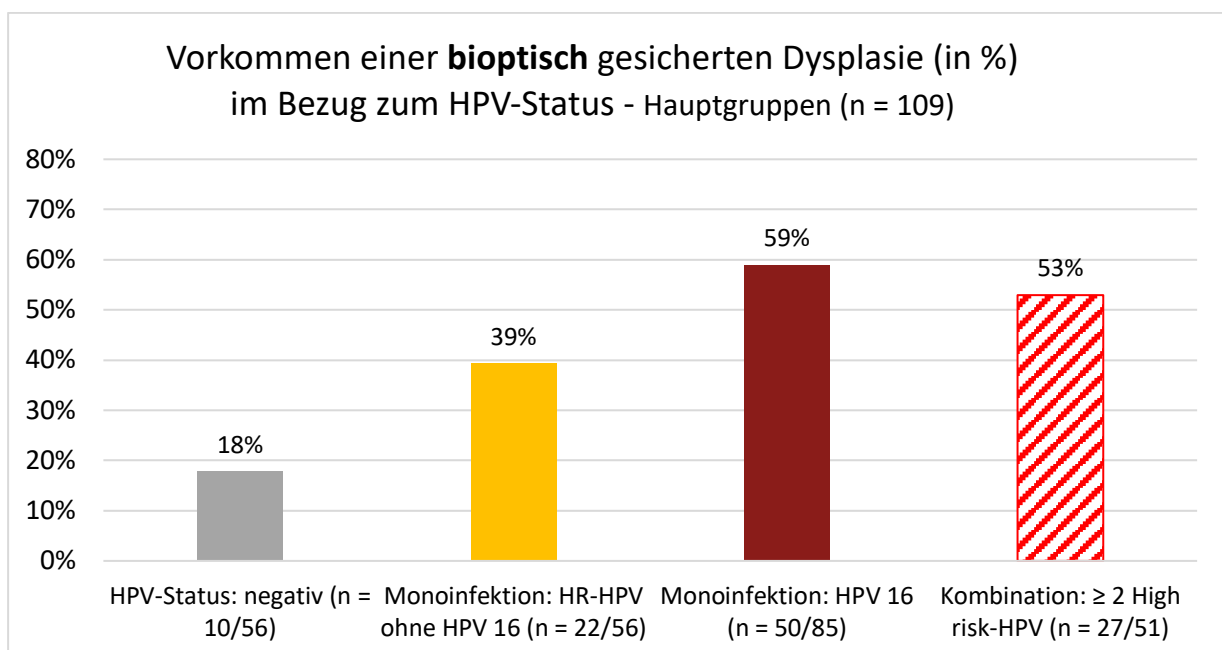


Abbildung 45: Vorkommen einer bioptisch gesicherten Dysplasie (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 109)

Zwischen den beiden Untergruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16 +* lässt sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit einer bioptisch gesicherten Dysplasie nachweisen.

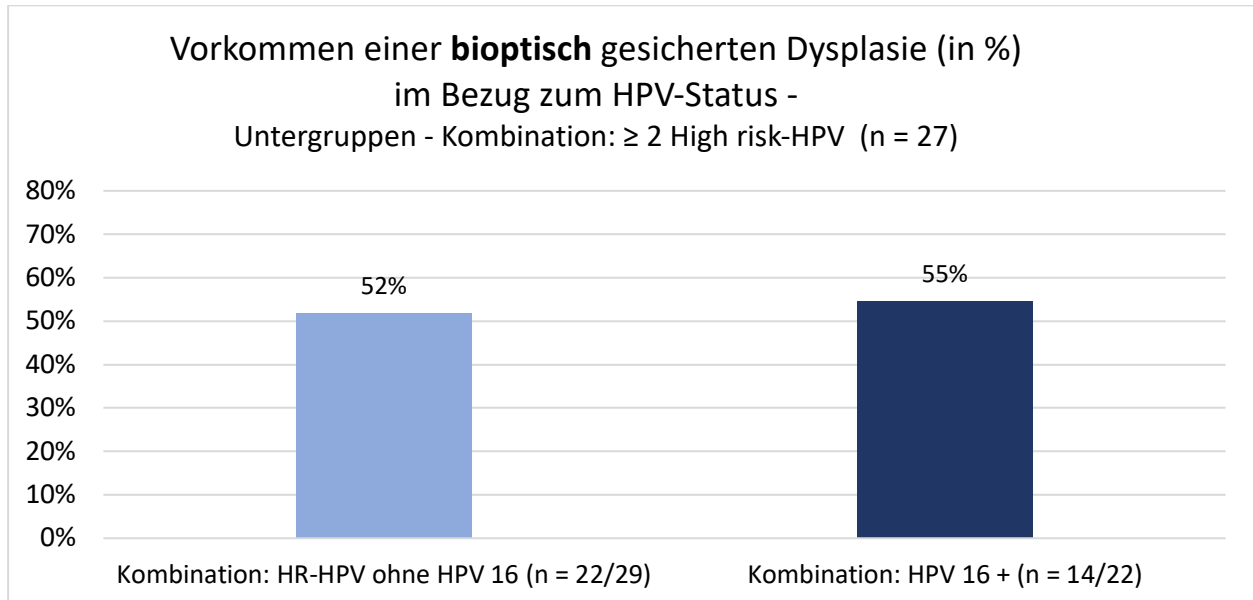


Abbildung 46: Vorkommen einer bioptisch gesicherten Dysplasie (in %) - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 27/51)

Wie anfangs im Kapitel erwähnt, beschreibt eine kolposkopische Dysplasiefläche das Vorkommen eines kolposkopischen Verdachtes auf das Vorliegen einer Dysplasie. Die Verdachtsdiagnose einer Dysplasie ergibt sich dabei aus dem Vorhandensein einer insbesondere essigweißen Fläche mit entweder fließenden oder scharfen Rändern und dem Vorliegen anderer atypischer Merkmale. Eine kolposkopische Dysplasiefläche ist nicht gleichzusetzen mit einem histologisch gesicherten Dysplasieherd und kann andere morphologische Grundlagen haben, wie etwa eine aktive Metaplasie. Entsprechend den Werten zu kolposkopisch benignen Befunden zeigt sich eine umgedrehte Verteilung bei dem Vorhandensein einer kolposkopischen Dysplasiefläche. Die Darstellung dient daher nur der übersichtlicheren Illustration und der Anbindung an die sich anschließenden Abbildungen zu den Häufigkeiten der bioptischen Sicherung kolposkopischer Dysplasieflächen.

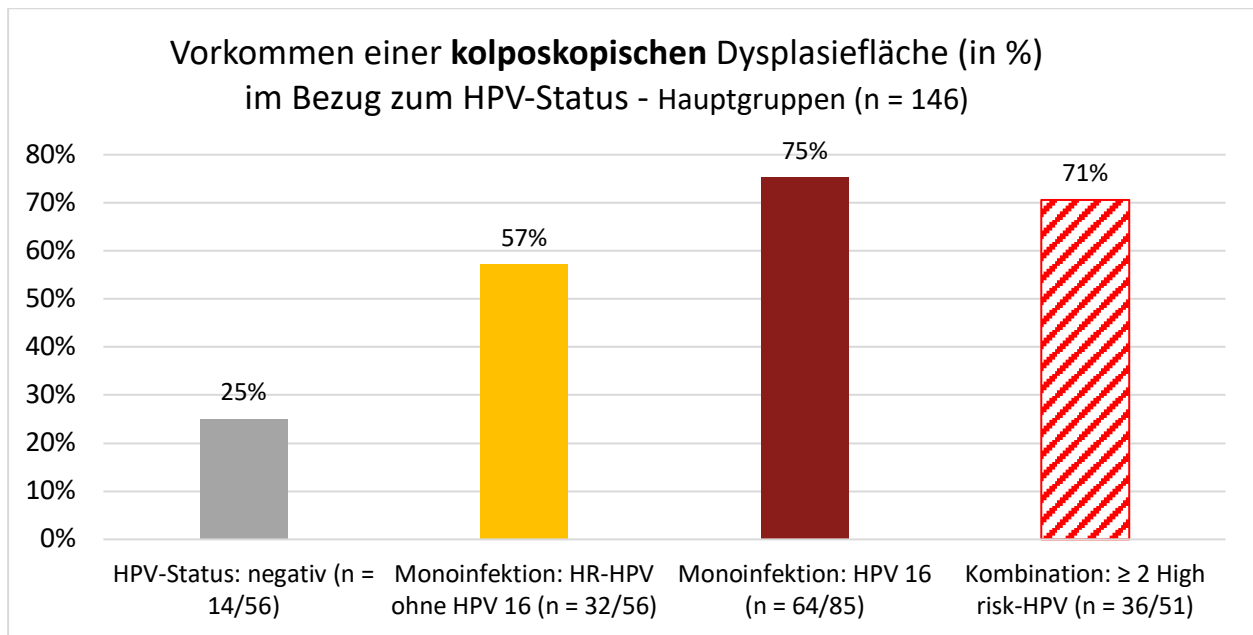


Abbildung 47: Vorkommen einer kolposkopischen Dysplasiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 146/248) (n = 36/51)

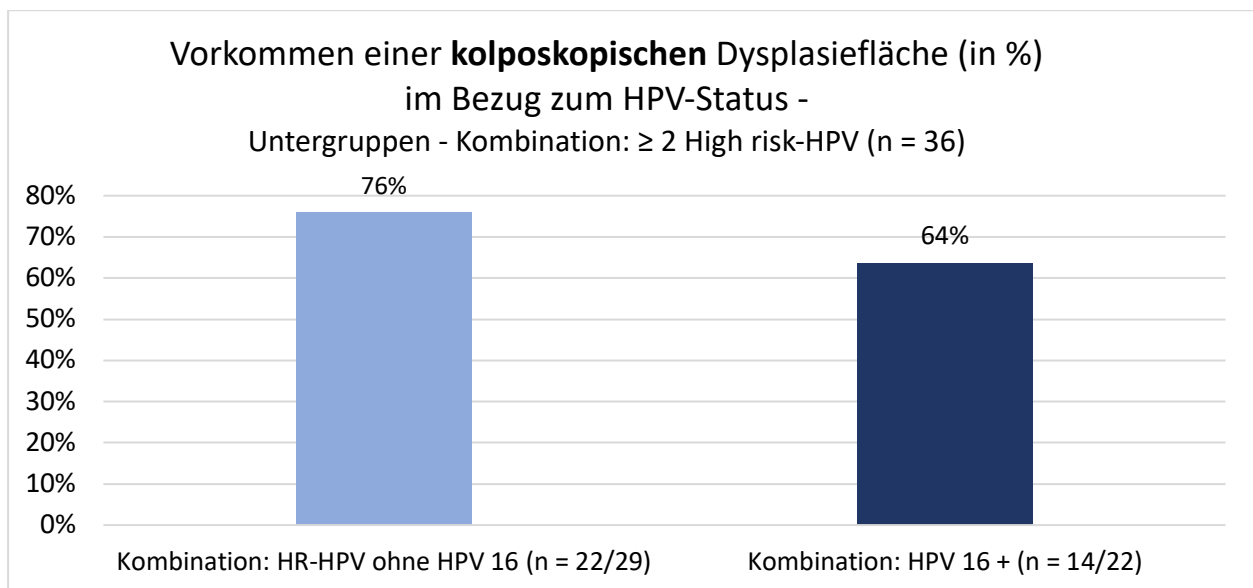


Abbildung 48: Vorkommen einer kolposkopischen Dysplasiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 36/51)

Der Anteil kolposkopischer Dysplasieflächen, welcher sich nach Biopsie als CIN I – III darstellt, variiert zwischen den HPV-Infektionsgruppen mitunter erheblich. So lässt sich eine kolposkopische Dysplasiefläche bei einer *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* histologisch doppelt so häufig bestätigen, wie bei einem negativen HPV-Status (27% vs. 14%; s. *Abbildung 49*). Eine bioptisch gesicherte Dysplasie liegt bei vorhandener kolposkopischer Dysplasiefläche in den Gruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* in jeweils der Hälfte der Fälle vor, was einer nahezu Vervielfachung im Vergleich zum negativem HPV-Status entspricht.

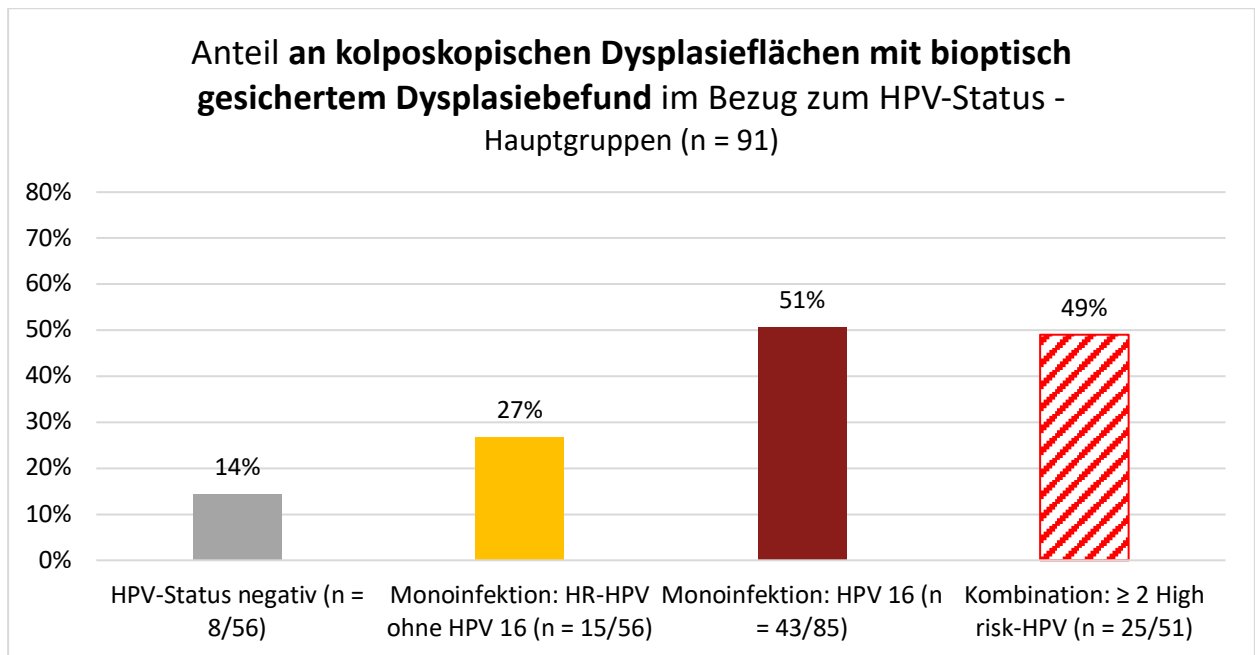


Abbildung 49: Anteil kolposkopischer Dysplasieflächen mit bioptisch gesichertem Dysplasiebefund in Bezug zum HPV-Status (n = 91/248)

Innerhalb der beiden Untergruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16 +* lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer bioptisch gesicherten Dysplasie je kolposkopischer Dysplasiefläche zeigen.

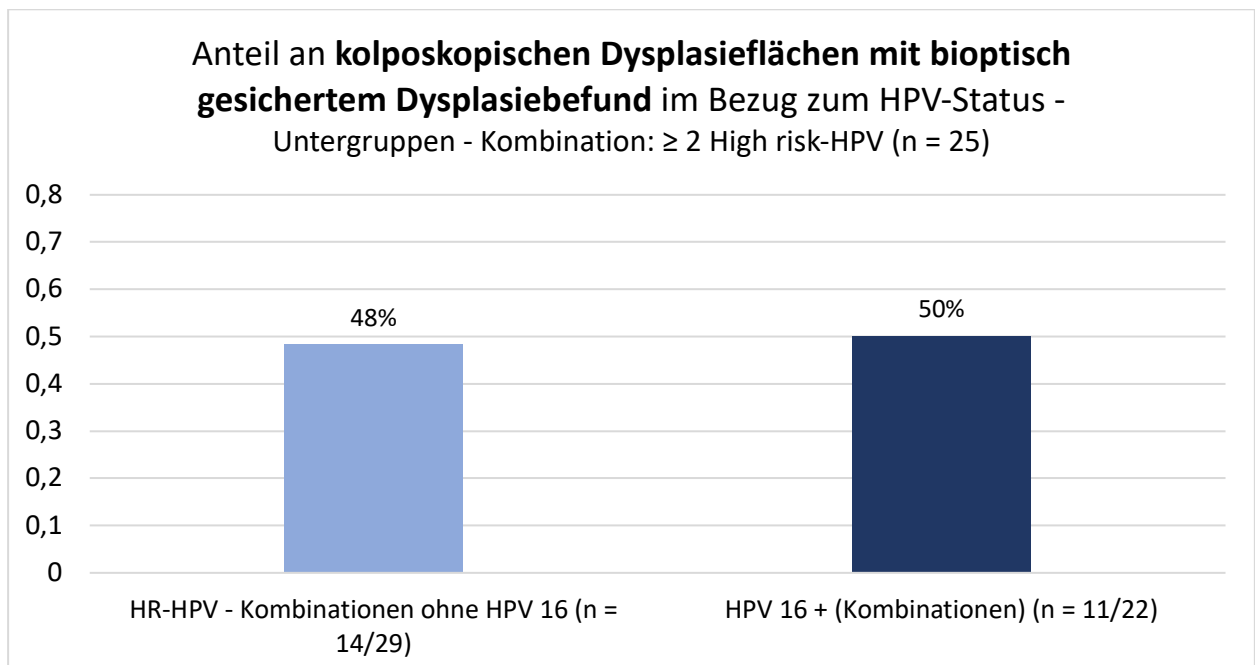


Abbildung 50: Anteil kolposkopischer Dysplasieflächen mit bioptisch gesichertem Dysplasiebefund - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 25/51)

4.4.1. Ausprägung der Ektopie und Dysplasie in Korrelation mit dem HPV-Infektionsstatus

Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen die flächenmäßige Ausprägung einer Ektopie und die Fläche einer vorhandenen Dysplasie innerhalb der HPV-Infektionsgruppen. Auch die nachfolgenden Tabellen und Abbildungen folgen der in *Abbildung 34* gezeigten Aufteilung der Gruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (rot-gestreift)* in die beiden Gruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (hellblau)* und *Kombination: HPV 16+ (dunkelblau)*. In einigen Fällen ist die flächenmäßige Ausbreitung aufgrund einer vorangegangenen Konisation nicht berechenbar. In diesen mit einem * markierten Fällen weicht die angegebene Zahl der Dysplasien von der der eigentlich bioptisch gesicherten Dysplasien ab.

Tabelle 43: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status: negativ (n = 56/284)

HPV-Status: negativ (n = 56)	in %	Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	20%	43
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	21%	13*

*Differenz zu Gesamtaufreten einer Dysplasie je Gruppe des HPV-Status ergibt sich durch Patientinnen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Konisation eine Flächenbestimmung nicht möglich ist.

Tabelle 44: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status – Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56/284)

Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)		Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	26%	54
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	24%	32

Tabelle 45: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status - Monoinfektion: HPV 16 (n = 85/284)

Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	in %	Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	28%	80
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	33%	62*

*Differenz zu Gesamtaufreten einer Dysplasie je Gruppe des HPV-Status ergibt sich durch Patientinnen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Konisation eine Flächenbestimmung nicht möglich ist.

Tabelle 46: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51/284)

Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)		Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	34%	35
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	35%	34*

*Differenz zu Gesamtaufreten einer Dysplasie je Gruppe des HPV-Status ergibt sich durch Patientinnen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Konisation eine Flächenbestimmung nicht möglich ist.

Mit einer Ektopie ist in der Regel ein physiologischer Prozess assoziiert, welcher unter hormonellen Einflüssen abläuft und unabhängig von einer HPV-Infektion zu beobachten ist. Die vorliegenden Daten zeigen bei Betrachtung des Mittelwertes der Ektopieflächen Unterschiede in der Fläche von jeweils Ektopie und Dysplasie zwischen den HPV-Infektionsgruppen. Die Werte beziehen sich jeweils auf den Prozentanteil der gesamten Portiooberfläche. Zum Vorgehen der Flächenberechnung siehe *Kapitel 3.2.2. Berechnung von Flächen der Portio, Ektopie und Dysplasieherden*. Die Fläche der Ektopie steigt ausgehend von der Gruppe mit negativem HPV-Status an, wobei die Gruppen *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* und *Monoinfektion: HPV 16* flächenmäßig nahezu gleich imponieren. Eine Flächenzunahme der Ektopie zeigt sich insbesondere bei den Kombinationsbefunden ≥ 2 *High risk-HPV*, welche eine mittlere Ektopiefläche von 34% der Portiooberfläche aufweisen. Inkludiert sind in allen Gruppen lediglich Befunde, welche auch eine Ektopie zeigen.

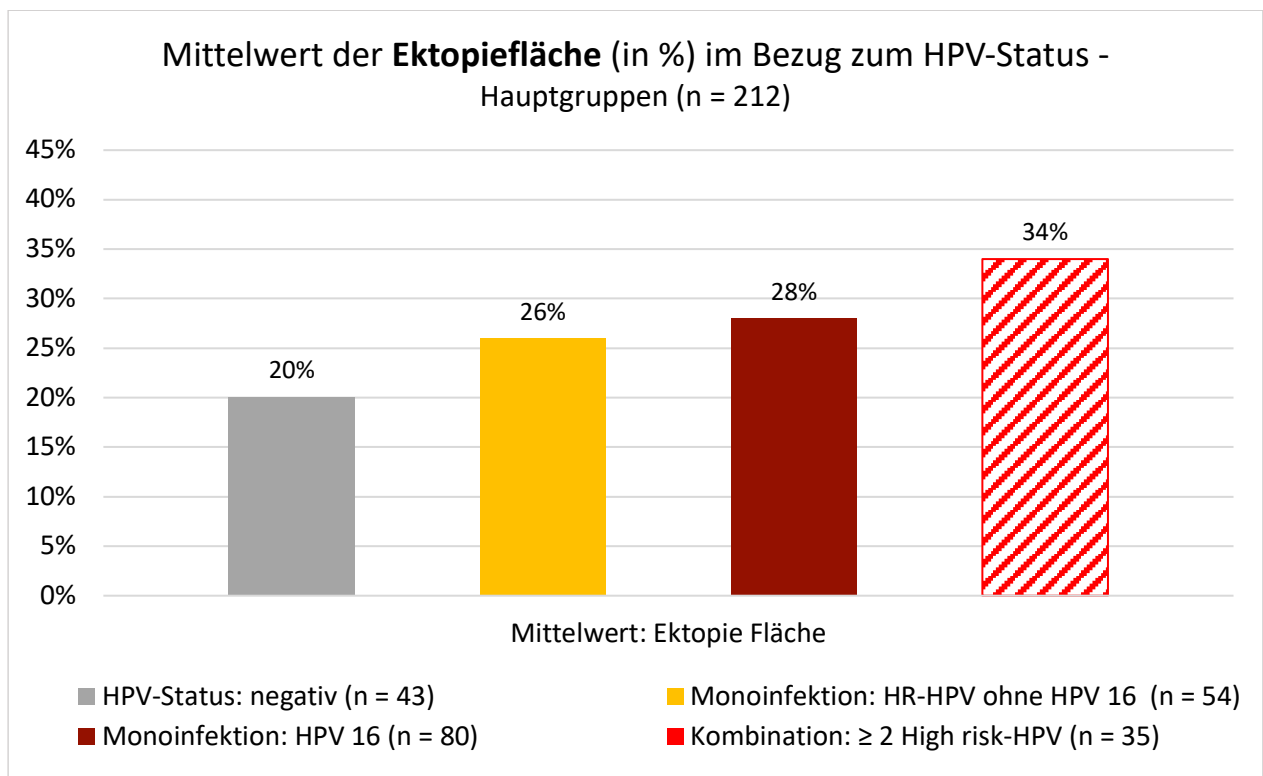


Abbildung 51: Mittelwert der Ektopiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Infektionsstatus - Hauptgruppen (n = 212/248)

Während sich die Gruppen *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* und *Monoinfektion: HPV 16* von der Ausbreitung der Ektopie kaum unterscheiden, ist innerhalb der Kombinationsbefunde *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16+* ein deutlicher Unterschied in der Fläche der Ektopie zu erkennen. So weist die *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* eine im Mittelwert um 10% größere Ektopiefläche auf als die *Kombination: HPV 16+*.

Tabelle 47: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie - Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29/51)

Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)		Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	39%	27
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	23%	20*

*Differenz zu Gesamtaufreten einer Dysplasie je Gruppe des HPV-Status ergibt sich durch Patientinnen, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Konisation eine Flächenbestimmung nicht möglich ist

Tabelle 48: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie - Kombination: HPV 16 + (n = 22/51)

Kombination: HPV 16 + (n = 22)		Anzahl
Mittelwert: Ektopie-Fläche	29%	20
Mittelwert: Dysplasie-Fläche	39%	14

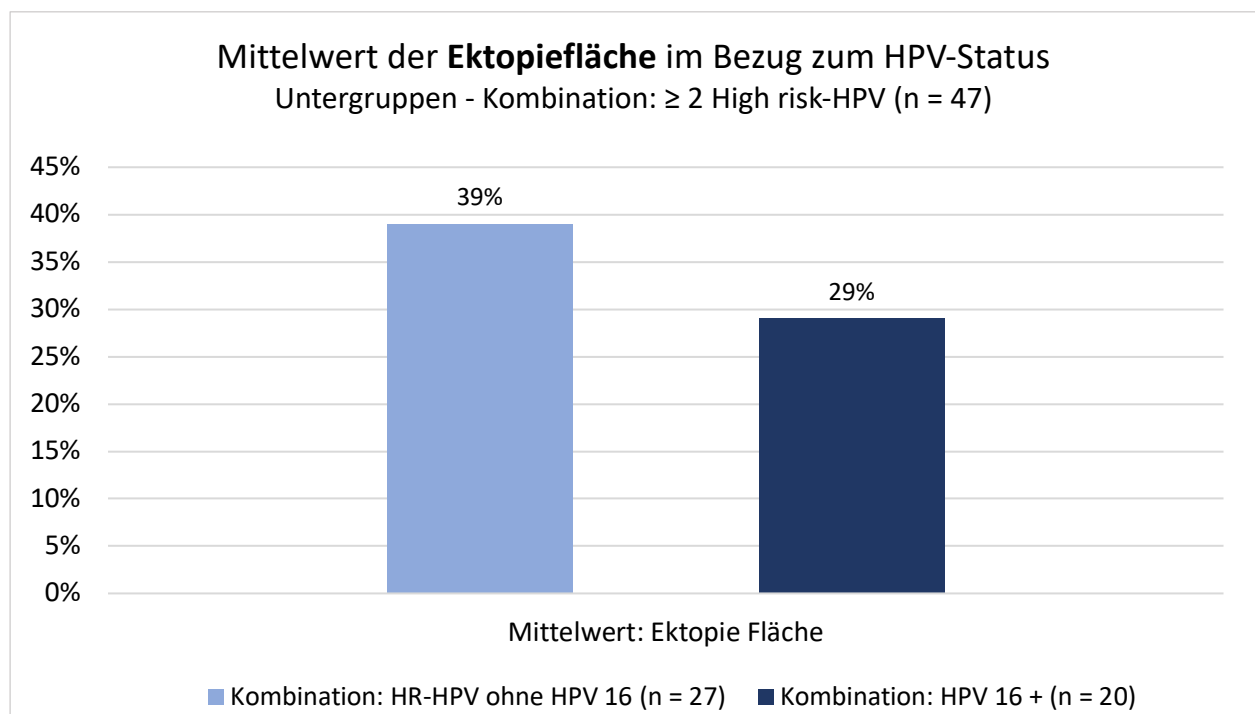


Abbildung 52: Mittelwert der Ektopiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Betrachtung der Mittelwerte vorhandener Dysplasieflächen je HPV-Infektionsgruppe. Die prozentuale Ausbreitung der Dysplasiefläche entspricht dabei in den Gruppen *HPV-Status: negativ, Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*, in etwa denen der jeweiligen Ektopiefläche. Der Mittelwert der Dysplasiefläche bei Patientinnen mit einer *Monoinfektion: HPV 16* liegt mit 33% fünf Prozentpunkte über dem Mittelwert der Fläche der Ektopie von 28% in dieser Gruppe.

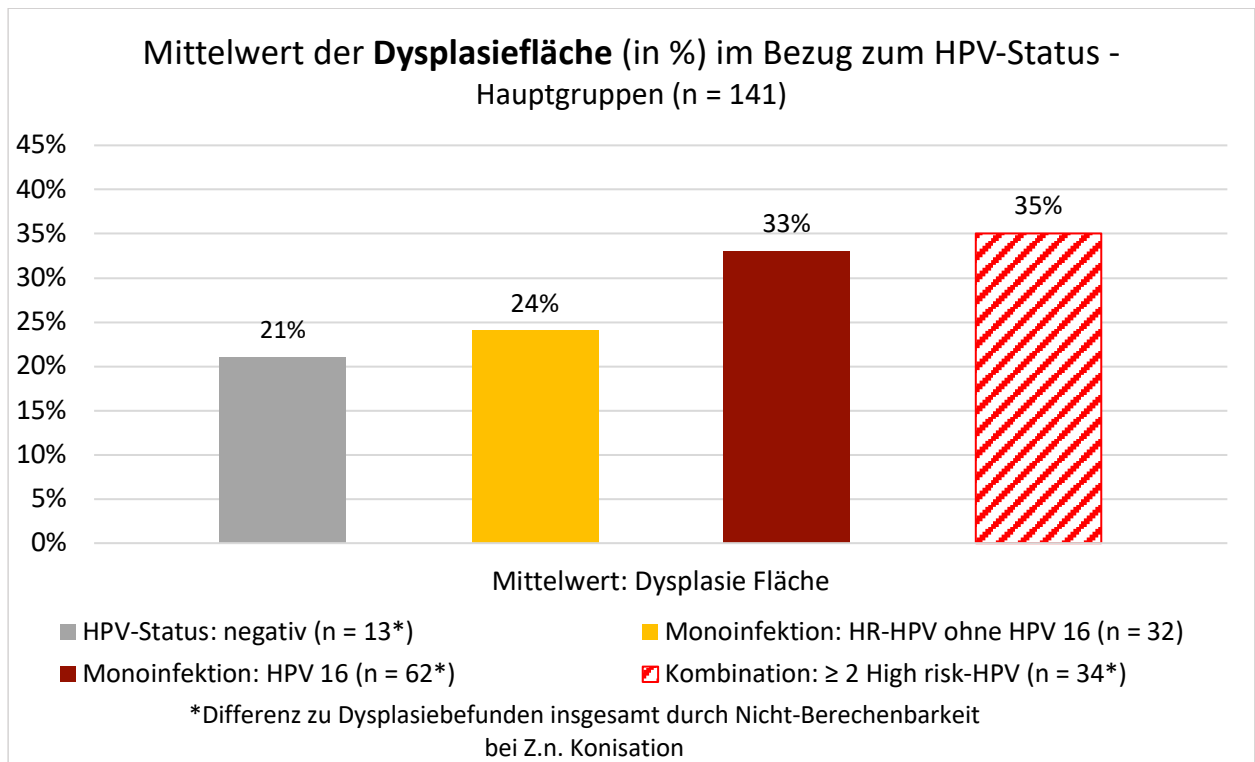


Abbildung 53: Mittelwert der Dysplasiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Infektionsstatus – Hauptgruppen (n = 141/188)

Entgegen der Verteilung der flächenhaften Ausbreitung der Ektopie in den Gruppen *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* und *Kombination: HPV 16 +* zeigt sich bei dem Mittelwert der Dysplasiefläche ein entgegengesetztes Bild. Während bei den Kombinationsbefunden ohne HPV 16 die Ektopie flächenhaft größer ausgeprägt war als bei einem Kombinationsbefund unter Beteiligung von HPV 16, ist die Dysplasiefläche in letzterer Gruppe flächenhaft nahezu doppelt so ausgedehnt (23% zu 39%).

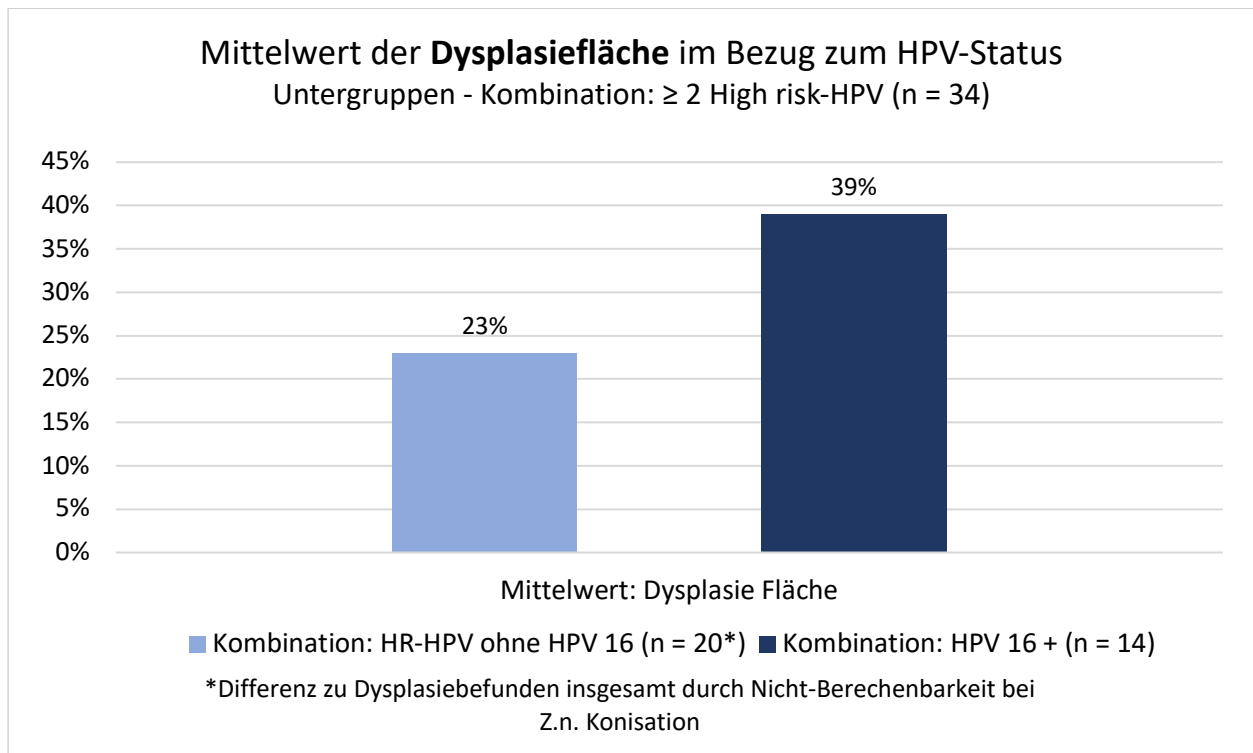


Abbildung 54: Mittelwert der Dysplasiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 25/51)

Aus den vorliegenden Daten könnte darauf geschlossen werden, dass eine Infektion mit Beteiligung des Hochrisiko-HPV-Genotyps 16 eine besonders ausgeprägte proliferative Wirkung im Rahmen einer Dysplasie hat, entsprechend einer Zunahme der Dysplasiefläche. Demgegenüber steht die größere Ektopiefläche in der *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16*. Hierzu ist zu überlegen, ob diese als weniger risikohaft eingestufte Variante eines HPV-Kombinationsbefunds seltener eine Dysplasie bedingt und damit einer Abnahme der Ektopiefläche zugunsten einer Dysplasie vielmehr entgegenwirkt, als aktiv die Ektopiefläche zu unterhalten. Festzuhalten bleibt, dass ein Einfluss von HPV nicht nur auf reifes Plattenepithel, sondern auch auf sich in Metaplasie befindliches Epithel wahrscheinlich scheint. Ob und inwiefern HPV auf die Ausprägung einer Ektopie wirkt, sollte in speziellen Untersuchungen ermittelt werden.

4.4.2. Korrelation der HPV-Infektionsgruppen mit der Histologie

In den vorherigen Kapiteln wurde auf den Einfluss einer Infektion mit bestimmten HPV-Typen oder der Kombination an HR-HPV eingegangen, wobei sich eine Korrelation zwischen der Häufigkeit bestimmter atypischer Merkmale und der Infektion mit HR-HPV und insbesondere HPV 16 vermuten lässt. Die Abbildungen in diesem Kapitel sollen die Häufigkeit bioptisch gesicherter CIN-Befunde in den einzelnen HPV-Infektionsgruppen darstellen.

Abbildung 55 zeigt die absolute Häufigkeit der einzelnen histologischen Befunde innerhalb der jeweiligen HPV-Infektionsgruppe. Die Anzahl an Patientinnen von $n = 157$ ergibt sich aus den Patientinnen, bei denen sowohl eine Biopsie ($n = 188$) als auch eine HPV-Genotypisierung ($n = 248$) durchgeführt wurde. Die Anzahl an CIN III-Befunden steigt in der Gruppe der *Monoinfektion: HPV 16* im Vergleich besonders stark an, gefolgt von der Gruppe der HPV-Kombinationsbefunde mit mindestens 2 HR-HPV.

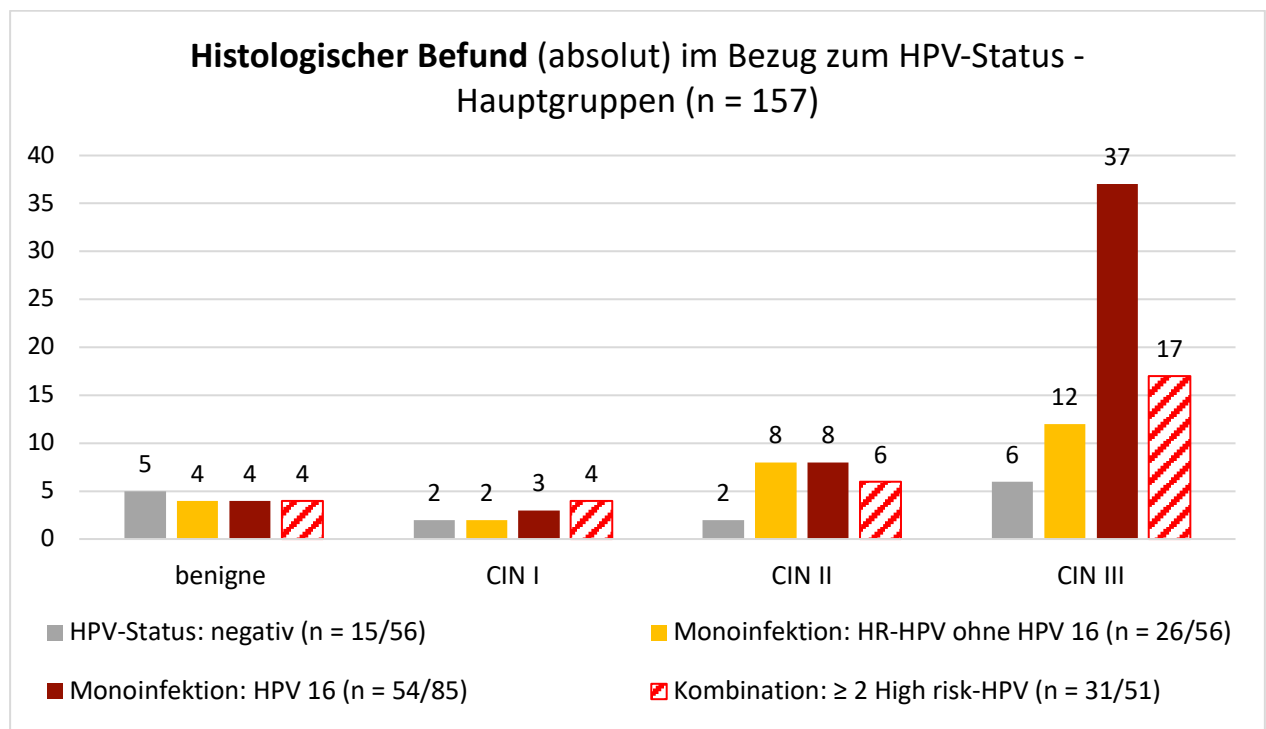


Abbildung 55: Histologischer Befund (absolut) im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 157/248)

Noch deutlicher wird der Anstieg in der Gruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* in der Betrachtung der relativen Werte in Prozent (s. *Abbildung 56*), wobei auch dort der Anstieg in der Gruppe der Monoinfektionen mit HPV 16 am stärksten ausgeprägt ist. Gleichzeitig zeigt sich relativ ein mehr als doppelt so hoher Anteil an benignen Befunden bei negativem HPV-Status als in den Vergleichsgruppen mit nachgewiesener HPV-Infektion.

Wobei zu bedenken ist, dass bei allen Patientinnen vor Entnahme der Biopsie von einer CIN-Läsion ausgegangen wurde. *Tabelle 49* zeigt darüber hinaus, dass überhaupt in nur 27% der zum Testzeitpunkt HPV-negativen eine Biopsie durchgeführt wurde, während es bei den Patientinnen der Gruppe *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* bereits 42% und in den Gruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* jeweils über 60% sind.

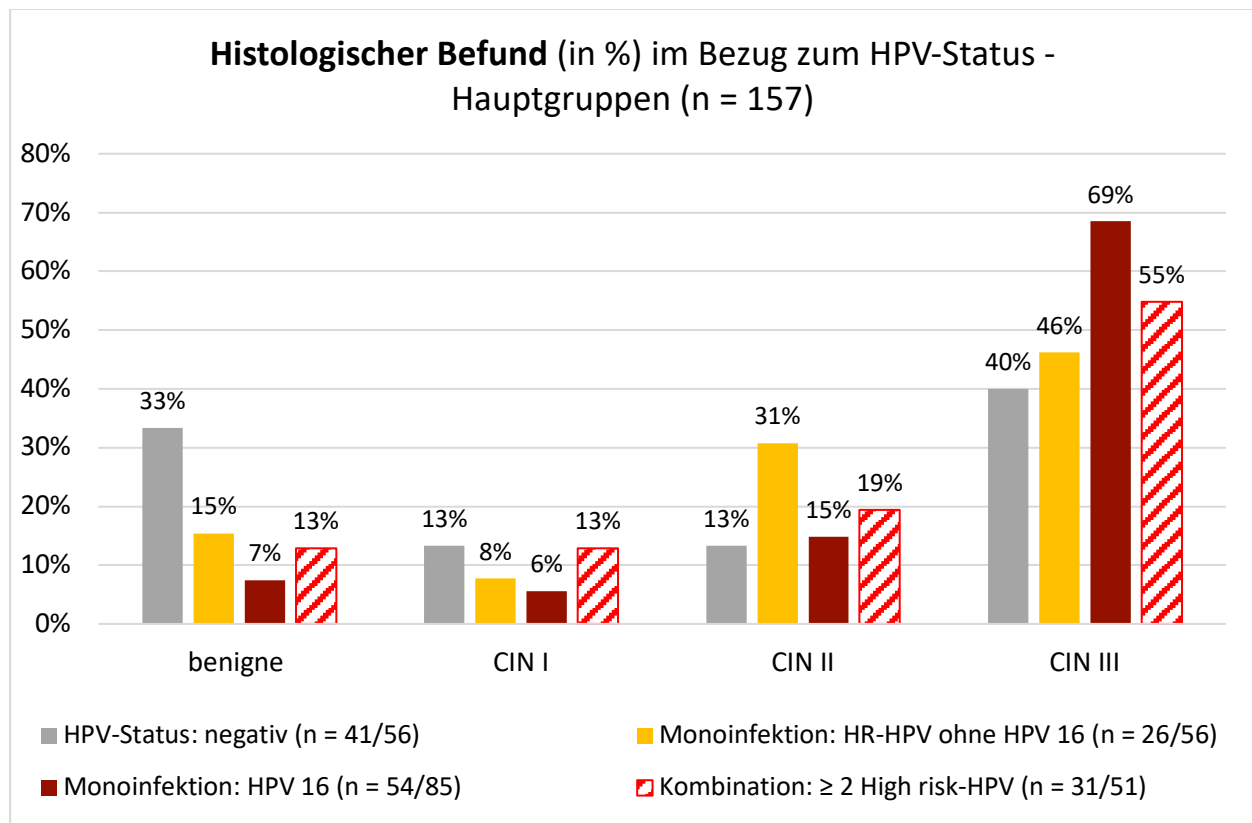


Abbildung 56: Histologischer Befund (in %) im Bezug zum HPV-Status - Hauptgruppen (n = 157)

Das sich kolposkopisch benigne Befunde, welche keiner Biopsie bedürfen, insbesondere in den als niedrig Risiko eingestuften HPV-Infektionsgruppen *HPV-Status negativ* und *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* zeigen, unterstützt die im *Kapitel 4.3 Korrelation der atypischen Merkmale im Bezug zur HPV-Infektion* aufgezeigte Verbindung zwischen der Zuteilung zu einer der HPV-Infektionsgruppen und der Häufigkeit bestimmter atypischer Merkmale. Atypische Merkmale sind wiederum als anlassgebend für eine Biopsie zu werten.

Tabelle 49: Anteil durchgeführter Biopsien im Bezug zum HPV-Status (n = 157)

Anteil durchgeführter Biopsien je HPV-Status (n = 157)	HPV + Biopsie durchgeführt	in %
HPV-Status: negativ (n = 15/56)	15	27%
Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 26/56)	26	46%
Monoinfektion: HPV 16 (n = 54/85)	54	64%
Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 31/51)	31	61%
Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 13/29)	13	45%
Kombination: HPV 16 + (n = 18/22)	18	82%
SUMME	157	

Entgegen der Erwartung, dass äquivalent zur Zunahme der E3-Essigflächen und der Ausprägung atypischer Merkmale in der Gruppe der *Kombination: HPV 16+* auch die Menge an CIN III-Befunden besonders zunehmen müsste, zeigt sich dies nicht in den Daten. Einschränkend ist hier jedoch die geringe Fallzahl von n = 31 mit einem Kombinationsbefund von ≥ 2 High risk-HPV und erfolgter Biopsie. Von den Kombinationsbefunden mit ≥ 2 High risk-HPV sind anteilig n = 13 HR-HPV Kombinationen ohne HPV 16 und n = 18 Kombinationen mit Beteiligung von HPV 16 (*HPV 16+*). Entsprechend wurde bei lediglich 45% (13/29) der Patientinnen mit *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16* eine Biopsie entnommen, in der Gruppe der *Kombination: HPV 16+* erfolgte in 82% (18/22) eine Biopsie (s. Tabelle 49). Die Daten sind demnach für die Fragestellung, ob die CIN III Befunde in der Gruppe der *HPV 16+*-Infektionen stärker ansteigen als in der Gruppe der HR-HPV-Kombinationen ohne HPV 16, nur mit Einschränkungen verwendbar.

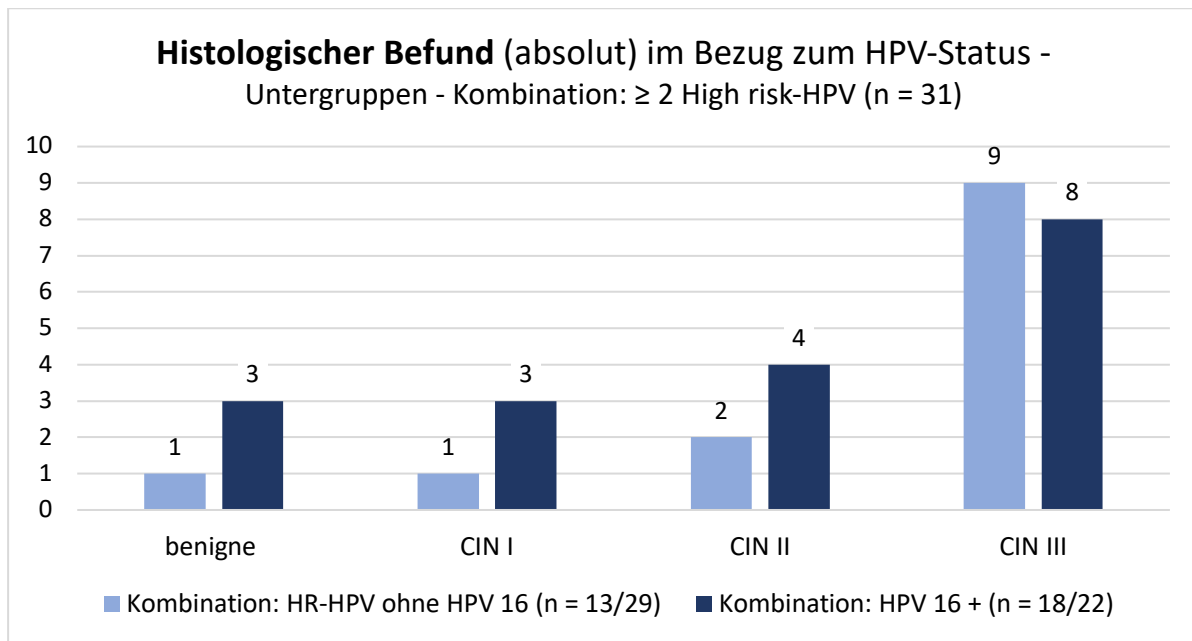


Abbildung 57: Histologischer Befund im Bezug zum HPV-Status - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 31/51)

Abbildung 58 zeigt die entsprechenden relativen Zahlen zu Abbildung 57.

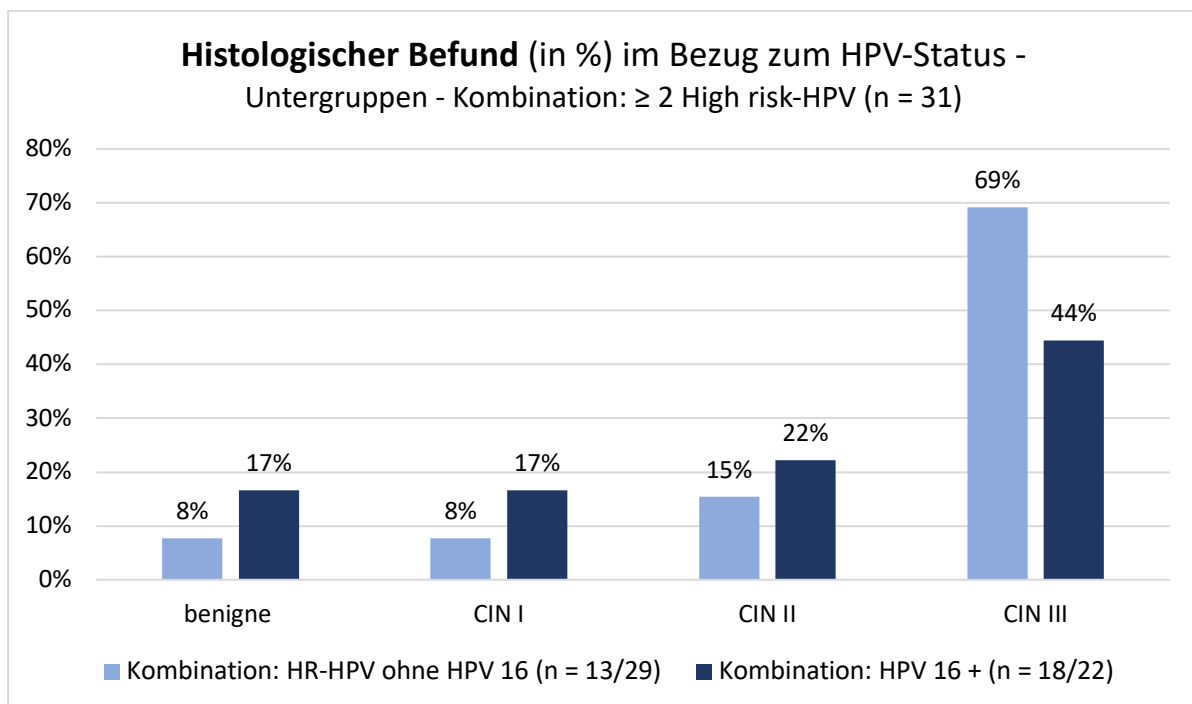


Abbildung 58: Histologischer Befund (in %) im Bezug zum HPV-Status - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 31/51)

4.5. Vergleich zwischen der kolposkopischen Bewertung nach der Nomenklatur von RIO und dem Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]

Anhand der hier aufgezeigten Daten sollen die *Nomenklatur der IFCCP* (nach RIO) von 2011 und das alternative Bewertungssystem des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* einander gegenübergestellt und die Relevanz der einzelnen kolposkopischen Beurteilungsgruppen innerhalb des jeweiligen Klassifikationssystems miteinander verglichen werden. Dazu werden die kolposkopischen Beurteilungen nach dem jeweiligen Bewertungssystem, entsprechend *RIO* oder *KKK*, dem bioptisch gesicherten histologischen Befund gegenübergestellt. Konisationspräparate werden aus den bereits genannten Gründen nicht berücksichtigt.

In der *RIO-Klassifikation* werden normale Befunde (physiologisch), abnorme Befunde und Befunde mit Verdacht auf Invasion sowie verschiedene Befunde voneinander unterschieden. Die Gruppe der abnormen Befunde setzt sich zusammen aus *minor-* (Grad 1) und *major changes* (Grad 2) sowie nicht spezifischen abnormen Befunden. Letztere werden in der folgenden Übersicht nicht gesondert betrachtet. Die untenstehende *Abbildung 59* zeigt die Häufigkeit des Auftretens des jeweiligen kolposkopischen Befunds nach der *RIO-Klassifikation* aufgetragen gegen den bioptisch gesicherten histologischen Befund.

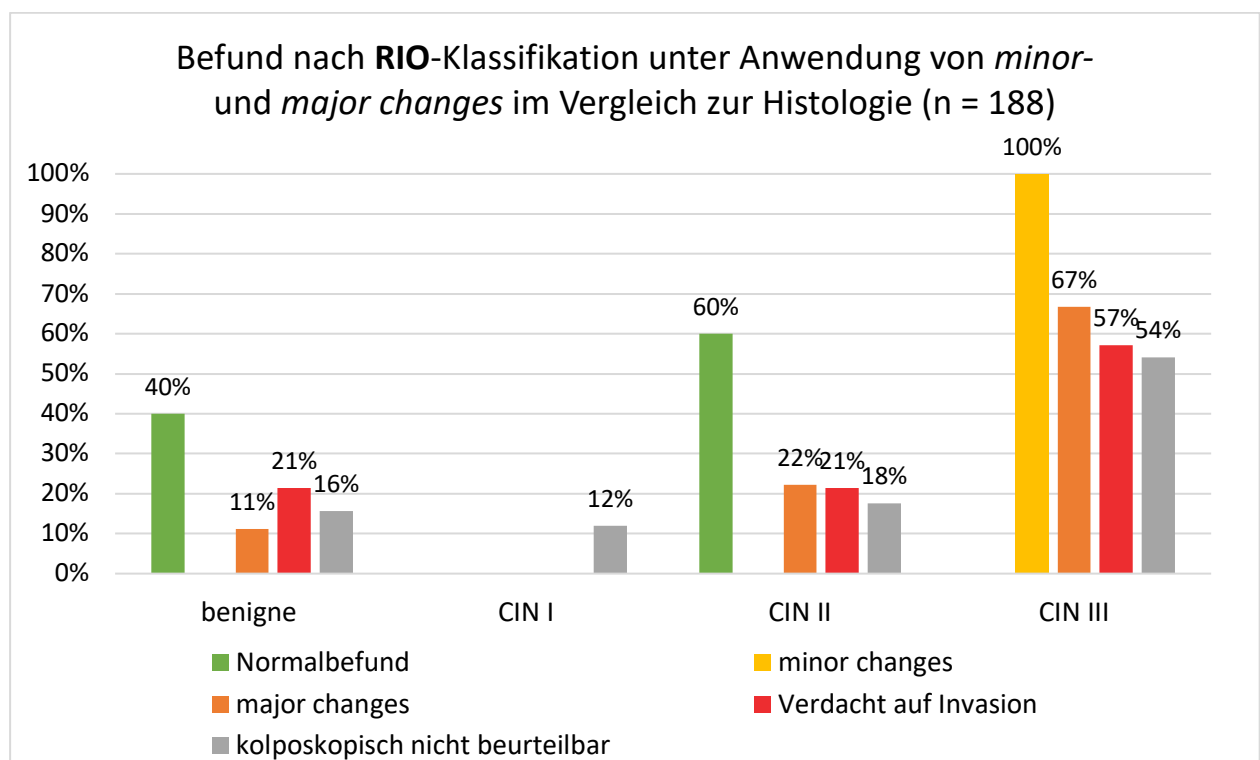


Abbildung 59: Befund der Klassifikation nach RIO unter Anwendung von *minor-* und *major changes* im Vergleich zur Histologie (n = 188)

Eine nach RIO als Normalbefund einzuschätzende Kolposkopie entsprach in 40% auch histologisch einem benignen Befund in der Biopsie, in 60% lag jedoch stattdessen eine CIN II vor (**grün**). *Minor changes* zeigten sich ausschließlich bei Befunden mit einer CIN III (100%) und nicht in anderen CIN-Klassen mit bioptischer Sicherung. In 67% der Patientinnen mit bioptischer Sicherung einer CIN III fanden sich *major changes*, ebenso in 57% der Fälle mit kolposkopischen Merkmalen der Kategorie „*Verdacht auf Invasion*“. Von den 188 Patientinnen mit entnommener Biopsie zeigt sich bei 159 Patientinnen eine Transformationszone Typ 3, was einem Anteil von 84,5% entspricht. Diese Patientinnen sind nach strenger Anwendung kolposkopisch nicht beurteilbar (**grau**). In 84% der Patientinnen mit einer Transformationszone Typ 3 liegt ungeachtet dessen eine zervikale intraepitheliale Neoplasie vor, davon in 18% eine CIN II und in 54% eine CIN III.

Wie bereits bisherige Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit gezeigt haben, ist das Vorkommen der kolposkopischen Merkmale im Allgemeinen eher selten, mit Ausnahme des essigweißen Epithels, welches bei insgesamt 211 von 371 Patientinnen (57%; 211/371) vorliegt. *Tabelle 50* fasst das Gesamtvorkommen der einzelnen kolposkopischen Merkmale zusammen. Das Vorkommen mehrerer atypischer Merkmale bei einer Patientin ist möglich und wird jeweils einmal pro Kategorie gezählt. Es zeigt sich, dass nur wenige der kolposkopisch atypischen Merkmale in mehr als 10% der Patientinnen vorkommen, unter anderem die Essigreaktionen Grad E1 bis E3. Eine E1-Essigreaktion ist in der maximalen Fläche bei 55 Patientinnen dokumentiert, entsprechend 15% (55/371), als maximale Ausprägung in nur 8% (31/371) der Patientinnen. Ebenfalls bei mehr als 10% der Patientinnen ausgemacht wurden lediglich die kolposkopischen und makroskopischen Niveauunterschiede sowie ein *Ridge Sign*.

Tabelle 50: Häufigkeit kolposkopischer Merkmale (n = 371)

Häufigkeit kolposkopischer Merkmale (n = 371)	Anzahl (n)	in %
E 1 – punct. max.	31	8%
E 2 – punct. max.	91	25%
E 3 - punct. max.	89	24%
Summe an Essigreaktionen (E1 - E3)	211	57%
feine Punktierung	11	3%
grobe Punktierung	33	9%
feines Mosaik	10	3%
grobes Mosaik	20	5%
Niveauunterschied kolposkopisch	57	15%
Niveauunterschied makroskopisch	67	18%
Ridge Sign	52	14%
Inner border lesion	2	1%
prominente Drüsenausführungsgänge	3	1%

Aufgrund des eher seltenen Vorkommens eines atypischen kolposkopischen Merkmales hat sich das *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* von der Gewichtung atypischer Merkmale in Form von *minor-* und *major changes* distanziert. Vielmehr liegt die größte Bedeutung der Bewertung des kolposkopischen Befunds auf der Ausprägung der Essigreaktion, da diese ein direktes Korrelat der zytologischen Veränderung darstellt. Zusätzlich vorhandene kolposkopische Merkmale werden in die Bewertung einbezogen, wenn sie vorhanden sind, und können die Gesamteinschätzung eines kolposkopischen Befunds ergänzend komplettieren. Die Abwesenheit kolposkopisch atypischer Merkmale stellt hingegen keinen Anlass zur Herabstufung des Dysplasierisikos nach Meinung des *KKK* dar. Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass sich ein Großteil der kolposkopisch atypischen Merkmale nur bei Auftreten einer essigweißen Epithelreaktion darstellt. Zu nennen sind hierbei speziell die Punktierung, das Mosaik und die *Inner border lesion*. *Abbildung 60* zeigt die Befundung nach *KKK* im Vergleich zur bioptisch gesicherten *zervikalen intraepithelialen Neoplasie [CIN]*. Die Balken stellen die Häufigkeit der Befunde des *Kölner Kolposkopie Konzepts [KKK]* innerhalb der jeweiligen Gruppe der *CIN* dar.

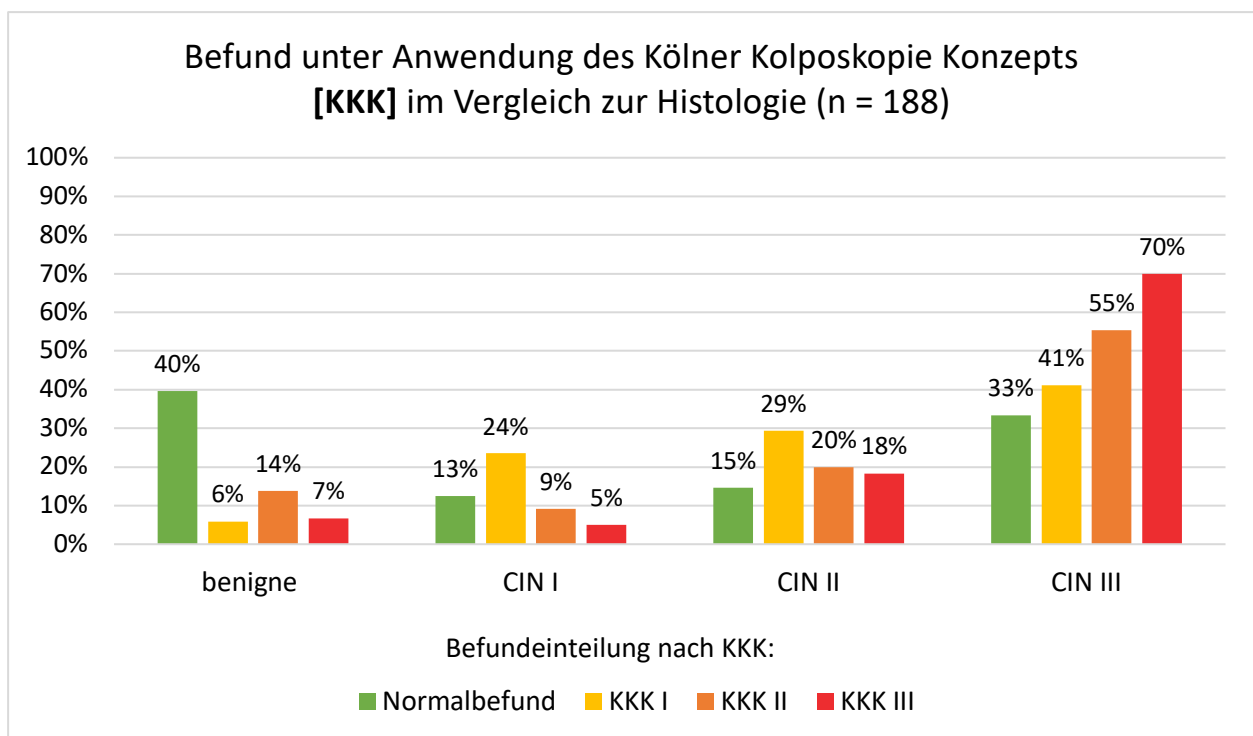


Abbildung 60: Befund unter Anwendung des Kölner Kolposkopie Konzepts (n = 188)

Demzufolge liegt bei 70% der als KKK III eingestuften Befunde eine histologische CIN III in der Biopsie vor. Jedoch wurde ebenso in 33% der als kolposkopisch benigne eingeschätzten Befunde bioptisch eine CIN III gesichert. Grund für die bioptische Sicherung der zunächst als benigne eingeschätzten Befunde war meist das Vorliegen einer ausgeprägten Metaplasie (10 von 15 Fälle), in drei der 15 Patientinnen erfolgte zu einem früheren Zeitpunkt eine Konisation, sodass unter Umständen von einer primären R1-Situation nach der Konisation auszugehen ist.

5. Diskussion

5.1. Kolposkopische Bewertungssysteme im Vergleich

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die kolposkopische *Nomenklatur nach RIO* besprochen sowie das *Kölner Kolposkopie Konzept [KKK]* als alternatives kolposkopisches Bewertungssystem vorgestellt. Hierbei sollte vor allem auf die Unterschiede der beiden kolposkopischen Bewertungssysteme hingewiesen werden und die Anwendbarkeit des *KKK* evaluiert werden. Es wurden dabei insbesondere auf folgende Schwächen bei der Anwendung der *Nomenklatur nach RIO* hingewiesen:

1. Beschreibung der Transformationszone als Grenzlinie zwischen Platten- und Zylinderepithel. Die Begrifflichkeit einer „Zone“ ist in diesem Zusammenhang missverständlich. Der Begriff der Transformationszone sollte vielmehr der Zone zugewiesen sein, welche sich in aktiver Metaplasie befindet. Daher werden im *Kölner Kolposkopie Konzept* in Anlehnung an Hans Hinselmann [52] die Begrifflichkeiten der originären- und funktionellen Junktionslinie verwendet, während die Transformationszone den Bereich zwischen der originären- und funktionellen Junktionslinie beschreibt. Diese Begrifflichkeit unterstreicht die Bedeutung der Transformationszone als sich „in Transformation“ befindliche Gewebezone, welche durch ablaufende metaplastische Vorgänge besonders vulnerabel für dysplastische Entartung ist.
2. Eine Transformationszone Typ 3 (im *KKK* entsprechend eine funktionelle Junktionslinie Typ 3a/b) begründet eine nur eingeschränkt bis nicht beurteilbare Kolposkopie. Dies ist im Anbetracht der vielen Befunde, bei welchen eine Transformationszone Typ 3 vorliegt und dem hohen Anteil an höhergradigen CIN-Befunden derselbigen, für die diagnostische Anwendung der Kolposkopie als Abklärungsuntersuchung von großer nachteiliger Bedeutung. Nach Einschätzung des *KKK* sollte eine Kolposkopie immer, unabhängig vom Typ der Transformationszone bzw. der Junktionslinien, als beurteilbar gelten und die einsehbaren Anteile der Portio so vollständig betrachten, wie auch unter Zuhilfenahme von Instrumenten möglich. Zudem empfiehlt sich die Unterteilung der Transformationszone Typ 3 in die beiden Formen der Junktionslinie, Typ 3a und -3b, da in diesen Fällen eine Unterscheidung zwischen einer sich zumindest zu einem Teil darstellenden Ektopie (funkt. JL Typ 3a) und einer sich vollkommen endozervikal befindlichen funktionellen Junktionslinie (funkt. JL Typ 3b) getroffen werden und diese in ihrem zeitlichen Verlauf beurteilt werden kann.

Wie *Abbildung 59: Befund der Klassifikation nach RIO unter Anwendung von minor- und major changes im Vergleich zur Histologie (n = 188)* zeigt, liegt bei 54% der Patientinnen mit einer CIN III eine Transformationszone vom Typ III vor.

In diesen Fällen gilt die Kolposkopie nach Maßgaben der *RIO-Klassifikation* aufgrund der Darstellung der Transformationszone als nur eingeschränkt bis nicht beurteilbar. Bei 159 der 188 Patientinnen (84,5%) mit erfolgter Biopsie und einer Transformationszone Typ III liegt eine CIN III vor. Bei Anwendung des *KKK* hingegen soll die Beurteilung der Kolposkopie unabhängig von dem Typ der Junktionslinie möglich sein. Die *Tabelle 51* und *-52* zeigen die Werte für die ermittelte Sensitivität und Spezifität unter Anwendung der *RIO-Klassifikation* und Ausschluss aller Befunde mit einer Transformationszone Typ 3 sowie die jeweiligen Werte unter Anwendung des *Kölner Kolposkopie Konzepts*.

Die ermittelte Sensitivität liegt bei Gebrauch der *RIO-Klassifikation* deutlich unter den Werten des *Kölner Kolposkopie Konzepts*. Grund hierfür ist die hohe Rate an Befunden mit einer Transformationszone Typ 3, welche bei strenger Anwendung der *RIO-Klassifikation* als nicht auswertbar in die Bewertung mit einbezogen werden.

Tabelle 51: Sensitivität der Kolposkopie unter Anwendung der Nomenklaturen nach RIO und KKK (n = 188)

Sensitivität	
RIO	12,7%
KKK	81,5%

Tabelle 52: Spezifität der Kolposkopie unter Anwendung der der Nomenklaturen nach RIO und KKK (n = 188)

Spezifität	
RIO	6,5%
KKK	51,5%

Eine Bestätigung für die Herabstufung der Bedeutung der Transformationszone beziehungsweise Junktionslinie für die Beurteilbarkeit der Kolposkopie, sind die Ergebnisse einer anderen Promotionsschrift aus der Arbeitsgruppe. Untersuchungen von Nadezhda Ivanova zu den ekto- und endozervikalen Verteilungen der Lokalisation von Dysplasien haben gezeigt, dass sich insgesamt 33.5% (380/1133) der Dysplasien mit einem zytologisch höhergradigen Befund endozervikal präsentieren als ektozervikal. In diesen Fällen ist die Kolposkopie als diagnostisches Mittel im Hinblick auf die Beurteilbarkeit des endozervikalen Dysplasieherdes nur eingeschränkt aussagekräftig. Der Anteil der Befunde, welche endozervikal eine höhergradige zytologische Pap-Kategorie erreichen als ektozervikal, liegt in dieser Untersuchung etwas unter den Zahlen von Nadezhda Ivanova (s. *Tabelle 53: Verteilung der ekto- zu endozervikalen Befunde (n = 360)*).

Entscheidend ist, dass je nach Untersuchung bis zu mehr als die Hälfte der Dysplasien endozervikal höhergradiger ausgeprägt sind als ektozervikal. Jedweder ektozervikale Befund sollte daher nach Meinung des KKK unabhängig von dem Typ der Transformationszone als risikohaft für eine weitere Ausbreitung der Dysplasie gewertet und entsprechend diagnostisch nachverfolgt werden.

Tabelle 53: Verteilung der ekto- zu endozervikalen Befunde (n = 360)

Verteilung der ekto- zu endozervikalen Befunde	Gesamt	in %
Ekto > Endo	26	7%
Ekto = Endo	232	64%
Ekto < Endo	102	28%
Gesamt	360	100%

- Die Nomenklatur nach RIO basiert auf dem Vorliegen von sogenannten *minor-* und *major changes*. *Minor-* und *major changes* finden sich jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen (i.d.R. unter 20%) und erlauben daher keine Aussage über die Prognose eines suspekten Kolposkopiebefundes zu geben. Zudem kann das Auftreten von *major changes* auch bei niedergradigen Dysplasien beobachtet werden.

Die von der IFCCP in der Nomenklatur nach RIO festgelegte Unterteilung in *minor-* und *major changes* soll die Einteilung der Kolposkopie in niedrig- und hochgradig dysplasieverdächtige Befunde unterstützen. Wie Tabelle 50: Häufigkeit kolposkopischer Merkmale (n = 371) zeigt, sind kolposkopische Merkmale jedoch nur in einem geringen Teil der Patientinnen anzutreffen, mit Ausnahme der Essigreaktionen Grad E1 (15%, max. Fläche), -E2 (25%, punct. max.) und -E3 (24%, punct. max.). Einzig die kolposkopischen und makroskopischen Niveauunterschiede sowie ein *Ridge Sign* sind ebenfalls in über 10% der Patientinnen anzutreffen, jedoch übersteigt hier keine Merkmalsausprägung die Häufigkeit des Auftretens von 20%. Eine kolposkopische Beurteilung basierend auf diesen Kriterien kann bei deren Abwesenheit unter Umständen zur Unterschätzung des kolposkopischen Befundes und Ausbleiben einer bioptischer Sicherung führen, was wiederum ein schlechteres Outcome der Patientinnen bedingen kann. Darüber hinaus stellen sich kolposkopische Merkmale nahezu ausschließlich bei gegenwärtiger Essigreaktion dar, womit eine positive Essigreaktion als Grundvoraussetzung der Beurteilung eventuell vorhandener *minor-* und *major changes* zu werten ist. Zusätzlich zur Essigreaktion vorhandene kolposkopische Merkmale bedingen jedoch nur vereinzelt eine direkte Heraufstufung der kolposkopischen Beurteilung.

Wie Tabelle 54: Verteilung der kolposkopischen Merkmale auf den Grad der Essigfärbung E1-E3 (n = 324) zeigt, finden sich die kolposkopischen Merkmale *Punktierung* und *Mosaik* nahezu ausschließlich bei vorhandener Essigreaktion, während sich *Niveauunterschiede* und *Ridge Sign* auch ohne Essigfärbung darstellen können. Der überwiegende Anteil der nach RIO als *major changes* eingestuften Merkmale findet sich ab einer Essigfärbung E2 und -E3. Ein zusätzlicher diagnostischer Mehrwert wird in diesen Fällen durch die Betrachtung der kolposkopischen Merkmale nicht erreicht. Ferner gibt es keine in Studien validierten Daten zu prognostischen Indices der einzelnen kolposkopischen Merkmale, welche eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten des kolposkopischen Merkmales und dem Grad der Dysplasie aufzeigen.

Tabelle 54: Verteilung der kolposkopischen Merkmale auf den Grad der Essigfärbung E1-E3 (n = 324)

Essigfärbung	feine Punkt.	grobe Punkt.	feines Mosaik	grobes Mosaik	kolp. Niv-U	makro. Niv-U	Ridge Sign	Anzahl
keine Essigfärbung	2	0	0	0	7	9	11	29
E1 (+)	0	6	2	2	7	4	2	23
E2 (++)	4	6	6	17	17	28	19	97
E3 (+++)	5	21	2	32	26	26	20	132

- Das Auftreten eines essigweißen Areales wird je nach Intensität zu den *minor-* oder *major changes* gezählt. Für die Applikation der Essigsäure sind keine einheitlichen Anwendungshinweise gegeben, sodass es je nach Applikationsart und -dauer zu unterschiedlichen Bewertungen der Intensität und des Färbe- und Entfärbeverhalten kommt. Dies wirkt sich wiederum negativ auf die Reproduzierbarkeit des kolposkopischen Untersuchungsbefund aus. In dieser Arbeit wurde eine einheitliche Anwendung der Essigsäure mittels Einbringen von zwei Kugeltupfern über die Dauer von 90 Sekunden beibehalten. Zusätzlich zur Anfärbarkeit des Epithels sollte das Entfärbeverhalten beurteilt werden. Eine hochgradige Dysplasie entfärbt sich im Gegensatz zu einer ausgeprägten Metaplasie oder physiologischem Drüsenepithel mit zeitlicher Latenz. Entsprechende Untersuchungen zur Standardisierung der Essigfärbung und Korrelation zwischen Färbe- und Entfärbeverhalten sollen in Zukunft im Rahmen der Arbeitsgruppe umgesetzt werden.

5.2. HPV-Infektionsstatus und die Relevanz für die Beurteilung der Kolposkopie

Die Durchführung einer HPV-PCR hat mit Änderung der Vorsorgerichtlinie einen höheren Stellenwert in dem organisierten Krebsfrüherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms erhalten. Die in dieser Arbeit gezeigten Daten unterstützten die Annahme, dass der HPV-Status einen entscheidenden Effekt auf die Ausbildung und Ausprägung einer Dysplasie hat und somit maßgeblich zur Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms beiträgt.

Ein Ziel dieser Arbeit war herauszuarbeiten, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten kolposkopischer Merkmale und der Infektion mit einem oder der Kombination aus mehreren HPV-Genotypen besteht. Die HPV-Genotypen wurden dafür den vorgestellten HPV-Infektionsgruppen zugeteilt und die Ergebnisse in den entsprechenden Kapiteln dargestellt. Eine ähnliche Einteilung in HPV-Infektionsgruppen wurde bereits in einer anderen Dissertation der Arbeitsgruppe angewandt und hat eine gute Differenzierung der Risikoklassen ergeben. In ebenjener Arbeit von Nadezhda Ivanova konnte gezeigt werden, dass eine HPV-Infektion mit bestimmten HPV-Genotypen zu einer Zunahme des ekto- zu endozervikalen Shifts führt. Dabei kommt es zu einer Zunahme an endozervikalen Dysplasien, welche sich ektozervikal nicht oder nur in einem geringeren Ausmaß präsentieren und demnach für die Kolposkopie nur schwer zu erfassen sind. Insbesondere bei zytologisch hochgradiger Dysplasie (> Pap IIID2) dominiert der endozervikale Befund gegenüber dem ektozervikalen (Gruppe: Endo > Ekto). Die Ergebnisse deuten auf einen Einfluss der Humanen Papillomviren auf die Lokalisation und Ausprägung der CIN hin.

Bezugnehmend auf die einleitende Fragestellung, ob die Infektion mit einem bestimmten HPV-Genotypen mit der Häufigkeit und Ausprägung kolposkopischer Merkmale korreliert, lässt sich die vermutete Korrelation basierend auf den vorgestellten Daten bestätigen. Zusammengefasst zeigte sich sowohl eine Zunahme an 2-fach positiven Essigarealen (E2) in der maximale Flächenausbreitung als auch eine Zunahme von 3-fach essigweißen Arealen (E3) in den beiden als Hochrisiko-Infektion eingeschätzten HPV-Infektionsgruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*. Bei allen untersuchten kolposkopischen Merkmalen (*Punktierung, Mosaik, Niveauunterschiede, Ridge Sign* und *Vorkommen von Satellitenherden*) wurde eine Zunahme der kolposkopischen Merkmale in den Gruppen mit nachgewiesener HPV-Infektion gefunden. Das Vorkommen von makroskopischen Niveauunterschieden und eines *Ridge Signs* war gehäuft in den Hochrisiko-HPV-Infektionsgruppen (*Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*), während sich kolposkopische Niveauunterschiede insbesondere in der Gruppe der HPV-Kombinationsbefunde mit mehr als zwei high risk-HPV darstellten.

Die Beteiligung von HPV 16 scheint bei allen kolposkopischen Merkmalen mit Ausnahme der kolposkopischen Niveauunterschiede innerhalb der HPV-Kombinationsbefunde den stärksten Einfluss auf die Merkmalsausprägung zu haben. Die Merkmalshäufigkeit in der Gruppe *HPV 16+* liegt in nahezu allen Merkmalen über denen der Gruppe *Kombination: HR-HPV ohne HPV 16*.

Eine besondere Relevanz der Beteiligung von HPV 16 zeigt sich insbesondere bei Betrachtung der Ausbreitung der Dysplasiefläche, welche sich bei Beteiligung von HPV 16 vergrößert. Ebenso findet sich in den HPV-Infektionsgruppen mit Beteiligung von HPV 16 ein größerer Anteil an höhergradigen Dysplasien. Des Weiteren präsentieren sich bei Beteiligung von HPV 16, als Mono- oder Kombinationsbefund, häufiger Satellitenherde im Umkreis des Hauptherdes. Die Zahl der Befunde mit Satellitenherden ist jedoch zu gering, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Die flächenhafte Ausbreitung der Ektopie wird von einer HPV 16 Infektion weniger beeinflusst. Hier scheint vielmehr die Infektion mit mehreren HPV-Genotypen zu einer Zunahme der Ektopiefläche zu führen. Betrachtet man die Auswirkung der HPV-Infektion auf die Entwicklung einer Dysplasie insgesamt, so zeigt sich, dass sich bei vorliegender HPV-Infektion im Vergleich zu HPV-negativen Befunden eine deutliche Zunahme an sich kolposkopisch darstellenden Dysplasieflächen zeigt (25% vs. 75%). Ebenso steigt der Anteil bioptisch zu sichernder *zervikaler intraepithelialer Neoplasien* bei kolposkopischer Dysplasiefläche von 14% bei HPV-negativen Patientinnen zu 49 bis 51% innerhalb der Hochrisiko-Infektionsgruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV*. In der Gruppe der *Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16* ließ sich immerhin noch bei 27% der Patientinnen mit kolposkopischer Dysplasiefläche eine CIN im Biopsat nachweisen. Eine Theorie zu dem Zusammenhang zwischen den Flächen von Ektopie und Dysplasie und einer HPV-Infektion könnte sein, dass eine HPV-Infektion den Prozess der plattenepithelialen Metaplasie verlangsamt und sich gleichsam die Ektopiefläche verzögert reduziert. Eine größere Ektopiefläche bedingt wiederum eine größere metaplastische Fläche, welche im Prozess der Metaplasie einem höheren Risiko der Entartung zur Dysplasie unterliegt als reifes Platten- oder Drüsenepithel. Auch diese Theorie bedarf weiterer Studien, sofern eine diagnostische oder therapeutische Signifikanz erwartet wird.

5.2.1. Vergleichbare Arbeiten zu HPV-Infektionen und atypischen Merkmalen

Vergleichbare Arbeiten zu den hier vorgestellten Zusammenhängen zwischen HPV-Infektionen und atypischen kolposkopischen Merkmalen konnten in diesem Umfang und mit den vorliegenden Untersuchungsparametern (u. A. Zytologie ekto- und endozervikal, HPV-PCR ekto- und endozervikal, bioptische Sicherung) in einer orientierenden Literaturrecherche nicht gefunden werden. Es fanden sich jedoch Publikationen, welche ähnliche Teilaspekte untersuchten und daher auszugsweise vorgestellt werden.

In dem von *Bruno, Scalia et al.* [55] im Frühjahr 2020 im *BMC Cancer* publizierten Artikel „*Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression*“ konnten die Autoren keinen Nachweis für das vermehrte Vorliegen einer höhergradigen Dysplasie bei Vorliegen eines HPV-Kombinationsbefunds von ≥ 2 HPV erbringen. Es wurde jedoch laut Autoren ein höheres Risiko für das Auftreten eines plattenepithelialen Zervixkarzinoms gefunden. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass in der Gruppe *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* generell die meisten atypischen kolposkopischen Merkmale zu finden sind, gefolgt von den *HPV 16-Monoinfektionen*. In der Gruppe der Infektionen mit *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* zeigen sich signifikant häufiger *major changes* bei Infektionen an denen HPV 16 beteiligt ist (*HPV 16+*). Es besteht daher die Vermutung, dass insbesondere die Infektion mit HPV 16 zu einer ausgeprägten epithelialen Proliferation führt, welche in Form von atypischen Merkmalen hinweisgebend auf eine höhergradige dysplastische Entartung ist. Diese Beobachtung deckt sich mit Untersuchungen zur Häufigkeit bestimmter HPV-Genotypen innerhalb von Karzinomen und Dysplasien von *Wentzensen und Klug* [10], wobei etwa 70% der Karzinome HPV 16 und -18 sowie 50% der mittel- bis höhergradigen Dysplasien positiv sind, während sich nur in 20% der leichten Dysplasien eine Infektion mit HPV 16 oder -18 nachweisen ließ.

In dem hier vorgestellten Patientinnenkollektiv konnte HPV 18 nur zu einem deutlich geringeren Anteil nachgewiesen werden: HPV 16 fand sich in 44% der Proben, HPV 18 hingegen nur in 9%. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten mitunter die Ergebnisse einer Metaanalyse von *Clifford und Franceschi* [56] sein. In dieser beschreiben die AutorInnen, dass sich HPV 18 vermehrt in endozervikalen Läsionen nachweisen ließ. Endozervikale Läsionen sind zytologisch bisweilen schwerer zu erfassen und ektozervikale Korrelate, welche eine Überweisung in einer Dysplasieeinheit zur kolposkopischen Differentialdiagnostik bedingen, können fehlen. Bei korrekter Durchführung des endozervikalen Abstriches sollte eine pathologische Zytologie immer eine Überweisung zur Differentialkolposkopie bedingen, wodurch die Erklärung der fehlenden kolposkopischen Abklärung nicht als alleinig ursächlich angesehen werden kann.

Es ist darauf hinzuweisen, dass endozervikale Läsionen ohne ektozervikale Ausläufer häufiger unerkannt bleiben und sich zu einem invasiven Karzinom entwickeln können, was in einer anderen Metaanalyse der AutorInnen bestätigt wurde. Dabei stieg der Anteil der HPV 18-Infektionen bei invasiven Zervixkarzinomen im Vergleich zu zervikalen intraepithelialen Neoplasien [CIN] von 7,4-10% auf 15,7% ± 2.9%.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es für die genauere Interpretation kolposkopischer Untersuchungsbefunde zielführend ist, den HPV-Infektionsstatus der Patientin zu kennen, und zwar in Form einer HPV-Genotypisierung der mindestens HR-HPV. Anschließend sollte die Zuteilung in HPV-Infektionsgruppen je nach Risikoprofil der Zusammensetzung der HPV-Genotypen erfolgen. Bei Patientinnen, welche zu einer der Hochrisiko-Infektionsgruppen *Monoinfektion: HPV 16* und *Kombination: ≥ 2 High risk-HPV* zählen, sollten atypische Merkmale in der kolposkopischen Untersuchung als besonders sensibel für eine vorliegende Dysplasie gewertet werden und den Untersuchenden zu einer frühzeitigeren bioptischen Sicherung verleiten, als es bei HPV-negativen Patientinnen regelhaft wäre. Es muss jedoch stets bedacht werden, dass auch bei einem negativen HPV-Status eine Dysplasie vorliegen kann und insbesondere transiente HPV-Infektionen bereits zu einer Zellveränderung geführt haben können, welche sich in eine Dysplasie fortsetzen. Der Ausschluss einer Dysplasie sollte daher nicht von einem negativen HPV-Status begründet sein, wenn auch ein solcher das Vorliegen einer CIN unwahrscheinlicher macht.

6. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD] am RKI. *Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)*. 2019 [cited 2020 10]; Statistik zu Zervixkarzinomen in Deutschland]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html.
2. Sankaranarayanan, R., A.M. Budukh, and R. Rajkumar, *Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries*. Bulletin of the World Health Organization, 2001. **79**(10): p. 954-962.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (Besonderer Teil): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen - A.2.5.3 Abklärungskolposkopie*, G.B. [GBA], Editor. 2019. p. 13/365.
4. Giardi, F., et al., *Neue kolposkopische IFCCP-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011)*. Frauenarzt, 2012. **53**(11): p. 1064-1066.
5. Belfrage, S. and Y. Weerakkody. *Carcinoma of the cervix 2020* [cited 2020 20_10]; Available from: <https://radiopaedia.org/articles/carcinoma-of-the-cervix?lang=us>.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD] am RKI. *Krebsarten*. Krebsstatistik 2016 2019 [cited 2019 12]; Grafik Krebsarten Deutschland 2016]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html.
7. World Health Organization [WHO]. *Cervical cancer - Overview*. 2020; Available from: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1.
8. International Agency for Research on Cancer [IARC]. *Cervix Uteri - Fact sheet*. 2018 [cited 2020 10_21]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
9. International Agency for Research on Cancer [IARC]. *Latest world cancer statistics - Press Release N°223*. 2013 [cited 2020 10_21]; Available from: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr223_E.pdf.
10. Wentzensen, N. and S.J. Klug, *Früherkennung des Zervixkarzinoms - Suche nach einem Gesamtkonzept*. Deutsches Ärzteblatt, 2008. **105**(37): p. 617-622.
11. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen i.A. Dr. Matzke, *Bekanntmachung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung [...] von Krebserkrankungen*, B.d.Ä.u. Krankenkassen, Editor. 1971, Bundesanzeiger. p. 16-19.
12. Bundesministerium für Gesundheit, *Anpassung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung an die Qualitätsvorgaben der aktuellen Auflage der "Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervixkarzinom-Screenings" - (von 2008 und "Supplements" von 2015), Ziel 2a - Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung*, B.f. Gesundheit, Editor. 2020, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

13. Schmidmayr, M. and J. Dorn, *Gebärmutterkrebs – Prävalenz, Bedeutung und Implikationen für die Prävention und Gesundheitsförderung*. 2021: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
14. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit Zervixkarzinom (Kurzversion)*, in *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2014: AWMF online. p. 15.
15. Bundesministerium für Gesundheit, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen*, B.f. Gesundheit, Editor. 2018, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. p. 4/21.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme, *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme*. 2018/2019, Bundesanzeiger.
17. Bornstein, J., et al., *2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*. *Obstetrics and gynecology*, 2012. **120**(1).
18. International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy [I.F.P.C.P]. 2020 [cited 2020 02]; Available from: <http://ifcpc.org/about/constitution/>.
19. Kühn, W. and F. Giesecking, *Die aktuellen Empfehlungen der AGCPC zur Kolposkopie 2015*. *Gyn*, 2015((20) 2015): p. 31-32.
20. The Royal College of Pathologists of Australasia. *Transformation zone (TZ) and cervical excision types*. 2021 [cited 2021 14/05]; Available from: https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Docs/Transformation_zone.
21. Reich, O., et al., *Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2015. **75**(10).
22. Löning, M., et al., *Humanpathogene Papillomviren und Zervixkarzinom – Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomviren*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2007. **104**(41): p. 2806-2810.
23. Kühn, W. and R.J. Lélle, *Die klinische Bedeutung der neuen histologischen WHO-Nomenklatur (2014) der Präkanzerosen der Cervix uteri und Vagina*. *gyn*, 2015((20) 2015): p. 48-54.
24. Hinselmann, H., *Der Begriff der Umwandlungszone der Portio*. *Archiv für Gynäkologie*, 1927. **131**(2): p. 422-424.
25. Küppers, V., et al., *Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2013. **73**: p. 904-907.
26. DocCheck Medical Services GmbH. *Umwandlungszone - DocCheck Flexikon*. 2021; Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Umwandlungszone>.

27. David, M. and A.D. Ebert, *Geschichte der Gynäkologie - Methoden und ihre Namensgeber. George N. Papanicolaou (1883–1962) und die zytologische Portio-Diagnostik Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2013(73 (02)): p. 114-116.
28. H. Griesser, et al., *Münchener Nomenklatur III. FRAUENARZT*, 2013. **54**(11).
29. World Health Organization [WHO], *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice - Annex 4, Cancer and pre-cancer classification systems*. 2014: World Health Organization [WHO].
30. Lenzen-Schulte, M., *Medizinreport: Zervixkarzinom-Screening: Absehbar längere Intervalle*. Deutsches Ärzteblatt, 2020(116(3)): p. 84-87.
31. Horn, P.D.L.C., et al., *Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri**. Der Pathologe, 2007(4).
32. Mühlhauser, I. and M. Filz, *Screening auf Zervixkarzinom, Information zur Beratung von Frauen*. arznei-telegramm, 2018. **39**(a-t 2008): p. 29-38.
33. Jordan, J., et al., *The Cervix*. 2009: John Wiley & Sons. 680.
34. Sellors, J.W. and R. Sankaranarayanan, *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual - Chapter 2: An Introduction to Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)*. 2003: International Agency for Research on Cancer, France. 138.
35. Castellsagué, X., *Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer*. Gynecologic oncology, 2008. **110**(3 Suppl 2).
36. Romagosa, C., et al., *p16 Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors*. Oncogene, 2011. **30**(18): p. 2087-2097.
37. Griesser, H. and P. Ziemke, *p16-/Ki-67 in der Zervix-Zytologie: Indikationen*. Der Pathologe, 2017. **38**(1).
38. Robert Koch Institut. *Humane Papillomviren*. RKI Ratgeber 2018 [cited 2020 04]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPv.html.
39. International Agency for Research on Cancer [IARC], *IARC Monographs - Human Papillomaviruses*. 2018.
40. zur Hausen, H., *Papillomvirus infections - a major cause of human cancers*. Biochimica et Biophysica Acta [BBA] - Reviews on Cancer, 1996. **1288**(2): p. 55-78.
41. Pirog, E.C., et al., *Prevalence of Human Papillomavirus DNA in Different Histological Subtypes of Cervical Adenocarcinoma | Elsevier Enhanced Reader*. The American Journal of Pathology, 2000. **157**(4): p. 1055-1062.
42. Tommasino, M., *The biology of beta human papillomaviruses*. Virus Research, 2017. **231**.

43. Cogliano, V., et al., *Carcinogenicity of human papillomaviruses*. The Lancet Oncology, 2005. **6**(4): p. 204.
44. Kesis, T.D., et al., *Expression of HPV16 E6 or E7 increases integration of foreign DNA*. Oncogene, 1996. **13**(2).
45. zur Hausen, H., *Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(9).
46. Oda, H., S. Kumar, and P.M. Howley, *Regulation of the Src family tyrosine kinase Blk through E6AP-mediated ubiquitination*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999. **96**(17).
47. Sano, T., et al., *Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions*. The American journal of pathology, 1998. **153**(6).
48. Kurman, R.J., L.H. Ellenson, and B.M. Ronnett, *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7 ed. 2019: Springer International Publishing.
49. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), *S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms*, in *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2020: AWMF online. p. 27-30.
50. F. Hahnloser and M.K. Fehr, *Zervixkarzinom-Screening im Zeitalter der Impfung: ein Update*. Ars Medici, 2010(01/2010).
51. [AGCPC], A.f.Z.u.K.e.V., *Konsensempfehlungen der Kursleitertagung der Kursleiter der AGCPC zu einheitlichen Definitionen der kolposkopischen Nomenklatur*. 2018, AGCPC: AGCPC.
52. Scheungraber, C., et al., *The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women*. Journal of lower genital tract disease, 2009. **13**(1).
53. Paul Ehrlich Institut, *P. Gardasil 9: Produktbeschreibung 2022* [cited 2022 19_02]; Available from: <https://www.pei.de/SharedDocs/Arzneimittel/impfstoffe/Mono/HPV/EU-1-15-1007.html>.
54. Demarco, M., et al., *A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs* | Elsevier Enhanced Reader. EClinicalMedicine - Published by THE LANCET, 2020.
55. Bruno, M.T., et al., *Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression*. BMC cancer, 2020. **20**(1).
56. Clifford, G. and S. Franceschi, *Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix*. International journal of cancer, 2008. **122**(7).

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung Mortalität im Jahr 2016; erstellt nach Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD] vom Robert Koch Institut [RKI], 2020 [1]	12
Abbildung 2: Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening für Frauen im Alter von 20-34 Jahren – Quelle:	14
Abbildung 3: Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Screening für Frauen über 35 Jahren - Quelle:	14
Abbildung 4: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011) - Quelle: Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. [19]	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Typen der Transformationszone	17
Abbildung 6: Darstellung der Zervixdysplasie und ihrer Terminologien – Quelle: Canadian Cancer Society [25]	18
Abbildung 7: Darstellung der drei Zonen der Portio vaginalis cervicis –	19
Abbildung 8: Verlauf der Transformationszone je nach Lebensalter (1) präpubertär (2) in der Geschlechtsreife mit Ektopie (3) abnehmende Ektopie zur Menopause (4) Senilität – Quelle: International Agency on Research for Cancer [IARC] [1]	20
Abbildung 9: Altersverteilung der Patientinnen in Altersgruppen (n = 371)	24
Abbildung 10: Verteilung der zytologischen Befunde – ekto- und endozervikal (n = 371)	26
Abbildung 11: Übersicht über den angewandten Untersuchungsablauf	28
Abbildung 12: Münchner Nomenklatur und Bethesda-System im Vergleich - Quelle: FRAUENARZT 2013 [28]	31
Abbildung 14: Vergleich der Häufigkeit der Typen der originären- und funktionellen Junktionslinie [JL] (n = 336)	51
Abbildung 15: Vorkommen von originärer und funktioneller Junktionslinie (in %) (n = 336)	51
Abbildung 16: Durchschnittsalter je nach Typ der originären Junktionslinie (n = 336)	53
Abbildung 17: Durchschnittsalter je nach Typ der funktionellen Junktionslinie (n = 336)	54
Abbildung 18: Lokalisation der Essigreaktion im punctum maximum im Bezug zur Portiooberfläche (n = 204/336)	55
Abbildung 19: Funktionelle Junktionslinie bei CIN I-III (in %) (n = 177)	56

Abbildung 20: Verteilung der zytologischen Befunde auf ekto- und endozervikal nach Pap-Klassifikation (n = 371)	58
Abbildung 21: Verteilung nach CIN-Klassifikation: Biopsie (n = 188)	60
Abbildung 22: Ausprägung Essigfärbung i.d. Fläche bei CIN I-III (in %) (n = 188)	62
Abbildung 23: Ausprägung max. Essigfärbung bei CIN I-III (in %) (n = 188)	62
Abbildung 24: Ausprägung Punktierung bei CIN I-III (in %) (n = 188)	63
Abbildung 25: Ausprägung Mosaik bei CIN I-III (in %) (n = 188)	64
Abbildung 26: Niveauunterschiede bei CIN I-III (in %) (n = 188)	66
Abbildung 27: Auftreten und Ausprägung eines Ridge Sign bei CIN I-III (in %) (n = 188)	67
Abbildung 28: Verteilung der HPV-Infektionsmuster bei HPV-Monoinfektion (n = 164/284)	71
Abbildung 29: Monoinfektion mit high risk-HPV (in %) (n = 141/284)	72
Abbildung 30: Monoinfektion mit intermediate risk-HPV (in %) (n = 14/284)	72
Abbildung 31: Monoinfektion und Kombinationsbefunde: Low risk-HPV (in %) (n = 51/284)	73
Abbildung 32: Verteilung der HPV-Infektionsmuster (in %) bei HPV-Mischinfektion (n = 119/284)	74
Abbildung 33: Häufigkeit von High risk-HPV - Kombinationsbefunden (in %) in absteigender Häufigkeit (n = 51/284)	75
Abbildung 34: Häufigkeit von Intermediate risk-HPV - Kombinationsbefunden (in %) in absteigender Häufigkeit (n = 41/284)	75
Abbildung 35: Erläuterung zu den folgenden Abbildungen	77
Abbildung 36: Grad der Essigfärbung in der maximalen Fläche im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 224/248)	79
Abbildung 37: Grad der Essigfärbung in der maximalen Fläche - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)	81
Abbildung 38: Grad der Essigfärbung in der maximalen Ausprägung (punctum maximum) im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 224/248)	83
Abbildung 39: Grad der Essigfärbung in der maximalen Ausprägung (punctum maximum) - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)	84
Abbildung 40: Übersichtsgrafik: Häufigkeit atypischer kolposkopischer Merkmale im Bezug zum HPV-Infektionsstatus	88
Abbildung 41: Übersichtsgrafik: Häufigkeit atypischer kolposkopischer Merkmalen im Bezug zum HPV-Infektionsstatus - Untergruppen - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)	89
	126

Abbildung 42: Vorkommen von Satellitenherden (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 18/248)	92
Abbildung 43: Vorkommen von Satellitenherden (in %) - Untergruppe: HPV \geq 2 High risk positiv (n = 3/51)	92
Abbildung 44: Anzahl kolposkopisch benigner Befunde in Bezug zum HPV-Status - Hauptgruppen (n = 102/248)	96
Abbildung 45: Anteil kolposkopisch benigner Befunde (in %) - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 15/51)	97
Abbildung 46: Vorkommen einer bioptisch gesicherten Dysplasie (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 109)	97
Abbildung 47: Vorkommen einer bioptisch gesicherten Dysplasie (in %) - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 27/51)	98
Abbildung 48: Vorkommen einer kolposkopischen Dysplasiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Status (n = 146/248)	99
Abbildung 49: Vorkommen einer kolposkopischen Dysplasiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 36/51)	99
Abbildung 50: Anteil kolposkopischer Dysplasieflächen mit bioptisch gesichertem Dysplasiebefund in Bezug zum HPV-Status (n = 91/248)	100
Abbildung 51: Anteil kolposkopischer Dysplasieflächen mit bioptisch gesichertem Dysplasiebefund - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 25/51)	100
Abbildung 52: Mittelwert der Ektopiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Infektionsstatus - Hauptgruppen (n = 212/248)	102
Abbildung 53: Mittelwert der Ektopiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 47/51)	103
Abbildung 54: Mittelwert der Dysplasiefläche (in %) im Bezug zum HPV-Infektionsstatus – Hauptgruppen (n = 141/188)	104
Abbildung 55: Mittelwert der Dysplasiefläche (in %) - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 25/51)	105
Abbildung 56: Histologischer Befund (absolut) im Bezug zum HPV-Status – Hauptgruppen (n = 157/248)	106
Abbildung 57: Histologischer Befund (in %) im Bezug zum HPV-Status - Hauptgruppen (n = 157)	107
Abbildung 58: Histologischer Befund im Bezug zum HPV-Status - Untergruppe: Kombination: \geq 2 High risk-HPV (n = 31/51)	109
	127

Abbildung 59: Histologischer Befund (in %) im Bezug zum HPV-Status - Untergruppe: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 31/51)	109
Abbildung 60: Befund der Klassifikation nach RIO unter Anwendung von minor- und major changes im Vergleich zur Histologie (n = 188)	110
Abbildung 61: Befund unter Anwendung des Kölner Kolposkopie Konzepts (n = 188)	112

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersichtstabelle der zytologischen Befunde - ektozervikal (n = 371)	25
Tabelle 2: Übersichtstabelle der zytologischen Befunde - endozervikal (n = 371)	25
Tabelle 3: Einteilung der Karzinogenität der HPV-Viren nach IARC	37
Tabelle 4: Anzahl der Dysplasieherde (n = 371)	48
Tabelle 5: Verteilung der Typen der originären Junktionslinie im Bezug zum Alter der Patientin (n = 336)	52
Tabelle 6: Durchschnittsalter je nach Typ der originären Junktionslinie (n = 336)	52
Tabelle 7: Verteilung der Typen der funktionellen Junktionslinie im Bezug zum Alter der Patientin (n = 336)	53
Tabelle 8: Durchschnittsalter je nach Typ der funktionellen Junktionslinie (n = 336)	54
Tabelle 9: Kolposkopische Merkmale (major changes) bei Patientinnen mit einer Transformationszone Typ 3	56
Tabelle 10: Verteilung der ektozervikalen zytologischen Befunde auf eine bioptisch gesicherte CIN (n = 354)	59
Tabelle 11: Verteilung der endozervikalen zytologischen Befunde auf eine bioptisch gesicherte CIN (n = 354)	59
Tabelle 12: Übersichtstabelle des HPV-Status (n = 371)	69
Tabelle 13: Einführung in die Bezeichnungen der HPV-Infektionsbefunde	69
Tabelle 14: Übersicht über die absolute Häufigkeit der HPV-Befunde in Monoinfektionen und Kombinationsbefunden (n = 284)	70
Tabelle 15: Übersichtstabelle der HPV-Monoinfektionen nach HPV-Typ (n = 165/284)	71
Tabelle 16: Übersichtstabelle der HPV-Kombinationsbefunde (n = 119/284)	74
	128

Tabelle 17: Einteilung der Essigfärbung (E1 - E3)	77
Tabelle 18: Essigfärbung in der Fläche: HPV-Status: negativ (n = 43/56)	78
Tabelle 19: Essigfärbung in der Fläche: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54/56)	78
Tabelle 20: Essigfärbung in der Fläche: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80/85)	78
Tabelle 21: Essigfärbung in der Fläche: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 47/51)	79
Tabelle 22: Essigfärbung in der Fläche: HR-HPV - Kombinationen ohne HPV 16 (n = 27/29)	80
Tabelle 23: Essigfärbung in der Fläche: HPV 16 + (n = 20/22)	80
Tabelle 24: Essigfärbung im punctum maximum: HPV-Status: negativ (n = 43)	81
Tabelle 25: Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 54)	82
Tabelle 26: Essigfärbung im punctum maximum: Monoinfektion: HPV 16 (n = 80)	82
Tabelle 27: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n =47)	82
Tabelle 28: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 27)	84
Tabelle 29: Essigfärbung im punctum maximum: Kombination: HPV 16 + (n = 20/22)	84
Tabelle 30: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - HPV -Status: negativ (n = 56/340)	85
Tabelle 31: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion – Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56/284)	85
Tabelle 32: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - Monoinfektion: HPV 16 (n = 85/284)	86
Tabelle 33: Kolposkopische Merkmale korreliert zur HPV-Infektion - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51/284)	86
Tabelle 34: Vorkommen von Satellitenherden im Bezug zum HPV-Status (n = 18/248)	91
Tabelle 35: Anteil bioptischer gesicherter Dysplasien bei sich kolposkopisch darstellender vs. keiner kolposkopischen Dysplasiefläche (n = 188)	93
Tabelle 36: Vorkommen einer Dysplasie (hist.) / Dysplasiefläche (kolp.) – im Bezug zum HPV-Status (absolut)(n = 248)	94
Tabelle 37: Kolposkopische und histologische Befunde: HPV-Status negativ (n = 56)	94
Tabelle 38: Kolposkopische und histologische Befunde: Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56)	94
Tabelle 39: Kolposkopische und histologische Befunde: Monoinfektion: HPV 16 (n = 85)	95

Tabelle 40: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51)	95
Tabelle 41: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29)	95
Tabelle 42: Kolposkopische und histologische Befunde: Kombination: HPV 16+ (n = 22)	95
Tabelle 43: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status: negativ (n = 56/284)	101
Tabelle 44: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status – Monoinfektion: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 56/284)	101
Tabelle 45: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status - Monoinfektion: HPV 16 (n = 85/284)	101
Tabelle 46: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie im Bezug zum HPV-Status - Kombination: ≥ 2 High risk-HPV (n = 51/284)	101
Tabelle 47: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie - Kombination: HR-HPV ohne HPV 16 (n = 29/51)	103
Tabelle 48: Ausprägung der Ektopie und Dysplasie - Kombination: HPV 16 + (n = 22/51)	103
Tabelle 49: Anteil durchgeführter Biopsien im Bezug zum HPV-Status (n = 157)	108
Tabelle 50: Häufigkeit kolposkopischer Merkmale (n = 371)	111
Tabelle 51: Sensitivität der Kolposkopie unter Anwendung der Nomenklaturen nach RIO und KKK (n = 188)	114
Tabelle 52: Spezifität der Kolposkopie unter Anwendung der der Nomenklaturen nach RIO und KKK (n = 188)	114
Tabelle 53: Verteilung der ekto- zu endozervikalen Befunde (n = 360)	115
Tabelle 54: Verteilung der kolposkopischen Merkmale auf den Grad der Essigfärbung E1-E3 (n = 324)	116