

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Peter Mallmann

Einfluss des HPV-Status auf die ekto- und endozervikale Zytologie gemäß den Kriterien der Münchener Nomenklatur III

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

vorgelegt von
Nadezhda Mitkova Ivanova
aus Burgas/ Bulgarien

promoviert am 14. März 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Pilch
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. N. Serce

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:

Herr PD Dr. Henryk Pilch
Herr Dr. 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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Dysplasie-Einheit der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe von den zuständigen Ärzten zur Verfügung gestellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse sowie die pathologischen Befunde wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Instituts für Virologie beziehungsweise in der zytologischen Abteilung des Instituts für Pathologie und pathologische Anatomie ermittelt.

Die verwendeten Patientendaten wurden von mir selbst retrospektiv mittels Excel 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 (das Datum bitte nicht handschriftlich einfügen)

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte gerne einige Personen einen Dank aussprechen.

An erster Stelle danke ich Herrn Dr. Thomas Einzmann und Herrn PD Dr. Henryk Pilch für die Gelegenheit, mit diesem durchaus aktuellen und innovativen Thema promovieren zu dürfen.

Besonderen Dank geht an Herrn Dr. Thomas Einzmann für seine fachliche Unterstützung, für seine Geduld und für seine Begeisterung für die Wissenschaft.

Ich möchte meinem Ehegatten, Marian Ivanov, dafür danken, dass er mich in der Erziehung unserer Kinder in dieser Zeit besonders unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1 Allgemeines	11
2.2 Klassifikation nach Papanicolaou	11
2.3 Früherkennung des Zervixkarzinoms	12
2.4 Münchner Nomenklatur III	13
2.5 Zytologie	15
2.6 Humanes Papillomavirus	16
2.7 HPV-Impfung	17
2.8 HPV und Zytologie	18
2.9 Kolposkopie	19
2.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Zytologische Diagnostik	21
3.3 Histologische Abklärung	24
3.4 HPV-PCR	24
3.5 Datenerfassung	24
3.6 Statistische Auswertung	24
4. ERGEBNISSE	26

3.7	Übersichtstabelle	26
3.8	Auswertung nach Altersklassen	30
3.8.1.	Verteilung aller Patientinnen nach Altersklassen	30
3.8.2.	Verteilung der <i>ektozervikalen</i> plattenepithelialen Zytologien nach Altersklassen	31
3.8.3.	Verteilung der <i>endozervikalen</i> plattenepithelialen Zytologien nach Altersklassen	32
3.8.4.	Vergleich der Verteilung der ekto- und endozervikalen plattenepithelialen Zytologien	33
3.8.5.	Verteilung <i>ALLER</i> Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien der Klassen I, II, III	36
3.8.6.	Verteilung der <i>Atypien/Dysplasien</i> nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III	37
3.9	Ekto- und endozervikale Verteilung <i>ALLER</i> plattenepithelialer Zytologien, die Beziehungen der ekto- zu endozervikalen Zytologien und Neudefinition des sog. „Ektozervikalen Shifts“ beziehungsweise des „Endozervikalen Shifts“	39
3.10	Verteilung <i>ALLER</i> plattenepithelialer zytologischer Befunde nach den Befundkategorien I,II,III	40
3.10.1.	Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO	42
3.10.2.	Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO	43
4.4.3	Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO	44
4.4.4	Vergleich der Verteilung aller endozervikaler Zytologien nach den Befundkategorien	44
3.11	Korrelation der ektozervikalen Befunde I/II-a, II-p, IIID1, IIID2, IVa-p zur endozervikalen Zytologie	45
3.12	Korrelation der endozervikalen Befunde I/II-a, II-p, IIID1, IIID2, IVa-p zur ektozervikalen Zytologie	50
3.13	Verteilung der HPV-Befunde nach Altersklassen	55
3.13.1.	Verteilung der HPV-Mono- und Kombinationsbefunde in Bezug zu Altersklassen	55
3.13.2.	Verteilung der HR-HPV nach Altersklassen	57
3.14	Verteilung aller HPV-Mono- und Kombinationsbefunde sowie der HPV- negativen Befunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie	59
3.15	Verteilung der HPV-Monobefunde sowie der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in den drei zytologischen Befundkategorien	63

3.15.1.	Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie I: EKTO > ENDO	63
3.15.2.	Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie II: EKTO = ENDO	64
3.15.3.	Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie III: ENDO > EKTO	65
3.16	Verteilung aller HPV-Monobefunde	67
3.16.1.	Verteilung der Gruppe der Low-Risk-Befunde	67
3.16.2.	Verteilung aller probably-High-Risk-Monobefunde	69
3.16.3.	Verteilung der High-Risk-HPV-Monobefunde	70
3.17	Einfluss kombinierter HPV-Befunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	74
3.17.1.	Einfluss von HPV-16 kombiniert mit LR-, pHR-, HR-HPV auf die ekto- und endozervikale Zytologie	74
3.17.2.	Einfluss der Gruppe der HPV-16+-Kombinationsbefunden (HPV 16 kombiniert mit > 1HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie	75
3.17.3.	Einfluss der Gruppe der HR-HPV + > 1 HR-HPV Kombinationsbefunde (ohne HPV 16)	76
3.18	Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie	77
3.18.1.	Einfluss der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe (<i>mit HPV 16</i>) auf die ekto- und endozervikale Zytologie	78
3.18.2.	Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9- Reihe (<i>ohne HPV 16</i>) auf die ekto- und endozervikale Zytologie	79
3.18.3.	Einfluss der HPV-16-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	80
3.18.4.	Einfluss der HPV-18-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	81
3.18.5.	Einfluss der HPV-31-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	82
3.18.6.	Einfluss der HPV-33-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	83
3.18.7.	Einfluss der HPV-45-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	83
3.18.8.	Einfluss der HPV-52-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	84
3.18.9.	Einfluss der HPV-58-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie	84
3.18.10.	Kerntabelle I: Einfluss aller HR-HPV der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie	85
3.19	Einfluss der HR-HPV, die nicht der Gardasil®9-Reihe angehören, auf die ekto- und endozervikale Zytologie	86
3.20	Relative Steigerungsraten	87
4.	DISKUSSION	89

5.	LITERATURVERZEICHNIS	105
6.	ANHANG	111
6.1	Abbildungsverzeichnis	111
6.2	Tabellenverzeichnis	114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
a	Anamnese
AG-CPC	Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie
BK	Befundkategorie
ca.	circa
CIN	Cervicale intraepitheliale Neoplasie
d	Drüsenzellen
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleinacid
e	Endometriumzellen
EC	Endozervikale Kürettage
EKTO	Ektozervikale Zytologie
ENDO	Endozervikale Zytologie
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HPV	Humanes Papillomavirus
HR/ hr	High-risk
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
i.S.	Im Sinne
ID	Identifikation
k	Kontrolle
K-B	Kombinationsbefunde
LR/ lr	Low-risk
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
MNK	Münchener Nomenklatur
M-B	Monobefunde
n	Summe
NEG/ neg	negativ
p	Plattenepithelzellen
Pap	Papanicolaou
Pat.	Patienten/ Patientinnen
PCR	Polymerasenkettenreaktion
pHR	Probably High-risk
SCC	Squamous Cell Carcinoma
STIKO	Ständigen Impfkommision
T	Transformationszone
w	Wiederholung
x	zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs

1. Zusammenfassung

Das Ziel der Dissertationsarbeit ist die Bestimmung der Häufigkeit der ekto- und synchron erhobenen endozervikalen zytologischen Befunde und deren Abhängigkeit von HP-Viren. In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe konnte bereits gezeigt werden, dass die ekto- und endozervikale zytologische Verteilung von den zugrunde liegenden Pap-Klassifikationen abhängig ist. Zum damaligen Zeitpunkt lagen keine Ergebnisse zum HPV-Status vor. Es wurde vermutet, dass die unterschiedliche Antwort des ekto- und endozervikalen Epithels unmittelbare Folge einer HPV-Infektion ist.

Zur Abklärung dieser Hypothese wurden die Ergebnisse von 1133 Patientinnen analysiert, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universität zu Köln eine ekto- und endozervikale zytologische Untersuchung und zusätzlich eine HPV-PCR-Untersuchung erhielten. Die Analyse bezieht sich ausschließlich auf plattenepitheliale Befunde, die sowohl in der Ekto- als auch in der Endozervix zu finden sind. Die Datensammlung erstreckte sich über einen zehnjährigen Zeitraum von 2011 bis 2021. Hierbei wurden die demographischen Befunde, die getrennt erhobenen ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde und die in der HPV-PCR ermittelten Genotypen tabellarisch erfasst und ausgewertet.

Zunächst wurde die Verteilung der Altersklassen untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Häufigkeit in zwei Altersgruppen, und zwar von 26 bis 30 Jahren (N=264) und von 31 bis 35 Jahren (N=245). Die Zahl der Patientinnen über 50 Jahre war mit einer Zahl von 91 gering.

Bei Analyse der Daten fiel auf, dass HPV eine differente Auswirkung auf die ekto- und endozervikale Zytologie hatte. Hierbei zeigte sich in der Pap-Gruppe I/ II-a, d.h. in der Gruppe ohne Dysplasien ein Überwiegen der ektozervikalen Befunde gegenüber den endozervikalen Befunden bei definierter HPV-Konstellation. Im Bereich der mittel- bis schwergradigen Dysplasien zeigte sich ein reziprokes Verhalten, insbesondere in der Gruppe der Pap IVa-p. Hierbei war die endozervikale Zytologie gegenüber der ektozervikalen Zytologie signifikant erhöht. Um diese Befunde weiter einschätzen zu können, wurde die Abhängigkeit des Verhältnisses der ekto- zu endozervikalen Befunden zu den einzelnen HP-Viren untersucht.

Ist der ektozervikale zytologische Befund schwergradiger als der endozervikale wurde der Begriff des „ektozervikalen Shifts“ eingeführt. Im umgekehrten Verhältnis spricht man von einem endozervikalen Shift.

In allen Gruppen zeigen sich zunächst *qualitativ* ähnliche Befunde bezüglich des ekto- und endozervikalen Shifts. Bei zytologisch unauffälligen Befunden beziehungsweise geringgradige Dysplasien ist der ektozervikale Shift vorherrschend, wohingegen bei mittleren- bis schwergradigen Dysplasien der endozervikale Shift überwiegt.

Bei der Analyse des Verhältnisses von HPV16-Monobefunden zu HPV16+-Kombinationsbefunden zeigte sich in der Kombination eine signifikante Steigerung sowohl des

endozervikalen Shifts als auch des ektozervikalen Shifts. Die Kombination von HPV 16 mit anderen HR-Viren potenziert den ekto- und endozervikalen Shift. Bei allen HR-HP-Viren der Gruppe der Gardasil®9-HR-HPV-Monobefunde zeigte sich qualitativ ein Überwiegen der endozervikalen Zytologie zu ektozervikalen Zytologie. Zusätzlich wurde die Gruppe der Nicht-Gardasil®9-HR-HPV untersucht. Hier zeigte sich gegenüber der Gardasil®9-Gruppe eine deutliche Erhöhung des endozervikalen Shifts.

Der Befall mit HP-Viren insbesondere der Befall mit HR-HPV oder einer Kombination von HR-HPV führt zu einer Akkumulation mäßig- beziehungsweise schwergradiger Dysplasien in der Endozervix. Diese Zellen sind in der Routinediagnostik mittels Kolposkopie nicht zu erfassen und aufgrund der klinischen Relevanz von besonderer Bedeutung.

2. Einleitung

2.1 Allgemeines

Das Zervixkarzinom ist die vierthäufigste maligne Erkrankung der Frau weltweit [1, 38]. Am häufigsten betroffen sind die Frauen in Ländern der Dritten Welt. Dank der Einführung der Früherkennungsdiagnostik mittels zytologischem Zervixabstrich ist die Inzidenz in Deutschland in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. Das Zervixkarzinom ist mit einem Anteil von 1,9 Prozent an der Gesamtinzidenz zur dreizehnhäufigsten malignen Erkrankung der Frau in Deutschland geworden. Die Entstehung des Zervixkarzinoms ist ein über Jahre andauernder Prozess. Der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms liegt bei 55 Jahren. [1]

Die Infektion mit humanen Papillomviren ist ursächlicher Faktor für die Entwicklung von Dysplasien und Präkanzerosen im Bereich der Cervix uteri. Die Infektion kann die Oberfläche des Gebärmutterhalses (Ektozervix) und/oder den Gebärmutterhalskanal (Endozervix) betreffen.

Unter Dysplasien oder dysplastischen Veränderungen versteht man die atypischen Zellproliferation in einem Gewebe. Die Dysplasie findet im Plattenepithel und in seltenen Fällen im glandulären Anteil der Cervix uteri statt. Das Cervixkarzinom entwickelt sich aus Dysplasie. Diese werden als leichtgradige, mäßiggradige und schwergradige differenziert. Leichtgradige intraepitheliale Dysplasien bilden sich häufig zurück. Im Gegensatz dazu können schwergradige Dysplasien lange unverändert bleiben und später eventuell zu einem Zervixkarzinom fortschreiten. Der Terminus Dysplasie wurde von Reagan, Harmonic und Patten ins Leben gerufen [34].

Zellveränderungen im Bereich der Cervix uteri können mittels Zytologie evaluiert werden. Die Zytodiagnostik im Bereich der Cervix uteri erfolgt mittels eines Zellabstriches auch Pap-Abstrich genannt. Die Zytodiagnostik erfolgt anhand Veränderungen der Einzelzellen.

2.2 Klassifikation nach Papanicolaou

Die Klassifikation zytologischer Abstriche im Bereich der Cervix uteri geht zurück auf Papanicolaou. Dieser entwickelte im Jahre 1940 eine Methode zur Zellfärbung und zur Klassifikation zytologischer Befunde, die bis heute angewandt wird. In Anerkennung der wissenschaftlichen Leistung des Erstbeschreibers erfolgt auch heutzutage die Klassifikation in Pap-Gruppen.

Die neue Methode des Zellabstriches nach Papanicolaou erlaubte den Nachweis dysplastischer beziehungsweise maligner Zellen auf Grundlage eines Vaginalabstriches. Papanicolaou gewann Zellen mittels eines Spatels von der Oberfläche des Gebärmutterhalses bei Frauen in unterschiedlichen Menstruationszyklen.

Die Epithelzellen des Gebärmutterhalses und der Vagina unterliegen zyklusabhängigen Veränderungen in der Morphologie und den Färbereigenschaften. Um einen Großteil der normalen von den abnormen Zellen zu unterscheiden, war es notwendig, die exfolierten Zellen auf einem sauberen Objektträger auszubreiten, sie in einer Alkohol- und Ätherlösung zu fixieren, um sie anschließend zu färben. Danach erfolgt die Beurteilung unter dem Mikroskop. Im Zuge von Routineuntersuchungen menschlicher Vaginalabstriche konnten normale Zellen von dysplastischen Zellen differenziert werden. In seltenen Fällen konnten auch maligne Zellen nachgewiesen werden [2].

Die Differenzierung normaler, dysplastischer und maligner Zellen basiert auf Veränderungen von Größe, Form, Färbereaktionen und Eigenschaften der Chromatinelemente im Nukleus, der Nukleoli und des Zytoplasmas.

Im Jahre 1943 bezeichneten Papanicolaou und Traut den zytologischen Abstrich als die beste aller verfügbaren Methoden zur Erkennung eines früheren Zervixkarzinoms. Sie glaubten, dass durch die Anwendung des Zellabstriches die Anzahl der Frühdiagnosen stark ansteigt und sich dadurch die Heilungschancen verbessern sollten. Dennoch sollte jede Verdachtsdiagnose durch eine Biopsie bestätigt werden [2].

2.3 Früherkennung des Zervixkarzinoms

Die Erkenntnisse von Papanicolaou zur zytologischen Diagnostik beim Zervixkarzinom stellten die Basis für die erste Früherkennung in Deutschland dar. Im Jahr 1971 wurde in Deutschland das erste gesetzlich geregelte Zervixkarzinomscreening entsprechend den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eingeführt [1]. Ab dem Alter von 20 Jahren sollten alle Frauen jährlich eine zytologische Vorsorgeuntersuchung erhalten. Diese Vorsorge war opportunistisch, die Kosten wurden von den Krankenkassen übernommen. Allerdings wurden die Frauen nicht eingeladen, so dass die erreichte Untersuchungsrate 50% lag [17].

Die deutschen Screening-Richtlinien wurden im Jahr 2004 aktualisiert. Die Früherkennungs-Richtlinien umfassten eine gezielte Befragung, die Inspektion des Gebärmutterhalses/ Muttermundes, die Spiegeleinstellung der Portio und die Entnahme eines zytologischen Abstriches (PAP-Abstrich) sowie die gynäkologische Tastuntersuchung [1]. Das Screeningprogramm war für geimpfte und ungeimpfte Frauen gleich. Der HPV-Nachweis spielte dabei zunehmend auch eine wichtige Rolle [17].

Erst im Jahre 2020 sind die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen neuen Richtlinien für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) in Kraft getreten. Das Ziel war die Erkennung von Dysplasien und damit die Reduktion der Neuerkrankungsrate des Zervixkarzinoms.

Alle Frauen ab dem 20 Lebensjahr erhalten eine Einladung mit Information und Aufklärung zur Teilnahme an den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen. Ab dem 20 Lebensjahr beinhaltet das Früherkennungsscreening die *jährliche* Entnahme des zytologischen Pap-Abstriches und die klinische Tastuntersuchung. Es wurde festgelegt, dass die Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervikalkanal in der Regel mit Hilfe von einem Spatel (Portio-Oberfläche) und einer Bürste (Zervikalkanal) stammen soll [5].

Die neuen Richtlinien sehen für die Frauen ab dem 35 Lebensjahr die Durchführung einer kombinierten Diagnostik alle drei Jahre vor. Diese beinhaltet klinische Untersuchung, Entnahme eines zytologischen Abstriches und die Durchführung eines HPV-Tests. Die Abklärung auffälliger Befunde aus dem Primärscreening soll nach den festgelegten Algorithmen mittels kolposkopischer Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden [5].

2.4 Münchner Nomenklatur III

Die Einführung der zytologischen Klassifikation München I im Jahr 1971 wurde als Nachfolger der zytologischen Untersuchung nach Papanicolaou und als opportunistisches Früherkennungsprogramm gesetzlich geregelt. In der zytologischen Nomenklatur München I wurden bereits zwischen leichten, mittelgradigen und schweren Dysplasien unterschieden. Die Präkanzerosen und die invasiven Befunde wurden beschrieben. Allerdings hatte die Nomenklatur München I einige Punkte nicht berücksichtigt, wie zum Beispiel die drüsigen Veränderungen. Nur die plattenepithelialen Veränderungen wurden beschrieben [15].

Im Jahr 1990 wurde die zytologische Klassifikation München I überarbeitet. München II unterschied sich nicht im Wesentlichen vom Inhalt her gegenüber dem Münchner I [15]. Die zytologischen Befunde wurden in diagnostischen Gruppen Pap I, II, IIID, IVa und V untergeteilt. Weitere Punkte wurden in der neuen Münchner Nomenklatur II (MNK II) einbezogen, die die Beurteilung der Qualität des Zervixabstriches berücksichtigten. Das Zellmaterial auf dem Objektträger wurde für die Beurteilung als „ausreichend“, nur „bedingt ausreichend“ oder „nicht ausreichend“ dokumentiert. Bei nur bedingt oder nicht ausreichend beurteilbaren Präparaten ist die Ursache dafür anzugeben [16].

Der Vorläufer, die Münchner Nomenklatur II, war insgesamt 14 Jahre gültig. Die Klassifikation war auch aufgrund der sehr langen Gültigkeit mit großen Mängeln behaftet. Die Kriterien für die unauffällige Gruppe Pap I waren so streng, dass die Mehrzahl aller unauffälligen zytologischen Befunde dieser Gruppe nicht zugeordnet werden konnte. Es hatte sich weiterhin gezeigt, dass die zytologischen Befunde, welche der Klasse Pap IIID zugeordnet waren, sehr uneinheitlich waren.

Um die Lücke zwischen der Gruppe Pap II und Pap IIID zu schließen, wurde behelfsmäßig die Untergruppe Pap II k (k = Kontrolle) bzw. Pap II w (w = Wiederholung) eingeführt. Diese Subgruppe war, aber zu keinem Zeitpunkt offizieller Bestandteil der MNK II, jedoch fester

Bestandteil in der Routinediagnostik [3]. Außerdem erfüllte diese Subgruppe weder die Kriterien einer Dysplasie noch konnte sie als sicher reaktiv oder degenerativ angesehen werden [21].

Die MNK II war aus heutiger Sicht lediglich ein grobes Klassifizierungsschema, das keine Anbindung an das anglo-amerikanische Bethesda-System erlaubte.

Im Juli 2014 wurde die MNK II durch die Münchner Nomenklatur III (MNK III) abgelöst [13], die deutlichen Verbesserungen in der Einteilung und Deutung der Abstriche mit sich brachte. Der zytologische Abstrichbefund ist eine ärztliche diagnostische Methode vergleichbar mit dem Befund einer feingeweblichen Analyse [20].

In der MNK II erfuhren die glandulären Veränderungen an der Cervix keine eigene Kategorie. Die Münchner Nomenklatur III lässt im Gegensatz eine zielgenaue Einteilung aller zytologischen Befunde zu.

Innerhalb der MNK III werden Suffixe eingeführt, die unter anderem Rückschlüsse auf die Genese des Epithels zulassen: „p“ für Plattenepithelzellen, „g“ für glanduläre-(Drüsen) Zellen und „e“ für endometriale Zellen.

In der ersten Gruppe finden sich die unauffälligen Befunde – Pap I. Patientinnen, die in der Anamnese eine Dysplasie der Zervix und bei nachfolgender Kontrolle wieder einen unauffälligen Befund hatten, werden der Pap-Gruppe II-a zugeordnet (a= Anamnese).

In der zweiten Gruppe sind Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert wie II-p, II-g und II-e.

In der dritten Gruppe finden sich die unklaren beziehungsweise zweifelhaften Befunde: III-p, III-g, III-e und III-x. Dabei steht III-x für zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs.

In der MNK II wurden uneinheitliche zytologische Befunde in der Gruppe IIID zusammengefasst. Dieser Fehler wurde in der MNK III korrigiert: Die alte Gruppe IIID wurde in die zwei neue Subgruppen – IIID1 (leichtgradige Dysplasie) und IIID2 (mäßiggradige Dysplasie) – unterteilt. Marquardt zeigte in der Auswertung und Bewertung der Jahresstatistik von 2015, dass die neue gezielte Einteilung der Dysplasien nach dem Schweregrad dazu beigetragen hatte, ein zielgerichtetes und risikoarmes therapeutisches Vorgehen einzuleiten und eine Übertherapie zu verhindern [21].

In der Gruppe IV finden sich die unmittelbaren Vorstufen des Zervixkarzinoms und dazu gehören IVa-p und IVa-g.

Eine Sonderstellung nimmt die Gruppe IVb-p ein. Hier handelt es sich um eine schwergradige plattenepitheliale Dysplasie mit auffälligem zytologischem Zellbild bei dem sich eine Invasion nicht sicher ausschließen lässt. Im Patientengut der hiesigen Dysplasie-Einheit umfassen Befunde der Gruppe IV b weniger als 1% aller Befunde.

Während sich in der Gruppe der IVa-p Befunde Zeichen einer Invasion nur ausnahmsweise nachweisen lassen, trifft dies für die Gruppe der Pap IVb-p Befunde in ca. 20% zu (Daten unserer Arbeitsgruppe).

In der Gruppe V werden die Malignome klassifiziert: V-p, V-g, V-e, V-x. Hierbei bedeutet das Suffix „x“ andere Malignome unklaren Ursprungs.

Im Gegensatz zu MNK II bietet die neuerliche Klassifikation MNK III die Möglichkeit, alle Pap-Gruppen direkt in die Bethesda-Klassifikation zu übersetzen [35].

Allerdings besteht ein wesentlicher Unterschied in der Einteilung der Dysplasien. In der MNK III werden die zervikalen Dysplasien in drei Schweregrade unterteilt: CIN I, CIN II und CIN III. Hingegen unterscheidet die Bethesda-Klassifikation nur zwei Grade der Dysplasien: LSIL und HSIL. LSIL entspricht einer leichtgradigen Dysplasie oder einer CIN I in der MNK III. HSIL umfasst mäßig- und schwergradige Dysplasien, wohingegen die MNK III zwischen mäßiggradigen und schwergradigen Dysplasien unterscheidet. Es ist festzuhalten, dass die Einteilung der MNK III in drei Schweregrade deutliche Vorteile beinhaltet.

Im klinischen Alltag werden die Patientinnen unter 30 Jahren mit CIN I/CIN II aufgrund der guten Rückbildungsraten (> 70 %) nach Möglichkeit konservativ behandelt. Eine unauffällige Abklärungskolposkopie sollte dokumentiert werden. Die Patientinnen mit CIN III werden hingegen operativ behandelt.

2.5 Zytologie

Gemäß den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2020 sollte die zytologische Abstrichentnahme im Bereich der Ekto- und Endozervix erfolgen.

Der Abstrich sollte im Bereich der Ektozervix mit einem Spatel und im Bereich der Endozervix mit Spatel oder Bürste durchgeführt und auf einen Objektträger aus Glas übertragen werden. Es erfolgt nach Fixation des Abstriches eine Färbung nach Papanicolaou. Nach anschließender zytologischer Beurteilung erfolgt die Zuordnung in die entsprechende Pap-Gruppe gemäß der MNK III.

Bei dem zytologischen Befund handelt es sich zunächst also um einen ekto-/ endozervikalen „Sammelbefund“. Die Abstrichentnahme erfolgt an der Portio mittels einer Spatel (Ayre®-Spatel) und im Zervikalkanal mit einer Bürste (Cyto-Brush®). Es existieren auch Instrumente, die beide Bereiche gleichzeitig erfassen, z.B. Szalay-Spatel® und Cervex-Brush® und ein repräsentatives Material gewinnen [4].

Stenosen des Zervikalkanals, vaginale Blutungen oder Infektionen können gegebenenfalls ein Hindernis für die korrekte Abstrichentnahme sein. Andererseits zeigt sich bei einer Kolpitis die kurative Bedeutung der zytologischen Diagnostik mit Nachweis von entzündlichem Material [4].

Alternativ zur konventionellen zytologischen Abstrichentnahme kann eine so genannte Dünnschichtzytologie durchgeführt werden. Hierbei wird mit einem speziell konfigurierten Spatel eine simultane ekto- und endozervikale Materialgewinnung ermöglicht. Die Zellen

werden in eine Fixierlösung übertragen und an das zytologische Labor gesandt. Innerhalb der Trägelösung schwimmen somit ekto- und endozervikale Zellen [4].

Die Dünnschichtzytologie gehört der Gruppe der „liquid-based cytology“, die in einigen Screeningprogrammen zur Anwendung kommt [19]. Prinzipbedingt handelt es sich auch hier um einen „Sammelbefund“.

In Deutschland sind die Verfahren der konventionellen Zytologie und Dünnschichtzytologie etabliert.

Im Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening des Gemeinsamen Bundeszuschusses von 2020 werden in allen Altersklassen die jeweiligen zytologischen „Sammelbefunde“ verwendet.

In der hiesigen Dysplasie-Einheit in der Uniklinik Köln werden in der klinischen Routine seit dem Jahre 2011 grundsätzlich zwei Cervixabstriche angefertigt. Sämtliche zytologische Abstriche werden auf zwei Objektträger – getrennt nach Ekto- und Endozervix übertragen. In Abstimmung mit der hiesigen Abteilung für Zytologie erfolgt für die Ekto- und Endozervix eine getrennte Pap-Beurteilung. In der klinischen Routine ist es evident, dass die schwergradigen Dysplasien häufig endozervikal sitzen. In der Routineversorgung unterscheidet nicht zwischen einen ektozervikalen und einen endozervikalen Sitz.

In unserer Arbeitsgruppe habe wir Ergebnisse der Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien der Jahre 2011 bis 2018 statistisch ausgewertet. Die Auswertung bezog sich auf verschiedene zytologische Gruppen. 99,5% aller zytologischen Befunde bezogen sich auf das Plattenepithel, nur 0,5% auf das Drüsenepithel. Zur Auswertung kamen ausschließlich die plattenepithelialen Befunde.

2.6 Humanes Papillomavirus

Das humane Papillomavirus (HPV) gehört der Familie der Papillomaviridae und ist ein kleines (8kb), unbehülltes, doppelsträngiges DNA-Virus. HPV infiziert bevorzugt Epithelzellen der Haut und Schleimhäute. HPV ist der ätiologische Faktor bei gutartigen kutanen Warzen, juveniler respiratorischer Papillomatose, leichtgradigen (LSIL) bis hochgradig squamösen intraepithelialen Läsionen (HSIL) und invasiven Karzinome [26, 52].

HPV zählen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Viren weltweit. Fast alle sexuell aktiven Menschen infizieren sich mit HPV, meistens bei den ersten sexuellen Kontakten. Die Mehrzahl der HPV-Infektionen ist innerhalb von 2 Jahren nicht mehr nachweisbar, nur bei circa 10 % der Betroffenen persistiert die Infektion länger und kann zur Entstehung von präkanzerösen Läsionen führen [8].

Bisher konnten über 200 verschiedene HPV-Genotypen identifiziert werden. Die humanen Papillomaviren werden in fünf Genera unterteilt: Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV. Nur HPV aus dem Genus Alpha können Haut (kutane Typen) und Schleimhäute (mukosale

Typen) infizieren. Auf Grundlage ihres onkogenen Potenzials wurden sie zunächst in sogenannte highrisk-, intermediär- und lowrisk-Typen unterteilt [27]. Bei persistierenden Infektionen mit hr-HPV-Typen steigt das Risiko für eine zufällige Integration des Virusgenoms in das Erbgut infizierter Epithelzellen, was u.a. zu einer verstärkten Expression der Onkoproteine E6 und E7 führt. Dies kann aber auch unabhängig von der Integration erfolgen. Durch die Überexpression der HPV-Onkoproteine kann es im Rahmen persistierender Infektionen mit hr-HPV-Typen zu einer malignen Entartung infizierter Epithelzellen kommen, indem diese Proteine u.a. Tumorsuppressor-Proteine inaktivieren und wachstumsregulatorische intrazelluläre Signalwege beeinflussen [27, 51].

2.7 HPV-Impfung

Die Entwicklung und Einführung der HPV-Impfstoffe führte zu einem Rückgang der Inzidenzzahlen. Es besteht die Erwartung, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird [10].

Erst 2006 wurde die erste HPV-Impfung in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgenommen (G-BA-Beschluss 2008).

Die erste HPV-Impfung erfolgte mit dem Impfstoff Gardasil® der Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH im Jahre 2006. Hierbei erfolgte die Impfung gegen Niedrigrisiko-Viren 6 und 11 sowie gegen die Hochrisiko-Viren 16,18. Im Jahre 2007 wurde zusätzlich der Impfstoff Cervarix® der Firma GlaxoSmithKline Biologicals S.A. eingeführt. Die Impfung erfasste die Hochrisikotypen 16 und 18. Beide Impfstoffe unterschieden sich im adjuvanten Trägerstoff. Schlussendlich wurde im Jahr 2016 den nonavalenten Impfstoff Gardasil®9 der Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH eingeführt. Hierbei wird gegen die folgenden HP-Viren immunisiert: 6,11,16,18, 31, 33, 45, 52, 58.

Die Standardimpfung wurde für Mädchen zwischen 12-17 Jahren eingeführt. Die STIKO hatte 2014 die Empfehlung für das Impfalter geändert. Diese sollte zwischen dem 9-14 Lebensjahr appliziert. [18].

Alle drei Impfstoffe schützen vor HPV-Typen 16 und 18, die ca. 70% der Zervixkarzinome verursachen [8]. Die neunvalente Impfung schließt fünf weitere high-risk HPV-Typen ein, so dass weitere 20 % der Fälle abgedeckt werden konnten. Die Gardasil®-Impfstoffe bieten einen zusätzlichen Schutz vor zwei low-risk HPV-Typen 6 und 11, die eine Ursache für die Entwicklung von Genitalwarzen darstellen [8].

Seit Juni 2018 empfiehlt die STIKO auch die Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Dies soll bei Erreichen einer ausreichenden Impfquote u.a. durch die Herdenimmunität die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms weiter senken [7].

2.8 HPV und Zytologie

Die Infektion mit humanen Papillomviren ist ursächlicher Faktor für die Entwicklung von Dysplasien und Präkanzerosen im Bereich der Cervix uteri. Die Infektion kann die Oberfläche des Gebärmutterhalses (Ektozervix) und/oder den Gebärmutterhalskanal (Endozervix) betreffen.

Die HP-Viren werden in die high-risk- und low-risk-Genotypen unterteilt. High-risk- Genotypen verursachen in der Regel Dysplasien verschiedenen Schweregrades und in seltenen Fällen invasive Karzinome beim weiblichen und männlichen Geschlecht. Neben der high-risk- und low-risk-Genotypen existieren noch Viren, die in unterschiedlichem Ausmaß mit anogenitalen Dysplasien assoziiert sind. Diese Viren nehmen also eine Mittelstellung zwischen den high-risk- und low-risk-Viren ein. Aufgrund ihres onkogenen Potentials werden sie als „probably high-risk“- Genotypen bezeichnet. Im Vergleich zu low-risk- und high-risk-Genotypen kommen sie eher selten vor. Häufig sind sie nur Kombinationspartner.

Die low-risk-Genotypen verursachen regelhaft Condylome im Bereich des weiblichen/männlichen Genitale. In sehr seltenen Fällen können low-risk-Genotypen auch Ursache von Dysplasien sein.

Zahlenmäßig sind Dysplasien im Bereich der Cervix uteri sehr häufig, dagegen im Bereich des Glans Penis selten. Der Grund hierfür ist, dass das physiologische Vorkommen einer Transformationszone im Bereich der Ektozervix, wohingegen Glans Penis von verhorntem Plattenepithel überzogen ist.

Im Bereich der Transformationszone kommt es physiologisch zur Ausbildung von metaplastischem Epithel, welches als Prädilektionsort einer HPV-Infektion anzusehen ist.

Das Fehlen der Transformationszone beim männlichen Genitale begründet seltene Infektion mit Viren im Sinne einer PIN.

Die Übersichtsarbeit von Osmani und Klug zeigt, dass in Deutschland die HPV-Impfung bereits gute Ergebnisse in Hinsicht der Prävention von Genitalwarzen, Krebsvorstufen und Zervixkarzinom erzielte, muss aber weiterhin flächendeckend, in speziellen Programmen angeboten werden, um eine hohe Impfquote unter der Bevölkerung zu erreichen [8].

Einerseits haben bereits Arbeitsgruppen aus England gezeigt, dass seit der Einführung der HPV-Impfung die Inzidenz der HPV-assoziierten Infektionen und Dysplasien deutlich reduziert wurde [9,10]. Die Prävalenz bei der CIN2+ ist bei dem geimpften Kollektiv signifikant geringer als bei dem nicht-geimpften [10]. Andererseits beschreibt Leite und co., dass die vorhandene HPV-Impfung nicht alle HPV-Genotypen abdeckt, die eine zytologische Veränderung verursachen können [11].

2.9 Kolposkopie

Neben der getrennt entnommenen Zytologie wurde regelhaft eine Kolposkopie durchgeführt. Die Kolposkopie ist eine visuelle Kontrolle der Ektozervix mittels Lupenoptik mit 7,5- bis 15-facher Vergrößerung. Diese erfolgt zunächst als Nativkolposkopie und anschließend nach Färbung mittels Essig- und alkoholischer Jod-Lösung nach standardisiertem Protokoll. Die Beurteilung erfolgt klassisch nach der sogenannten „RIO-Klassifikation“ 2011. Die Kolposkopie ist eine rein ektozervikale Untersuchungsmethode. Sie ist eine wichtige Ergänzungsuntersuchung und vervollständigt die Diagnostik der Zervixdysplasien.

2.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der Dissertationsarbeit ist die Bestimmung der Korrelation der ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde und die Untersuchung des Einflusses von HPV auf die Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologie.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste diejenigen Patientinnen, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an Universität zu Köln eine ekto- und endozervikale zytologische Untersuchung sowie gleichzeitig eine HPV-PCR im Zeitraum von Mai 2011 bis März 2021 erhielten. Es wurde zusätzlich festgelegt, dass der zeitliche Abstand zwischen der beiden Untersuchungsmethoden nicht länger als drei Monate sein müsste.

Gemäß diesen Kriterien konnten 1224 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden folgende plattenepitheliale Befunde von der Auswertung ausgeschlossen: Pap III-p, Pap IVb-p, Pap V-p [(n = 54)]. Ferner wurden alle glandulären und endometrialen Befunde ausgeschlossen: Pap II-g, Pap III-g, Pap II-e, Pap III-e, Pap IVa-g und Pap IVb-g (n = 14). Es ist anzumerken, dass zwischen glandulären und plattenepithelialen Befunden kein Vergleich im Sinne einer größer-/kleiner Relation möglich ist. Die glandulären Ergebnisse machten grundsätzlich nur 0,5% der Gesamtergebnisse aus. Letztlich verblieben für die endgültige Auswertung 1133 Patientinnen mit einer HPV-PCR und einem gleichzeitigen ekto- und endozervikalen zytologischen Befund. Zwischen den zytologischen Befunden Pap I/II-a, Pap II-p, Pap IIID1, Pap IIID2 und Pap IVa-p existiert immer eine größer-/ kleiner-/ gleich-Relation.

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über alle zytologischen Befunde.

Tabelle 1: Gesamtzahl (n = 1224) und Teilmengen der zytologischen Befunde

Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit ekto- und endozervikalen zytologischen Befunden	1224
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit ekto- und endozervikalen glandulären zytologischen Befunden (Pap II-g, Pap II-e, Pap III-g, Pap III-e)	10
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit unklaren zytologischen Befunden (Pap III-x)	4
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit kombinierten glandulären und plattenepithelialen zytologischen Befunden	23
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit ekto- und endozervikalen plattenepithelialen zytologischen Befunden	1187
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit invasiven plattenepithelialen zytologischen Befunden (V-p)	15
Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit III-p-Befunden	39

Gesamtzahl der Pat. mit HPV-PCR und mit ekto- und endozervikalen platteneithelialen zytologischen Befunden (Pap I/II-a, Pap II-p, Pap IIID1, Pap IIID2 und Pap IVa-p)	1133
--	------

Ein zusätzliches Kriterium für die Auswertung war das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt des erhobenen Untersuchungsbefundes. Das Alter der eingeschlossenen Patientinnen lag zwischen 16 und 79 Jahren.

Die Auswertung wurde in Bezug zu den zytologischen Ergebnissen und in Abhängigkeit von den Befunden der HPV-PCR erhoben, wobei die HPV-PCR die folgenden Gruppen umfasst: low-risk (LR), probably high-risk (pHR) und high-risk (HR). Die HPV-PCR wurde zusätzlich nach Mono- und Kombinationsbefunden unterteilt. Bei 210 Patientinnen lag ein negativer Befund der HPV-PCR vor.

3.2 Zytologische Diagnostik

Die im Kollektiv ausgewählten Patientinnen stellten sich in der Regel wegen eines auffälligen zytologischen Befundes zur weiteren Abklärung in der zertifizierten Dysplasie-Einheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln vor.

Alle Patientinnen wurden standardisiert untersucht, wie im Folgenden beschrieben wird: Mittels einer Schutzhülle aus Latex wird Schnabelspekulum definierter Größe überzogen und in die Vagina eingeführt. Danach wird der Entenschnabel gespreizt, so dass die Portio uteri vollumfänglich eingesehen werden kann. Die Scheidenwände werden durch die Latexhülle komplett abgedrängt. Nachfolgend wird ein HPV - Abstrich zur PCR-Untersuchung aus der Cervix entnommen.

Danach wird die Portio vorsichtig mit einem sterilen Tupfer vom Cervix- und Vaginalschleim befreit, ohne dass die ggf. dysplastischen Zellen beeinträchtigt werden. Im Anschluss erfolgt jetzt die Entnahme eines ektozervikalen Abstriches mit einem Spatel sowie eines endozervikalen Abstriches mit einem Zytobrush®. Im Gegensatz zu den Leitlinien werden die Abstriche auf getrennten Objektträgern überführt und werden getrennt zytologisch bewertet.

Es erfolgt die Beurteilung der Portio uteri „nativ“ mittels eines Leisegang®-Kolposkops. In der Regel mit 7,5-facher Vergrößerung, in Ausnahmefällen – in 15-facher Vergrößerung. Zur Differenzierung normaler und pathologischer Gefäße wird ein im Kolposkop integrierter Grünfilter angewandt. Der Grünfilter kann Hinweise zum Vorhandensein dysplastischer Areale geben.

In einem weiteren Schritt werden drei mit 5%-iger Essigsäure getränkte sterile Tupfer in die Scheide eingelegt und haben bei Schräglagerung der Patientin unmittelbar Kontakt mit der Portiooberfläche. Die Einwirkungszeit beträgt genau 90 Sekunden. Nach Anreicherung der

Essigsäure im Epithel der Portio werden dysplastische Areale weiß angefärbt. Die essigweißen Bereiche werden nach der Intensität der weißen Färbung in drei Stufen unterteilt:

Stufe 1: weißtransparent entsprechend einer leichtgradigen Dysplasie;

Stufe 2: mäßige Weißfärbung entsprechend einer mäßiggradigen Dysplasie;

Stufe 3: intensive Weißfärbung /Deckweiß entspricht einer schwergradigen Dysplasie.

Im Allgemeinen gilt: Je intensiver die Färbung, desto höhergradig ist die mutmaßliche Dysplasie. Neben der Intensität der Essigfärbung ist für eine Dysplasie das schnelle Anfluten der Färbung bezeichnend. Dysplasien zeichnen sich durch eine langanhaltende Färbeintensität von 3-bis 4 Minuten aus. Benigne Veränderungen ohne das Vorhandensein von Drüsenepithel können in seltenen Fällen auch mit einer starken Essigfärbung einhergehen, hingegen ist die Gesamtzeit der Färbung im Vergleich zu Dysplasien sehr kurz, ein bis max. zwei Minuten. Mittels langjähriger klinischer Erfahrung können dysplastische Areale sehr gut hinsichtlich Dignität und Größe beurteilt werden.

Ergänzend zu Essigfärbung erfolgt nun die Färbung des Epithels mit Jod. Hierbei bieten sich zwei Alternativen: erstens die Schiller'sche Jodprobe und zweitens alkoholische Jodlösung. Die Schillersche Jodlösung empfiehlt sich bei jüngeren Patientinnen bis ein Alter von 30 Jahren. Bei Patientinnen älter als 30 Jahren empfiehlt sich die Durchführung der Jodprobe mittels alkoholischer Jodlösung, die ein etwas besseres Färbeverhalten zeigt. Östrogenabhängig erfolgt die Einlagerung von Glykogen in die Plattenepithelzellen der Zervix. Die applizierte Jodlösung färbt die Zellen in Abhängigkeit des Glykogengehaltes leicht braun bis tiefbraun [22]. Nach der Intensität der Jodfärbung im Epithel werden die Befunde in jodpositiv, jodgelb und jodnegativ unterteilt. Die jodnegative Färbung kann auf eine mutmaßliche Plattenepitheldysplasie hinweisen.

Die abschließende kolposkopische Beurteilung erfolgt nach der aktuellen kolposkopischen IFCCP- Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011).

Entscheidendes Kriterium der kolposkopischen Bewertung ist die Beurteilung der Transformationszone. Diese beschreibt physiologische Vorgänge im Bereich des Drüsenepithels. Hier kommt es mit fortschreitendem Lebensalter zu Umwandlung von Drüsen- zu Plattenepithel, so genannte „Metaplasie“ oder „Transformation“. Die historische Bezeichnung der Transformationszone wurde durch H. K. Bauer als die so genannte „Umwandlungszone“ eingeführt. Mit diesem Begriff wird die Umwandlung von Drüsenepithel zum Plattenepithel beschrieben. Im Gegensatz zu adultem Plattenepithel der Portio handelt es sich hierbei um unreifes Plattenepithel, welches eine präferierte Lokalisation einer Infektion mit HP-Viren ist. Nach Maßgabe von Rio-2011 ist eine Kolposkopie dann adäquat, wenn die Transformationszone einsehbar ist.

Die Transformationszone wird nach T1 komplett einsehbar, nach T2 – partiell einsehbar und nach T3 – nicht einsehbar. Gemäß Rio-2011 werden weitere Kriterien zur Beurteilung der

Dignität herangezogen. In Summe der Einzelkriterien erfolgt die definitive kolposkopische Befundung.

Die folgende Abbildung 1 stellt schematisch dar, wie eine Befunddokumentation in der Dysplasie-Einheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universität zu Köln erfolgt.



**UNIKLINIK
KÖLN**

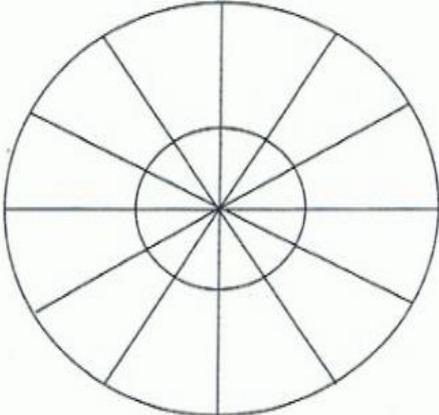
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe

KOLPOSKOPISCHE BEFUNDDOKUMENTATION
Gynäkologische Dysplasieeinheit

Köln, _____

Kolposkopische Befundsystematik

Originäres Plattenepithel	<input type="checkbox"/>
Ektopie – (Zylinderepithel)	<input type="checkbox"/>
T-Zone einsehbar	<input type="checkbox"/>
T-Zone partiell einsehbar	<input type="checkbox"/>
T-Zone nicht einsehbar	<input type="checkbox"/>
Essigweißes Epithel +	<input type="checkbox"/>
Essigweißes Epithel ++	<input type="checkbox"/>
Essigweißes Epithel +++	<input type="checkbox"/>
Zarte Punktlerung	<input type="checkbox"/>
Grobe Punktlerung	<input type="checkbox"/>
Zartes Mosaik	<input type="checkbox"/>
Grobes Mosaik	<input type="checkbox"/>
Jodreaktion: positiv	<input type="checkbox"/>
Jodreaktion: jodgelb	<input type="checkbox"/>
Jodreaktion: negativ	<input type="checkbox"/>
Atypische Gefäße	<input type="checkbox"/>
Vulnerabilität	<input type="checkbox"/>
Niveauunterschied	<input type="checkbox"/>
Exophyt (erhabener Randwall)	<input type="checkbox"/>
Endophyt (Ulzeration)	<input type="checkbox"/>
Verschiedenes	<input type="checkbox"/>



Biopsie:

Kolposkopische Beurteilung

Normalbefund	<input type="checkbox"/>
abnorm	<input type="checkbox"/>
CIN I	<input type="checkbox"/>
CIN II	<input type="checkbox"/>
CIN III	<input type="checkbox"/>
Verschiedenes	<input type="checkbox"/>

Histologie

Normalbefund	<input type="checkbox"/>
Benigner Befund	<input type="checkbox"/>
CIN I	<input type="checkbox"/>
CIN II	<input type="checkbox"/>
CIN III	<input type="checkbox"/>
Invasives Karzinom	<input type="checkbox"/>

EMPFEHLUNG: _____

Abbildung 1: Kolposkopischer Befundbogen, Dysplasie-Einheit, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität zu Köln, Stand: 21.08.2013

3.3 Histologische Abklärung

Anhand der kolposkopischen Befunde wird bei Verdacht auf Vorliegen einer Dysplasie eine Probebiopsie zur histologischen Sicherung vorgenommen. Die Orte der Probeentnahmen werden im kolposkopischen Befundbogen dokumentiert.

3.4 HPV-PCR

Von der Portiooberfläche werden die Abstriche zur Durchführung einer HPV-PCR entnommen. Die Auswertung erfolgt im Institut für Virologie der Universität zu Köln. Es werden die humanen Papillomaviren mittels Polymerase-Ketten-Reaktion untersucht. Die Untersuchungsmethode wurde als Goldstandard der viralen Diagnostik.

Bei fehlender Detektion von HPV-DNA wird der Befund als „negativ“ dokumentiert, bei Nachweis mindestens eines humanen Papillomavirus – als „positiv“.

Wie bereits erwähnt erfolgt die Unterteilung als low-risk, probably high-risk und high-risk HPV. Die zahlenmäßig überwiegen die low-risk HP-Viren.

Die Tabelle 2 zeigt eine Übersicht aller nachgewiesenen HP-Viren.

Tabelle 2: Einteilung der humanen Papillomaviren nach Risikogruppen

Risikogruppen	Humane Papillomaviren
Low-Risk	6,11,27,40,42,43,44,54,55,57,61,62,71,72,81,83,84,89
Probably high-Risk	26,30,34,53,66,67,69,70,73,82,85,97
High-Risk	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68

3.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv. Die Daten stammten teils aus der digitalen Patienten-Datenbank „Orbis“. Der Gestattungsvertrag im Rahmen der Promotionsarbeit mit der Uniklinik Köln, der am 05.03.2021 in Kraft getreten war, stellte die rechtlichen Grundlage für die Erhebung der Daten aus der digitalen Datenbank der Uniklinik dar.

Während der Datenerfassung erfolgte der Pseudonymisierung der Daten durch Zuordnung einer numerischen Identifikation. Die Datenauswertung wurde ausschließlich nach der numerischen Identifikation (ID) durchgeführt.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Excel. Die Ergebnisse wurden sowohl tabellarisch als auch deskriptiv als Torten- oder Balkendiagramme dargestellt. Die

Verteilung aller ekto- und endozervikalen Zytologien und die Verteilung der humanen Papillomaviren für das Gesamtkollektiv wurden in absolute und relative Häufigkeit vorgenommen. Die Häufigkeit der HPV-Monobefunde und der HPV-Kombinationsbefunde wurden prozentual in Abhängigkeit von der jeweiligen Zytologie dargestellt. Ergänzend wurde zum Vergleich die Steigerung in Prozent berechnet.

4. Ergebnisse

3.7 Übersichtstabelle

Es wurden insgesamt 1225 Patientinnen mit einer HPV-PCR sowie mit einem gleichzeitig vorhandenen ekto- und endozervikalen zytologischen Befund in die Auswertung aufgenommen. Die zytologischen Befunde werden nach der äußeren (ektozervikal) und inneren (endozervikal) Zytologie in Gruppen aufgeteilt.

Die Gruppe der Patientinnen mit rein plattenepithelialen ekto- und endozervikaler Zytologie umfasste die Befunde: I/II-a, II-p, III-p, IVa-p, IVb-p, V-p. Die Gruppe der rein glandulären ekto- und endozervikalen Zytologie umfasste die Befunde: II-g, II-e, III-g, III-e, IVa-g, IVb-g. Die Gesamtzahl dieser Befunde beträgt 10 und treten in Kombination mit sich selbst auf. Auf Grund der niedrigen Fallzahl wurden die glandulären Befunde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Kombination von plattenepithelialen und glandulären Befunden ist mit $N = 23$ selten. Definitionsgemäß lassen sich plattenepitheliale und glanduläre zytologischen Befunde mit einer Größer-/ Kleiner-Relation nicht vergleichen. Diese Fälle sind daher von der Auswertung ausgeschlossen.

Ebenso gibt es Zytologien, die per definitionem unklar sind (III-x, $N = 4$). Diese Befunde wurden ebenfalls nicht in der Auswertung aufgenommen. Für den plattenepithelialen Befund III-p ($N = 39$) kann eine Größer-/ Kleiner-Relation nicht angewendet werden. Dieser Befund kann ebenso nicht in der Auswertung aufgenommen werden. 2017 publizierte Marquardt eine Verlaufsbeobachtung der auffälligen plattenepithelialen Befunde [23]. In der Studie wurde nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten Pap III-p als zweifelhafter, inhomogener Befund sowohl eine Regression als auch eine Progression der Dysplasien beobachtet. Es bestand Risiko für CIN I, CIN II und CIN III sowie für ein Adenocarcinom. Aus diesem Gesichtspunkt stellt sich beispielsweise ein Vergleich zwischen III-p und IID1 als schwierig und unklar dar.

Aufgrund der kleinen Fallzahl ($N = 15$) der invasiven Pap IVb-p und Pap V-p Befunde wurden ebenfalls in der gesamten Berechnung nicht berücksichtigt. Damit konnten keine aussagekräftigen Gruppen in den einzelnen Auswertungen gebildet werden. Die Gesamtzahl der plattenepithelialen ekto- und endozervikalen Zytologien, welche eine Größer-/ Kleiner-Relation zulässt, beträgt $N = 1133$.

In der Tabelle 3 sind alle Bezeichnungen mit deren Erklärung und Anzahl abgebildet. Die 1133 plattenepithelialen zytologischen Befunde teilen sich folgendermaßen auf: 212 Fälle haben innen und außen Pap I/ II-a, nur 35 – Pap II-p, 122 weisen Pap IID1 ekto- und endozervikal gleich auf, 136 sind nur Pap IID2 und 174 zeigen innen und außen einen Pap IVa-p.

Es ist bekannt, dass alle Patientinnen simultan einen ekto- und einen endozervikalen zytologischen Abstrich erhalten haben. Nach pathologischer Begutachtung wurde für jeden

Fall ein ekto- und ein endozervikales Ergebnis notiert. Beide wurden miteinander verglichen und in drei zytologischen Befundkategorien unterteilt. In der Befundkategorie I sind insgesamt 73 Befunde untergebracht, die ektozervikal eine höhere Zytologie als endozervikal aufweisen. In der zweiten zytologischen Befundkategorie befinden sich insgesamt 680 Befunde, bei denen die ektozervikale Zytologie der endozervikalen gleich ist. Die Befundkategorie III wurden 380 Befunde einsortiert, die eine höhere endozervikale Zytologie als ektozervikal zeigte.

Ergänzend zu der zytologischen Diagnostik wurde zeitgleich bei allen Patientinnen eine HPV-PCR gewonnen. Bei 210 Fällen (18,5 %) von 1133 wurde kein HPV-Nachweis erbracht. Dagegen wurden in 923 der Fälle (81,5 %) mindestens ein humanes Papillomavirus mittels PCR festgestellt. Von 923 wurde bei 538 der Fälle (58 %) nur ein HPV-Genotyp nachgewiesen. Die Befunde, die nur einen HPV-Typen enthalten, wurden als Monobefunde bezeichnet. Davon sind 56 (low-risk) LR-HPV-Befunde (10 % aller HPV-Monobefunde), 49 (probably high-risk) pHR-HPV-Befunde (9 % aller HPV-Monobefunde) und 433 (high-risk) HR-HPV-Befunde (74 % aller HPV-Monobefunde). Von den 433 high-risk-HPV-Befunden weisen 372 high-risk-Viren auf, die in der Gardasil[®]9-Impfung enthalten sind. Das macht 85 % aller HR-HPV und 69 % aller HPV-Monobefunde. 59 Fälle (14 %) von den 433 zeigen high-risk-HPV-Typen, die nicht in der Gardasil[®]9-Impfung inkludiert sind.

Die Befunde, die zwei oder mehr HPV-Typen aufweisen, werden als Kombinationsbefunde bezeichnet. Es handelt sich um 385 PCR-Untersuchungen entsprechend 42 % aller HPV-positiven Befunde. Die Gruppe der kombinierten HR-HPV-Kombinationsbefunde wurde neu definiert. Es handelt sich um HPV-Kombinationsbefunde, die mindestens zwei oder mehr HR-HPV enthalten. In dieser Gruppe wurde das HPV 16 ausgeschlossen. Es handelt sich um insgesamt 117 Fälle entsprechend 33 % aller HPV-Kombinationsbefunde.

Es wurden die Kombinationsbefunde untersucht, die HPV 16 und ein HR-, pHR- oder HR-HPV enthalten. Die Gesamtzahl dieser HPV 16-Kombinationen betrug 128 von 358 Fälle entsprechend 36 % aller Kombinationsbefunde. Von der Gruppe der HPV 16-Kombinationsbefunde wurde die Gruppe der HPV 16+ -Kombinationsbefunde neu definiert. Es handelt sich um Kombinationsbefunde, die das HPV 16 und ein oder mehr als ein HR-HPV enthalten. Das sind 71 Fälle entsprechend 55 % aller HPV 16-Kombinationsbefunde oder 38 % der kombinierten HR-HPV-Kombinationen oder 18 % aller HPV-Kombinationen.

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit ist die Bestimmung der Korrelation der ekto- zu endozervikalen zytologischen Befunden sowie die Untersuchung des Einflusses von HPV.

Tabelle 3: Einführung der Bezeichnungen mit deren Erklärung und Anzahl

Bezeichnung	Erklärung	Anzahl
	Gesamtzahl der Pat. mit ekto- und endozervikaler Zytologie und gleichzeitiger HPV-PCR	1225
Pap II-g, Pap II-e, Pap III-g, Pap III-e	Gesamtzahl der Pat. mit glandulären oder endometrialen zytologischen Befunden	10
Pap III-x	Gesamtzahl der Pat. mit unklaren Befunden	4
Pap I/ II-a/ II-p/ III-p/ IIID1/ IIID2/ IVa-p/ V-p	Gesamtzahl der Pat. mit plattenepithelialen zytologischen Befunden	1187
Pap III-p	Gesamtzahl der Pat. mit zweifelhaften plattenepithelialen zytologischen Befunden	39
Pap IVb-p	Gesamtzahl der Pat., bei denen eine Invasion nicht auszuschließen ist	6
Pap V-p	Gesamtzahl der Pat. mit invasiven plattenepithelialen Befunden	9
	Gesamtzahl der Pat. mit plattenepithelialen, auswertbaren Befunden	1133
	Münchener Nomenklatur III	
Pap I / II-a	Gesamtzahl der Pat. mit einem unauffälligen ekto- und endozervikalen zytologischen Befund	212
Pap II-p	Gesamtzahl der Pat. mit einem atypischen ekto- und endozervikalen zytologischen Befund	35
Pap IIID1	Gesamtzahl der Pat. mit einer leichtgradigen Dysplasie ekto- und endozervikal	122
Pap IIID2	Gesamtzahl der Pat. mit einer mäßiggradigen Dysplasie ekto- und endozervikal	136
Pap IVa-p	Gesamtzahl der Pat. mit einer schwergradigen Dysplasie ekto- und endozervikal	174
	Zytologische Befundkategorien	
Zytologische Befundkategorie I: EKTO>ENDO	Die ektozervikalen zytologischen Befunde sind höhergradiger als die endozervikalen.	73
Zytologische Befundkategorie II: EKTO=ENDO	Der ektozervikale zytologische Befund ist identisch zum endozervikalen Befund.	680
Zytologische Befundkategorie III: EKTO<ENDO	Der endozervikale zytologische Befund ist höhergradig als der ektozervikale.	380

	HPV-Status	
Summe: HPV negative	Gesamtzahl der Pat. ohne Nachweis von humanen Papillomaviren	210
Summe: HPV positive	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von humanen Papillomaviren	923
HR-HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von humanen Papillomaviren der „High-risk-Gruppe“	433
pHR-HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von humanen Papillomaviren der „Probably-high-risk-Gruppe“	49
LR-HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von humanen Papillomaviren der „Low-risk-Gruppe“	56
HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit nur einem HPV-Genotyp (HR, LR, pHR)	<u>538</u>
HPV-Kombinationsbefunde	Gesamt der Pat. mit zwei oder mehr HPV-Typen (HR und/oder LR und/oder pHR)	<u>385</u>
HR-HPV + \geq 1 HR-HPV Kombinationsbefunde (ohne HPV 16)	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von mindestens zwei HR-HPV (ohne Nachweis von HPV 16)	117
HPV 16-Kombinationsbefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von HPV 16 in Kombination mit anderen HPV (HR, LR, pHR)	128
HPV 16 + \geq 1 HR-HPV-Kombinationsbefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von HPV 16 in Kombination mit mindestens einem HR-HPV	71
Gardasil[®]9-HR-HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von <u>einem</u> high-risk HPV der Gardasil [®] 9-Reihe (16 oder 18 oder 31 oder 33 oder 45 oder 52 oder 58)	373
Gardasil[®]9-HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von <u>einem</u> high-risk HPV der Gardasil [®] 9-Reihe (18 oder 31 oder 33 oder 45 oder 52 oder 58)	125
Nicht-Gardasil[®]9-HR-HPV-Monobefunde	Gesamtzahl der Pat. mit Nachweis von <u>einem</u> high-risk HPV, die nicht zur Gardasil [®] 9-Reihe gehören (35 oder 39 oder 51 oder 56 oder 59 oder 68)	59

3.8 Auswertung nach Altersklassen

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde nach Altersklassen in Fünfjahresabständen eingruppiert. Es wurden die Häufigkeiten der ekto- und endozervikalen Zytologie sowie die Verteilung nach den zytologischen Befundkategorien untersucht.

3.8.1. Verteilung aller Patientinnen nach Altersklassen

Die Altersverteilung des Patientenkollektivs in Fünfjahresabständen ist in Tabelle 4 und in der Abbildung 2 dargestellt. Es errechnete sich ein Mittelwert von 35 Jahren sowie ein Median von 33 Jahren. In der Altersgruppe zwischen 16 und 20 Jahren wurden 22 Patientinnen untersucht, entsprechend ein Anteil von nur 2 % aller Patientinnen. In der Altersgruppe zwischen 21 und 25 Jahren wurden 141 Patientinnen entsprechend 12 % aller Patientinnen untersucht. In der Altersklasse zwischen 26 und 30 Jahren wurden 264 Patientinnen entsprechend 23 % der Gesamtzahl der Patientinnen. In der Altersgruppe zwischen 31 und 35 Jahren wurden 245 Patientinnen entsprechend 22 % aller Patientinnen untersucht. In der Altersgruppe zwischen 36 und 40 Jahren wurden 173 Patientinnen entsprechend 15 % aller Patientinnen untersucht. In der Altersklasse zwischen 41 und 45 Jahren wurden 106 Patientinnen entsprechend 9 % aller Patientinnen untersucht. In der Altersklasse zwischen 46 und 50 Jahren wurden 91 Patientinnen entsprechend 8 % aller Patientinnen untersucht.

Ab dem 51 Lebensjahr befinden sich in den höheren Altersklassen eine im Vergleich geringe Fallzahl der Patientinnen. Insgesamt handelt es sich um 94 Patientinnen oder 8 % aller Untersuchten.

Die meisten Patientinnen sind in den Altersgruppen 26-30 und 31-35 Lebensjahr. Insgesamt 45% aller Patientinnen befinden sich in dieser jungen Altersklasse. Die jüngeren und älteren Altersklassen tragen sehr wenig dazu bei.

Tabelle 4: Gesamtzahl aller Patientinnen nach Altersklassen (n = 1133)

Altersklassen	Gesamtzahl	%
16-20	22	2
21-25	141	12
26-30	264	23
31-35	245	22
36-40	173	15
41-45	106	9
46-50	91	8
51-55	40	4
56-60	21	2
61-65	17	2
66-70	9	1
71-80	4	1

Es zeigt sich eine Verteilung der untersuchten Patientinnen mit einem steilen Anstieg zwischen 26 und 35 Jahren, der langsam abnimmt und ab dem 56 Lebensjahr gar abflacht.

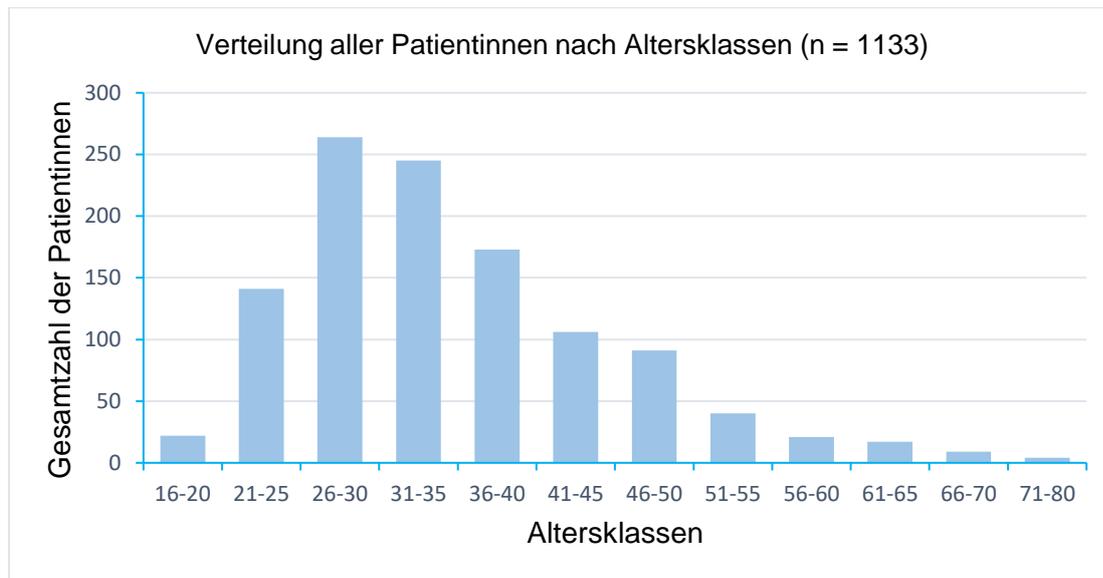


Abbildung 2: Verteilung aller Patientinnen nach Altersklassen (n = 1133) in 5er Schritten

3.8.2. Verteilung der *ektozervikalen* plattenepithelialen Zytologien nach Altersklassen

Für 1133 Patientinnen liegen die Ergebnisse der synchron entnommenen ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde vor. Die Ergebnisse nach Altersklassen sind tabellarisch in Tabelle 5 und graphisch in Abbildung 3 dargestellt.

Von 1133 ektozervikalen Befunde gehören die meisten Befunde der Gruppe Pap I/II-a N= 388 entsprechend 34 %. Die Pap II-p -Befunde sind 49 Fälle entsprechend 4%. Zu der Gruppe der Pap IIID1 gehören 268 Fälle entsprechend 24%. In der Gruppe Pap IIID2 sind 234 Fälle entsprechend 21%. In der Gruppe Pap IVa-p sind 194 Fälle entsprechend 17%.

In der Gruppe Pap I/II-a liegt die Mehrzahl der Patientinnen in der Altersklasse zwischen 26-30 Lebensjahr. Der Altersgipfel bei Pap IIID1 befindet sich auch in der Altersgruppe 26-30 Lebensjahr. Hingegen liegt der Altersgipfel für die Gruppe der Pap IIID2- und Pap IVa-p-Befunde bei jeweils in der Altersklasse zwischen 31 und 35 Lebensjahr. Insgesamt in allen Altersklassen überwiegt die Anzahl der unauffälligen Befunde im Vergleich zu den dysplastischen befunden.

Tabelle 5: Verteilung der ektozervikalen zytologischen Befunde nach Altersklassen (n = 1133)

Altersklassen	ektozervikal									
	I/II-a	%	II-p	%	IIID1	%	IIID2	%	IVa-p	%
Gesamt	388	34	49	4	268	24	234	21	194	17
16-20	4	18	1	5	8	36	7	32	2	9
21-25	45	32	7	5	37	26	38	27	14	10
26-30	102	39	8	8	60	23	48	18	46	17
31-35	72	29	2	1	44	18	60	24	67	27
36-40	65	38	12	7	44	25	27	16	25	14
41-45	36	34	5	5	26	25	21	20	18	17
46-50	32	35	7	8	26	29	13	14	13	14
51-55	16	40	2	5	11	28	8	20	3	8
56-60	8	38	1	5	5	24	4	19	3	14
61-65	4	24	2	12	3	18	6	36	2	12
66-70	3	33	1	11	2	22	2	22	1	11
71-80	1	25	1	25	2	50	0	0	0	0

3.8.3. Verteilung der endozervikalen plattenepithelialen Zytologien nach Altersklassen

Als nächstes folgt die tabellarische und graphische Darstellung der endozervikalen Zytologien nach Altersklassen.

Von 1133 endozervikalen Befunde gehören die meisten Befunde der Gruppe Pap IVa-p N= 353 entsprechend 31 %. In der Gruppe Pap I/II-a sind 258 Fälle entsprechend 23%. Die Pap II-p -Befunde sind 51 Fälle entsprechend 5%. Zu der Gruppe der Pap IIID1 gehören 202 Fälle entsprechend 18%. In der Gruppe Pap IIID2 sind 269 Fälle entsprechend 24%.

In der Gruppe Pap I/II-a liegt die Mehrzahl der Patientinnen in der Altersklasse zwischen 26-30 Lebensjahr. Der Altersgipfel bei Pap IIID1 sowie bei Pap IIID2 befindet sich auch in der Altersgruppe 26-30 Lebensjahr. Hingegen liegt der Altersgipfel für die Gruppe der Pap IVa-p-Befunde bei in der Altersklasse zwischen 31. und 35. Lebensjahr.

Im Gegensatz zu den ektozervikalen Zytologien zeichnet sich bei den endozervikalen Befunden eindeutig die steigende Tendenz von den leichtgradigen, über mittelgradigen zu den schwergradigen Dysplasien (Pap IVa-p) fast in allen Altersgruppen ab. Die Anzahl der unauffälligen zytologischen Befunde ist deutlich geringer als die Anzahl der schwergradigen Dysplasien. Das spricht dafür, dass sich in der Endozervix nicht nur mehr dysplastische Zytologien, sondern sogar mehr schwergradige Dysplasien diagnostizieren lassen.

Tabelle 6: Verteilung der endozervikalen zytologischen Befunde nach Altersklassen (n = 1133)

Altersklassen	endozervikal									
	I/II-a	%	II-p	%	IIID1	%	IIID2	%	IVa-p	%
Gesamt	258	23	51	5	202	18	260	24	353	31
16-20	5	23	1	5	5	23	7	32	4	18
21-25	29	21	5	4	33	23	48	34	26	18
26-30	59	22	12	5	45	17	62	23	86	33
31-35	53	22	2	1	31	13	56	23	103	42
36-40	39	23	12	7	35	20	38	22	49	28
41-45	24	23	4	4	21	20	21	20	36	34
46-50	21	23	6	7	17	19	19	91	28	31
51-55	13	33	3	8	8	20	7	18	9	23
56-60	7	33	1	5	3	14	5	24	5	24
61-65	4	24	3	18	1	6	4	24	5	29
66-70	3	33	1	11	1	11	2	22	2	22
71-80	1	25	1	25	2	50	0	0	0	0

3.8.4. Vergleich der Verteilung der ekto- und endozervikalen plattenepithelialen Zytologien

Bei der Gegenüberstellung der ekto- und endozervikalen zytologischen Ergebnisse nach Altersklassen in der Abbildung 3 zeigt sich ein Überwiegen der mäßig- und schwergradigen Dysplasien in der endozervikalen Gruppe im Vergleich zu der ektozervikalen über alle Altersklassen hinweg. Die unauffälligen zytologischen Befunde dagegen sind in der Ektozervix häufiger als in der Endozervix.

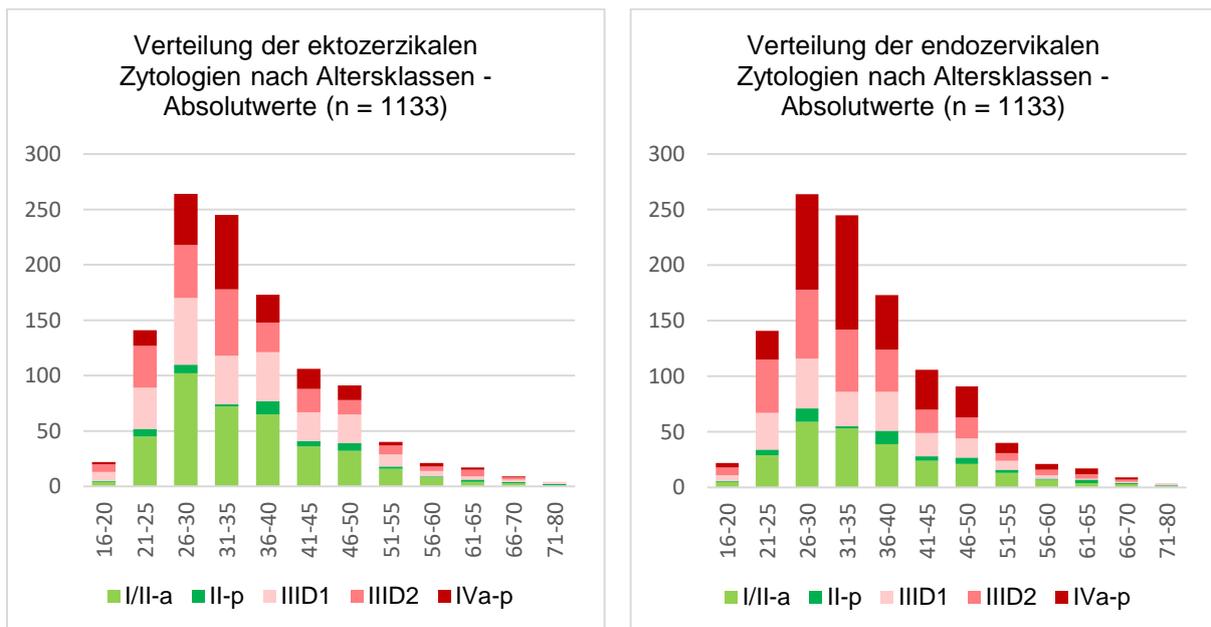


Abbildung 3a: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien nach Altersklassen (n = 1133) (Absolutwerte)

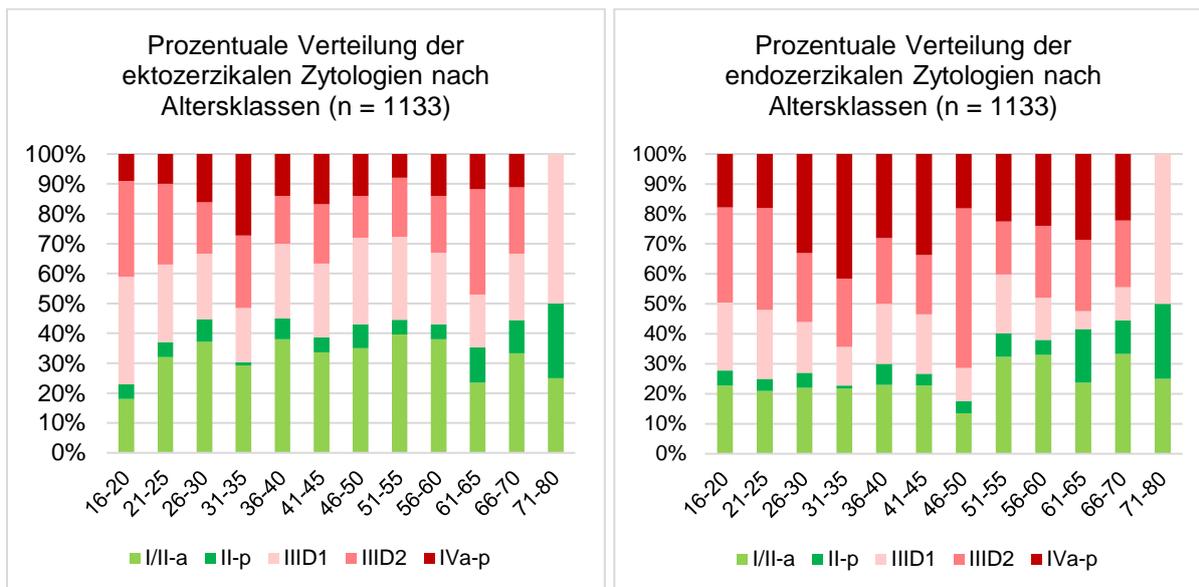


Abbildung 3b: Prozentuale Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien nach Altersklassen (n = 1133)

In der Abbildung 4 sind die Verteilungen der ekto- und endozervikalen Pap IVa-p dargestellt. Die höchste Steigerung zeigt sich in der Altersgruppe zwischen 26 bis 35 Jahren.

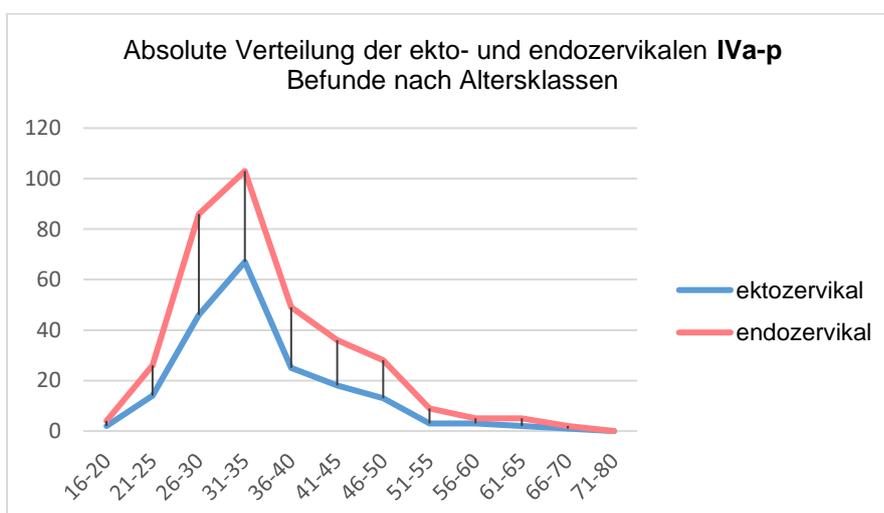


Abbildung 4: Absolute Verteilung der ekto- und endozervikalen IVa-p Befunde nach Altersklassen

Ausgehend von der absoluten Verteilung der ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde Pap IVa-p lässt sich zeigen, dass die Anzahl der endozervikalen Befunde für aller Altersklassen größer als die Anzahl der ektozervikalen Befunde ist. Es zeigt sich, dass das punktum maximum der ekto- beziehungsweise der endozervikalen Befunde der Altersklassen 31 bis 35 Jahre liegt. Für alle anderen Altersgruppen gilt: der endozervikale Befund ist immer größer als der ektozervikale.

Die schwergradigen Dysplasien sind häufiger endozervikal als ektozervikal, und zwar für alle Altersklassen.

In der Tabelle 7 sind prozentual die relativen Steigerungsraten in den Altersgruppen ausgerechnet. Die ersten zwei Altersklassen sind zusammengeführt, da in der aller ersten Altersgruppe die Anzahl der Befunde sehr gering ist. Aus demselben Grund sind auch die Gruppen über 51 Jahre zusammengeführt.

Tabelle 7: Altersabhängige Verteilung der ekto- und endozervikalen Pap IVa-p Befunde (Absolutwerte) mit Angabe der relativen Steigerungsrate in Prozent

Altersklassen	Ektozervikal IVa-p	Endozervikal IVa-p	Relative Steigerungsrate der endozervikalen Pap IVa-p in %
16-25	16	30	88
26-30	46	86	87
31-35	67	103	54
36-40	25	49	96
41-45	18	36	100
46-50	13	28	115
51-80	9	21	133

Interpretation der Tabelle:

Erstens: In allen Altersklassen ist der endozervikale zytologische Befund immer größer als der ektozervikale.

Zweitens: Die höchste Anzahl endozervikaler Befunde findet sich in der Gruppe der 31–35-jährigen und zweit höchste in der Gruppe der 26–30-jährige. Es ist davon auszugehen, dass die Ursache dieser Befunde mit den größten sexuellen Aktivitäten zu vereinbaren ist.

Drittens: Betrachtet man die Altersklassen 36-40-jährigen, 41-45 -jährigen, 46-50- jährigen, 51-80- jährigen fällt auf, dass die relative Steigerungsrate des endozervikalen Befalls in Prozent von 96 nach 100, nach 115, bis zu 133% zunimmt. Vermutliche Ursache ist die Wanderung der Metaplasiezone von ektozervikal nach endozervikal.

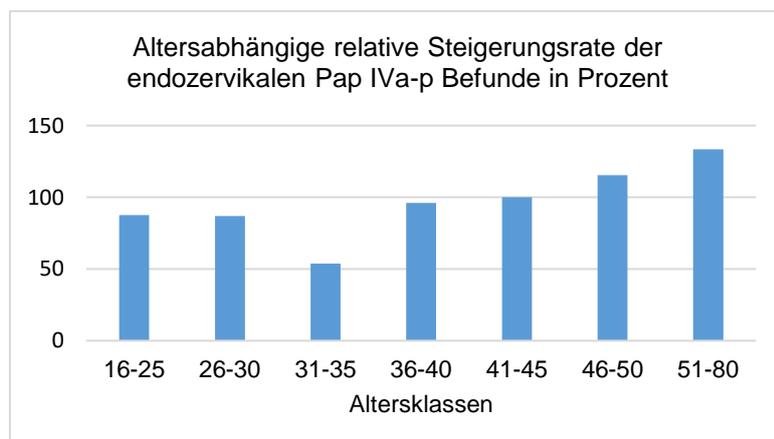


Abbildung 5: Altersabhängige relative Steigerungsrate der endozervikalen Pap IVa-p Befunde in Prozent

Altersabhängig nimmt die relative Steigerungsrate der endozervikalen Pap IVa-p- Befunde zu. Die Abbildung 5 zeigt einen fast linearen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl

der endozervikalen Pap IVa-p-Befunde. Die Zunahme der endozervikalen Steigerungsrate in höheren Altersklassen unterstreicht die Sinnhaftigkeit der getrennten ekto- und endozervikalen Abstrichentnahme.

Giannella et al. berichteten im Jahre 2015, dass die Population der Altersklasse ab 50. Lebensjahr speziell zu betrachten sei. Ab dieser Altersklasse wurden vermutlich aufgrund der physiologischen zervikalen Altersveränderungen wie Transformationszone 3 häufig hochgradige endozervikal gelegene Dysplasien beobachtet [33].

3.8.5. Verteilung ALLER Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien der Klassen I, II, III

Wie bereits erwähnt umfasste die Tabelle der ekto- und endozervikalen Zytologie 1133 Patientinnen. Für jede Patientin existiert ein definiert ektozervikaler und ein definierter endozervikaler zytologischer Befund. Hierbei gibt es drei verschiedene Variationen: Der ektozervikale Befund ist größer als der endozervikale, beide Befunde sind gleich oder der endozervikale Befund ist größer als der ektozervikale.

Wir haben das Verhältnis der ekto- zu endozervikalen Zytologie als „Befundkategorie“ bezeichnet.

Nachfolgend werden die Befundkategorien I,II und III definiert:

Befundkategorie I: Die ektozervikale Zytologie ist höhergradiger als die endozervikale: „EKTO > ENDO“.

Befundkategorie II: Die Zytologien sind aus beiden Bereichen gleich: „EKTO = ENDO“.

Befundkategorie III: Die endozervikale Zytologie ist höhergradiger als die ektozervikale: „ENDO > EKTO“.

Über alle Altersgruppen hinweg überwiegen die Befunde der Befundkategorie II. Die absoluten Werte sind in der Tabelle 8 sowie graphisch in der Abbildung 6 dargestellt. Von 1133 Befunde gehören 212 Befunde der Gruppe der unauffälligen Zytologien Pap I/II-a.

Tabelle 8: Verteilung aller Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 1133)

Altersklassen	EKTO>ENDO	ENDO=EKTO	ENDO>EKTO
16-20	2	15	5
21-25	9	88	44
26-30	15	156	93
31-35	15	154	76
36-40	11	98	64
41-45	6	65	35
46-50	4	51	36
51-55	4	22	14
56-60	4	9	8
61-65	2	11	4
66-70	1	6	2
71-80	0	4	0
Gesamt	73	680	380

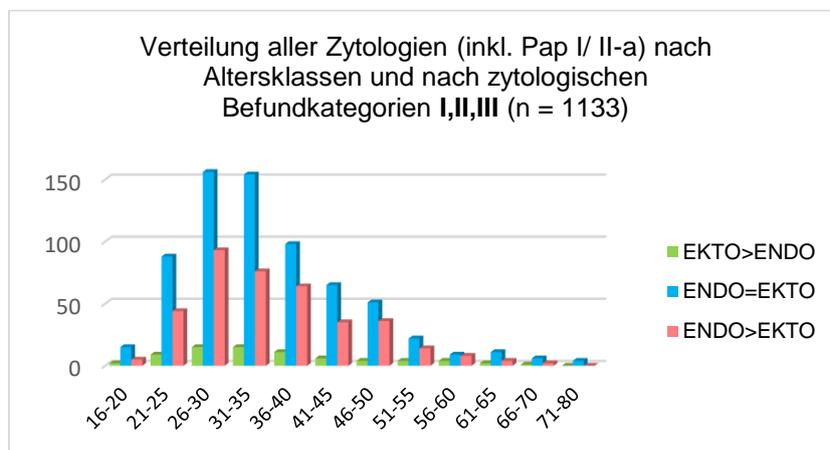


Abbildung 6: Verteilung aller Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 1133)

3.8.6. Verteilung der Atypien/Dysplasien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III

Um die Problematik mit den unerwartet vielen Pap I/II-a Befunde innerhalb der Dysplasie-Einheit zu umgehen, werden im nächsten Schritt alle zytologisch unauffälligen Ergebnisse, die keine Dysplasie darstellen (Pap I/II-a, N = 212) entfernt. In der Tabelle 9 sowie in der Abbildung 7 ist zu sehen, dass nach Abzug der unauffälligen zytologischen Befunde die Zahl der Fälle zwischen der Befundkategorie II und III ähnlich ist, wobei die zytologisch gleichen Befunde leicht überwiegen. In der Altersklasse über 46 Jahre überwiegen die endozervikalen zytologischen Befunde.

Tabelle 9: Verteilung der Atypien/ Dysplasien in den Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I,II,III (n = 921)

Altersklassen	EKTO>ENDO	ENDO=EKTO	ENDO>EKTO
16-20	2	12	5
21-25	9	65	44
26-30	15	106	93
31-35	15	108	76
36-40	11	66	64
41-45	6	45	35
46-50	4	33	36
51-55	4	13	14
56-60	4	4	8
61-65	2	8	4
66-70	1	4	2
71-80	0	3	0
Gesamt	73	468	380

Die Abbildung 7 demonstriert die Häufigkeit der Atypien/Dysplasien nach den zytologischen Befundkategorien und nach Altersklassen. Auffallend sind starke Anstiege der Fallzahlen ab der Gruppe der 21-25-jährige bis zur Gruppe der 31-35-jährige mit langsam abflachender Kurve.

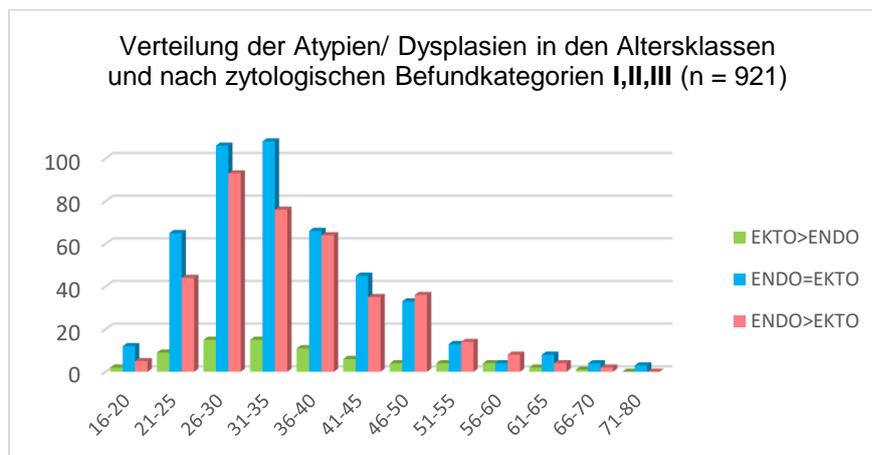


Abbildung 7: Verteilung der Dysplasien in den Altersklassen und nach den zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 921)

3.9 Ekto- und endozervikale Verteilung ALLER plattenepithelialer Zytologien, die Beziehungen der ekto- zu endozervikalen Zytologien und Neudefinition des sog. „Ektozervikalen Shifts“ beziehungsweise des „Endozervikalen Shifts“

In der Tabelle 10 ist die Gesamtzahl der ektozervikalen zytologischen Befunde (n=388) größer als die Gesamtzahl der endozervikalen zytologischen Befunde (n=258). Die Atypien (Pap II-p) sind endo- und ektozervikal gleich. Die leichtgradigen ektozervikalen Dysplasien (PAP IIID1) (n=268) sind ektozervikal größer als endozervikal (n=202).

Im Gegensatz hierzu sind bei den mäßig- und schwergradigen Dysplasien (Pap IIID2 und IVa-p) die endozervikalen Befunde (n=622) häufiger als die ektozervikalen (n=428)

Tabelle 10: Ekto- und endozervikale Verteilung ALLER plattenepithelialer zytologischer Befunde (n=1133) sog. Ekto- und endozervikaler Shift

Ektozervikaler Befund	Gesamtzahl	%	Endozervikaler Befund	Gesamtzahl	%	Relative Steigerungsrate in Prozent
I/ II-a	388	34	I/ II-a	258	23	-34
II-p	49	4	II-p	51	5	4
IIID1	268	24	IIID1	202	18	-25
IIID2	234	21	IIID2	269	24	15
IVa-p	194	17	IVa-p	353	31	82

Die Abbildung 8 verdeutlicht graphisch die absteigende Tendenz in der ektozervikalen Gruppe von Pap I/II-a bis Pap IVa-p.

Bei Atypien (Pap II-p) und bei niedriggradigen Dysplasien (Pap IIID1) überwiegt die ektozervikale Lokalisation im Vergleich zu endozervikaler Lokalisation. Dieses Phänomen wird im Folgenden als „**ektozervikaler Shift**“ bezeichnet.

Umgekehrt verhält sich die endozervikale Gruppe.

Bei mäßiggradigen (Pap IIID2) und bei schwergradigen Dysplasien (Pap IVa-p) überwiegt die endozervikale Lokalisation im Vergleich zu ektozervikaler Lokalisation. Dieses Phänomen wird im Folgenden als „**endozervikaler Shift**“ bezeichnet.

Ektozervikaler und endozervikaler Shift sind unmittelbare Folgen definierter Infektionen mit HP-Viren, wie es zu einem späteren Zeitpunkt demonstriert wird.

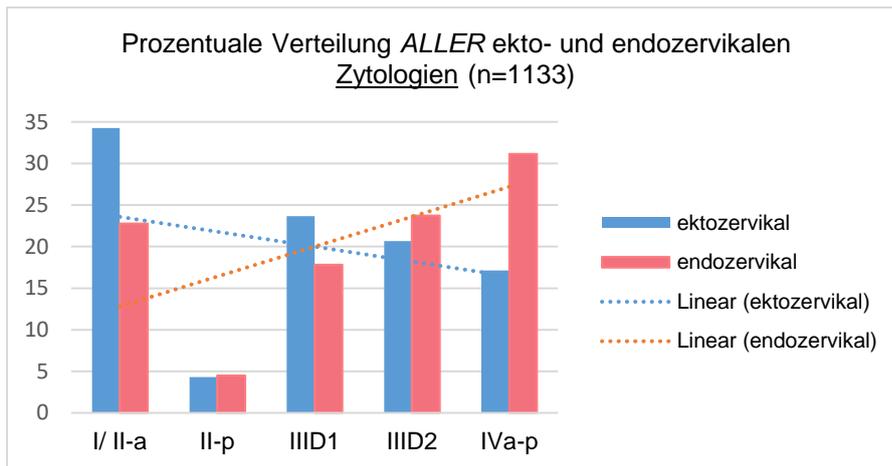


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung aller ekto- und endozervikalen Zytologien (n=1133)

In der Abbildung 9 finden die Pap I/II-a-Befunde keine Berücksichtigung. Es verbleibt eine Absolutzahl der ekto- und endozervikalen Atypien/Dysplasien von N= 921.

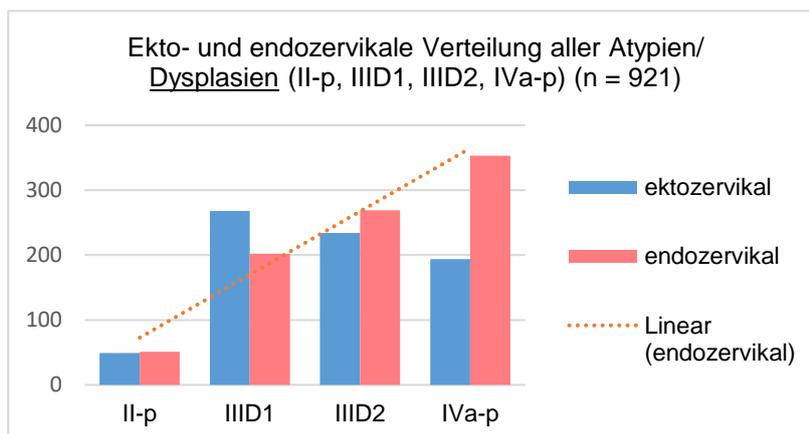


Abbildung 9: Ekto- und endozervikale Verteilung aller Atypien/ Dysplasien (II-p, IIID1, IIID2, IVa-p), (n = 921)

3.10 Verteilung ALLER plattenepithelialer zytologischer Befunde nach den Befundkategorien I,II,III

In der Tabelle 11 werden die Gesamtzahlen und die Prozentsätze für das Gesamtkollektiv in den drei vordefinierten zytologischen Befundkategorien dargestellt.

Die Befundkategorie I (EKTO > ENDO) stellt mit 73 Fällen **nur** 7% aller Befunde dar.

Die Befundkategorie II (EKTO = ENDO) repräsentiert 60% aller Befunde. Dies entspricht 680 Fällen.

Die Befundkategorie III (ENDO > EKTO) repräsentiert 33% aller Befunde. Dies entspricht 380 Fällen.

Tabelle 11: Ekto- und endozervikale Verteilung ALLER Zytologien nach Befundkategorien (n=1133)

Befundkategorie	Gesamtzahl	%
I: EKTO > ENDO	73	7
II: EKTO = ENDO	680	60
III: ENDO > EKTO	380	33

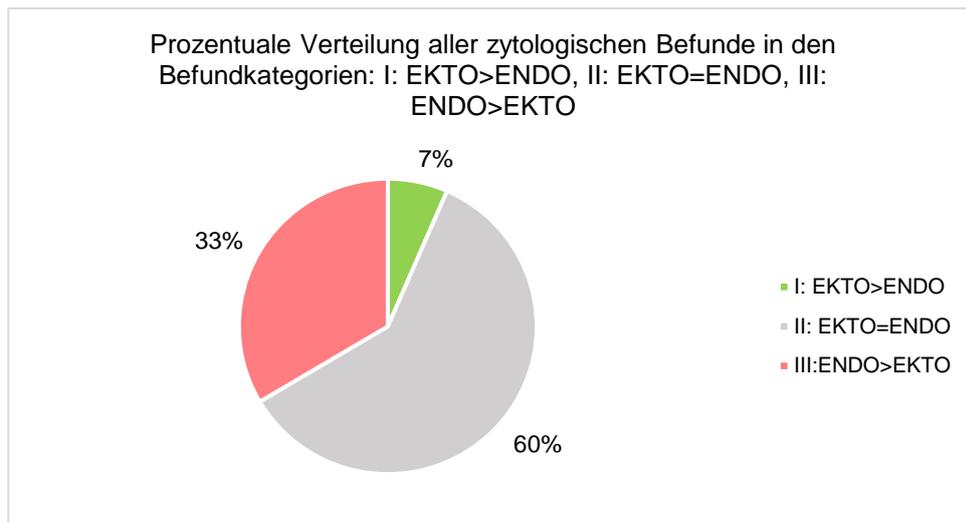


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung aller zytologischen Befunde in den Befundkategorien: I: EKTO > ENDO, II: EKTO = ENDO, III: ENDO > EKTO

Aufgrund der überproportional vielen unauffälligen Pap I/II-a- Befunde (N=212) stellt sich die Frage nach der zytologischen Verteilung ohne unauffällige zytologische Befunde. Wie aus der Tabelle 12 und Abbildung 11 hervorgeht, ist die Anzahl der Befundkategorie II EKTO=ENDO 468 Fälle entsprechend 51%. Die Befundkategorie I EKTO>ENDO ist mit 8% klein und die Befundkategorie III ENDO>EKTO ist mit 41% relativ groß.

Tabelle 12: Ekto- und endozervikale Verteilung der Atypien/ Dysplasien (II-p, IIID1, IIID2, IVa-p) nach Befundkategorien (n = 921)

Befundkategorie	Gesamtzahl	%
I: EKTO > ENDO	73	8
II: EKTO = ENDO	468	51
III: ENDO > EKTO	380	41

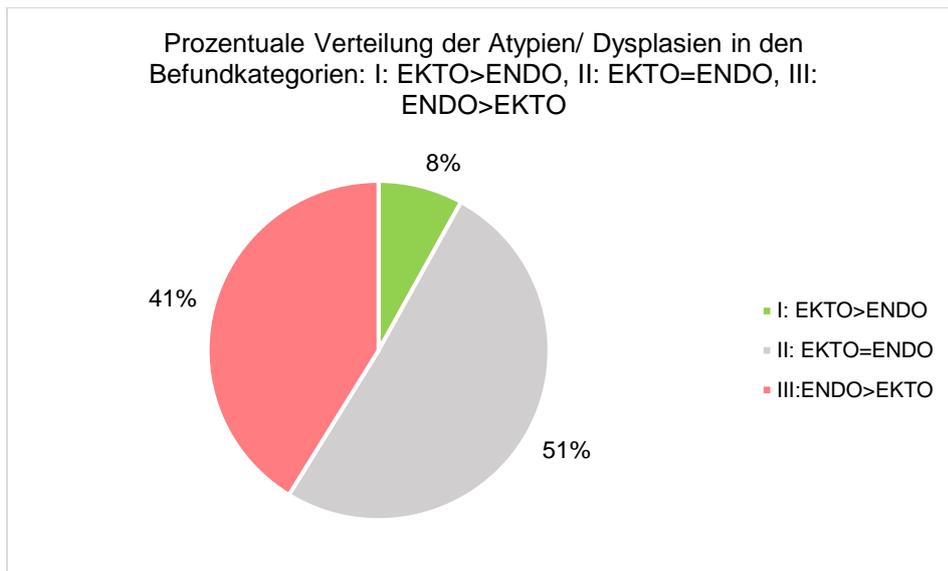


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Dysplasien in den Befundkategorien: I: EKTO > ENDO, II: EKTO = ENDO, III: ENDO > EKTO

3.10.1. Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO

Die Tabelle 13 zeigt die Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologie in der Befundkategorie I. Ektozervikal dominieren die Pap IIID1 -Befunde mit 30 Fällen entsprechend 41%. Im Gegensatz hierzu befinden sich endozervikal 46 Pap I/II-a-Befunde entsprechend 62%.

Tabelle 13: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO > ENDO (n=73)

Ektozervikaler Befund	Gesamtzahl	%
I/II-a	0	0
II-p	5	8
IIID1	30	41
IIID2	18	24
IVa-p	20	27
Endozervikaler Befund		
I/II-a	46	62
II-p	0	0
IIID1	11	15
IIID2	17	23
IVa-p	0	0

Die Abbildung 12 stellt graphisch die Verteilung innerhalb der Befundkategorie I (n = 73) dar.

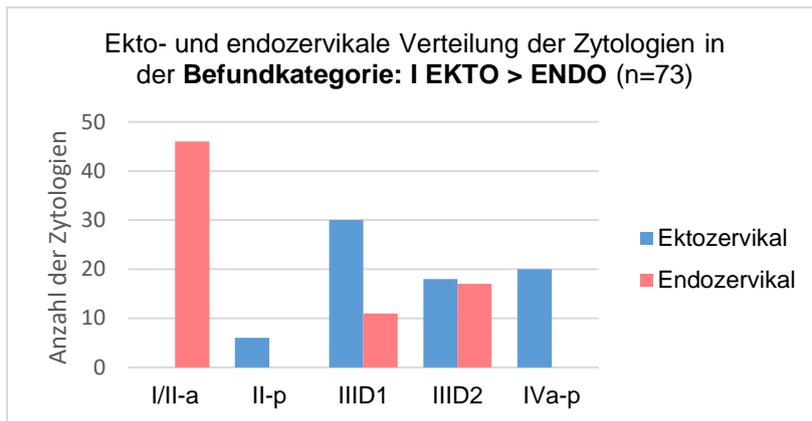


Abbildung 12: Ekto- und endozervikale Verteilung der Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO > ENDO (n=73)

3.10.2. Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO

In der Tabelle 14 zeichnet sich ein Anstieg der atypischen Befunde Pap II-p und der Dysplasien sowohl ekto- als auch endozervikal ab.

Tabelle 14: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO (n=680)

Ekto- und endozervikaler Befund	Gesamtzahl	%
I/II-a	212	31
II-p	35	5
IIID1	122	18
IIID2	137	20
IVa-p	174	26

In der Abbildung 13 stellt sich graphisch die Zunahme der Dysplasien in der Kategorie der zytologisch gleichen Befunde dar.

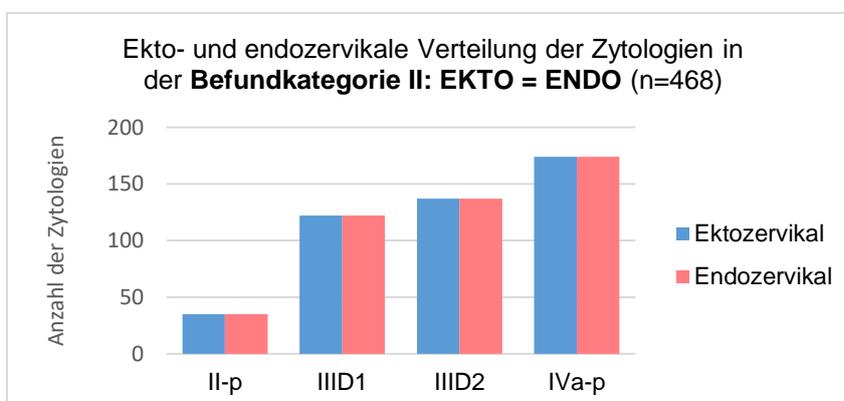


Abbildung 13: Ekto- und endozervikale Verteilung der Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO (n=468)

4.4.3 Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO

Die Verteilung der ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde innerhalb der Befundkategorie III (n = 380) zeigt ektozervikal eine Abnahme der Dysplasien. Hingegen findet sich endozervikal ein Anstieg von der unauffälligen Zytologie bis zur schwergradigen Dysplasie.

Tabelle 15: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO (n=380)

Ektozervikaler Befund	Gesamtzahl	%	Endozervikaler Befund	Gesamtzahl	%
I/II-a	176	46	I/II-a	0	0
II-p	8	2	II-p	16	4
IIID1	116	31	IIID1	69	18
IIID2	80	21	IIID2	116	31
IVa-p	0	0	IVa-p	179	47

Es gilt: Unauffällige zytologische Befunde und leichtgradige Dysplasien sind ektozervikal häufiger zu diagnostizieren als endozervikal. Reziproke Verhältnisse finden sich für die endozervikalen zytologischen Befunde.

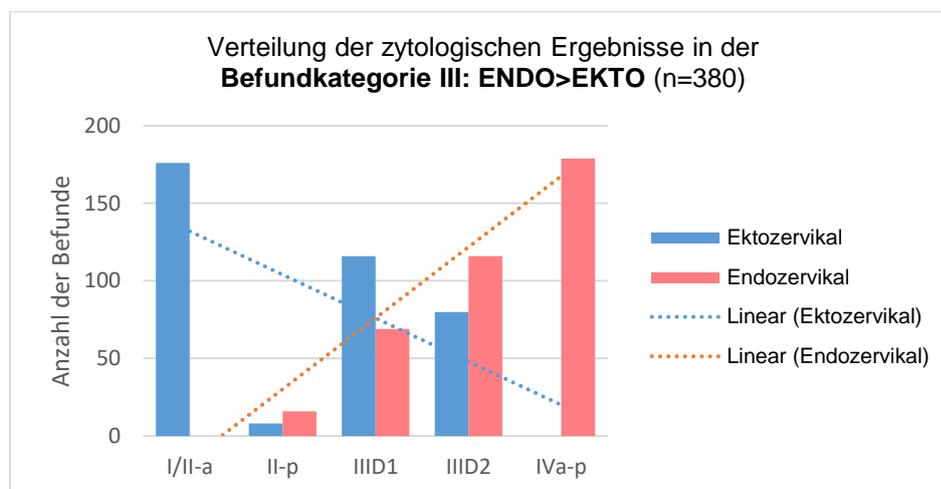


Abbildung 14: Verteilung der zytologischen Ergebnisse in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO (n=380)

4.4.4 Vergleich der Verteilung aller endozervikaler Zytologien nach den Befundkategorien

An der linearen Tendenzlinie der endozervikalen Befunde in der Befundkategorie III ist zu erkennen, dass die Steigerung von leichtgradigen zu schwergradigen Dysplasien in dieser Befundkategorie sehr ausgeprägt ist.

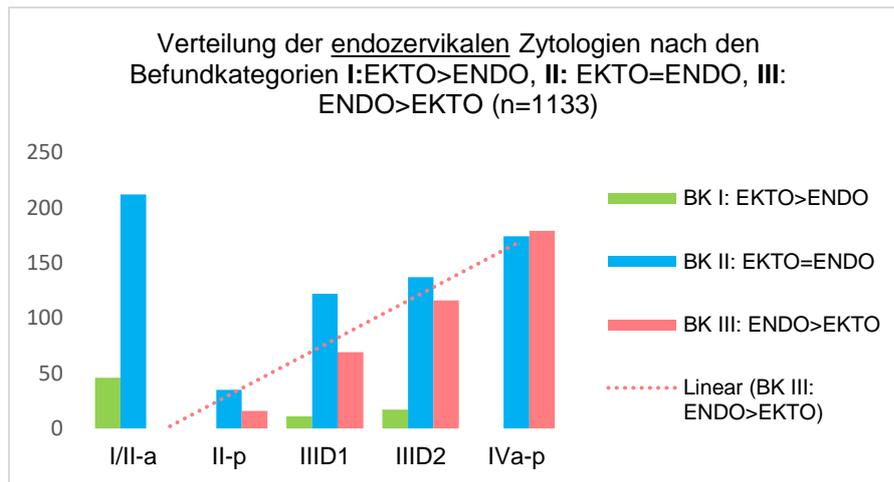


Abbildung 15: Verteilung aller endozervikaler Zytologien nach den Befundkategorien I: EKTO>ENDO, II: EKTO=ENDO, III: ENDO>EKTO (n=1133) mit linearen Trendlinien

3.11 Korrelation der ektozervikalen Befunde I/II-a, II-p, IIID1, IIID2, IVa-p zur endozervikalen Zytologie

Nun können die zytologischen Befunde aus zwei Blickwinkel betrachtet werden. Zuerst erfolgt die ektozervikale Perspektive.

Kommt die Patientin in der gynäkologischen Sprechstunde erfolgt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung eine zytologische Abstrichentnahme, ggf. eine Kolposkopie. Bei diesem Verfahren ergibt sich eine gute Kontrolle der Ektozervix. Die klinische Blickrichtung geht von außen nach innen. Es stellt sich die Frage welcher Einfluss der kolposkopische Befund bzw. zytologischer ektozervikaler Befund auf die endozervikale Zytologie hat.

Hier wird ein definierter ektozervikaler zytologischer Befund vorgegeben und die abhängigen endozervikalen Zytologien subsummiert. Dieses Vorgehen betrifft folgende ektozervikale zytologische Befunde: Pap I/II-a, II-p, IIID1, IIID2 und IVa-p.

Ektozervikaler Pap I/II-a:

Die Tabelle 16 umfasst 388 Patientinnen mit Pap I/II-a ektozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, finden sich in 212 Fälle entsprechend 55% ein endozervikaler Pap I/II-a-Befund. Es ist auffallend, dass sich bei unauffälligem ektozervikalem Befund in 160 Fällen entsprechend 31% eine Dysplasie endozervikal befindet, hiervon in 55 Fällen entsprechend 14% ein Pap IVa-p. Würde sich die zytologische Abstrichentnahme allein auf dem Bereich der Ektozervix beschränken, würden 31% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht entdeckt.

Tabelle 16: Korrelation des ektozervikalen Befundes I/II-a zur endozervikalen Zytologie (n=388)

Endozervikale Zytologie	Pap I/ II-a ektozervikal n = 388				
	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Zytologien in der jeweiligen Kategorie	212	16	62	43	55
Prozent	55	4	16	11	14

Der hohe Anteil an gleichen zytologischen Befunden ist im direkten Vergleich mit den anderen endozervikalen Zytologien deutlich zu erkennen.

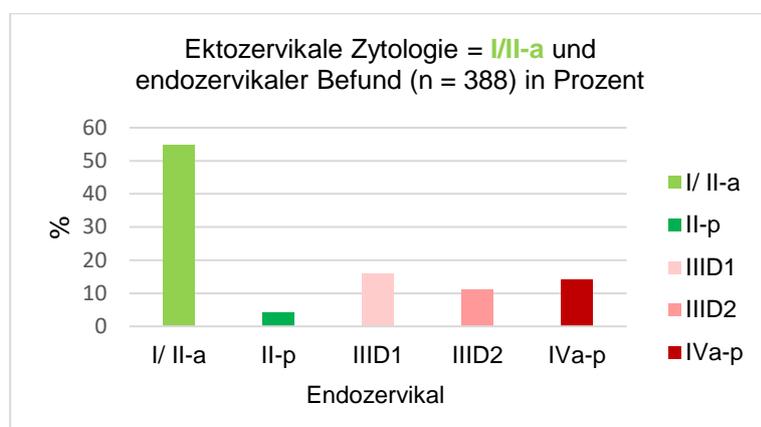


Abbildung 16: Ektozervikale Zytologie = I/II-a und endozervikaler Befund in Prozent

Ektozervikaler Pap II-p:

In der Tabelle 17 werden die Kombinationen der ektozervikal gelegenen Pap II-p dargestellt. Die Tabelle 17 umfasst 49 mit Pap II-p ektozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, finden sich in 35 Fällen entsprechend 72% ein endozervikaler Pap II-p-Befund. Es ist auffallend, dass sich bei atypischem ektozervikalem Befund in 8 Fällen entsprechend 16% eine Dysplasie endozervikal befindet. Würde sich die zytologische Abstrichentnahme allein auf dem Bereich der Ektozervix beschränken, würden 16% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht entdeckt.

Tabelle 17: Korrelation der ektozervikalen Befunde II-p zur endozervikalen Zytologie (n=49)

Endozervikale Zytologie	Pap II-p ektozervikal n = 49				
	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Gesamtzahl der Zytologien in der jeweiligen Kategorie	6	35	7	0	1
Prozent	12	72	14	0	2

Der hohe Anteil an gleichen zytologischen Befunden ist im direkten Vergleich mit den anderen endozervikalen Zytologien deutlich zu erkennen. Hier ist die kleine Fallzahl zu beachten.

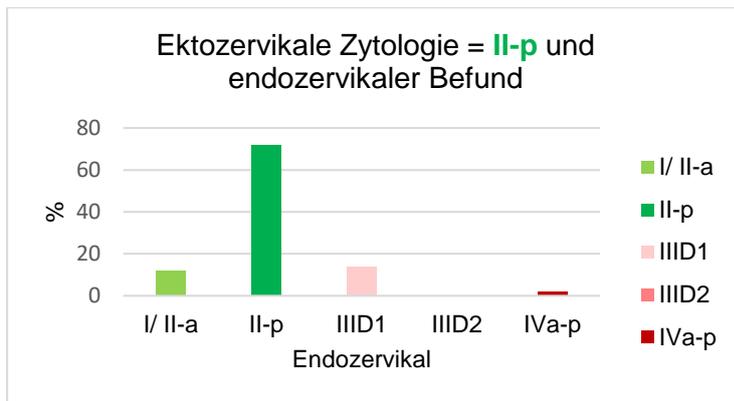


Abbildung 17: Ektozervikale Zytologie = II-p und endozervikaler Befund in Prozent

Ektozervikaler Pap IIID1:

In der Tabelle 18 werden die Kombinationen der ektozervikal gelegenen Pap IIID1 dargestellt. Die Tabelle 18 umfasst 268 mit Pap IIID1 ektozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, finden sich in 122 Fälle entsprechend 46% ein endozervikaler Pap IIID1-Befund. Nur in 29 Fällen entsprechend 11 % findet sich ein unauffälliger zytologischer Befund endozervikal. Es ist auffallend, dass sich bei unauffälligem ektozervikalem Befund in 117 Fällen entsprechend 43% eine Dysplasie endozervikal befindet. Hiervon in 43 Fällen entsprechend 16% ein Pap IVa-p. Würde sich die zytologische Abstrichentnahme allein auf dem Bereich der Ektozervix beschränken, würden 43% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht entdeckt.

Tabelle 18: Korrelation der ektozervikalen Befunde IIID1 zur endozervikalen Zytologie (n=268)

Endozervikale Zytologie	Pap IIID1 ektozervikal n = 268				
	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Gesamtzahl der Zytologien in der jeweiligen Kategorie	29	0	122	74	43
Prozent	11	0	46	27	16

In der Abbildung 18 sind die Daten aus der Tabelle 18 graphisch als Säulendiagramm dargestellt. Der hohe Anteil an gleichen zytologischen Befunden ist im direkten Vergleich mit den anderen endozervikalen Zytologien deutlich zu erkennen.

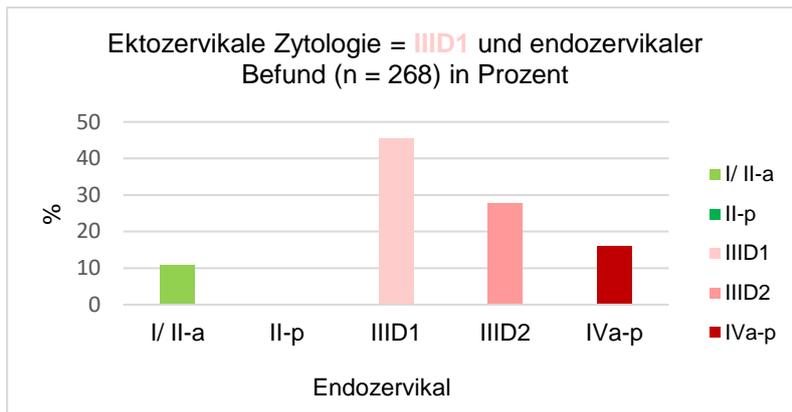


Abbildung 18: Ektozervikale Zytologie = IIID1 und endozervikaler Befund in Prozent

Ektozervikaler Pap IIID2:

In der Tabelle 19 werden die Kombinationen der ektozervikal gelegenen Pap IIID2 (n=23) dargestellt.

Von 234 Patientinnen haben nur 18 Patientinnen Befund Pap I/IIa oder Pap IIID1. Prozentual entspricht dies nur 8 %. Hingegen finden sich in 92% Pap IIID2 bzw. Pap IVa-p endozervikal. Fokussiert man sich auf den zytologischen Befund „Pap IVa-p endozervikal“ umfasst diese Gruppe etwa ein Drittel aller Fälle (34%).

Würde sich die zytologische Abstrichentnahme allein auf den Bereich der Ektozervix beschränken, würden 34% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht entdeckt.

Tabelle 19: Korrelation der ektozervikalen Befunde IIID2 zur endozervikalen Zytologie (n=234)

Endozervikale Zytologie	Pap IIID2 ektozervikal n = 234				
	I/II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Gesamtzahl der Zytologien in der jeweiligen Kategorie	8	0	10	136	80
Prozent	4	0	4	58	34

Die Abbildung 19 zeigt graphisch die Verteilung der Kombinationen der ektozervikalen Befunde IIID2 zur endozervikalen Zytologie. Im direkten Vergleich wird veranschaulicht, dass die ektozervikalen Pap IIID2, die als eine mäßiggradige Dysplasie definiert sind, vor allem Kombinationen mit sich selbst und mit der schwergradige Dysplasie (Pap IVa-p) einhergehen.

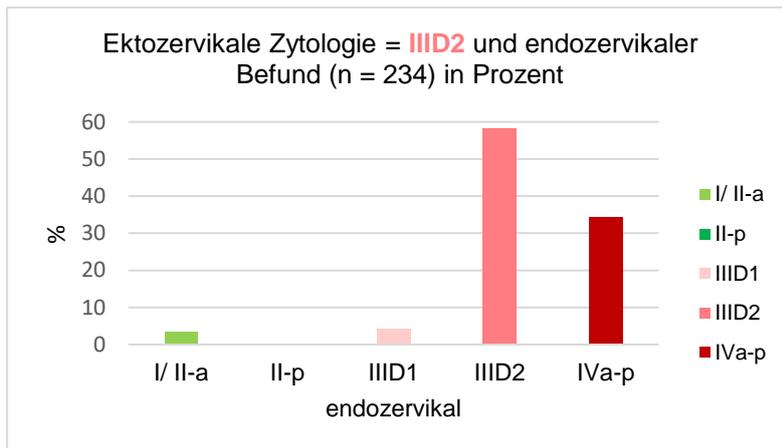


Abbildung 19: Ektozervikale Zytologie = IIIID2 und endozervikaler Befund in Prozent

Ektozervikaler Pap IVa-p:

In der Gruppe der ektozervikalen Pap IVa-p befinden sich insgesamt 194 Fälle. Erstaunlicherweise werden 90 % davon mit sich selbst kombiniert. Daraus folgt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ekto- und endozervikal Pap IVa-p vorliegt, bei 90 % liegt. Nur in 20 Fällen entsprechend 10 % verteilt sich auf die restlichen Pap-Befunde. Mit endozervikal Pap I/II-a sind nur 2 % (n = 3) kombiniert. Eine ektozervikale schwergradige Dysplasie ist in einem Fall mit einer leichtgradigen und in 16 Fällen entsprechend 8 % mit einer mäßiggradigen Dysplasie assoziiert.

Tabelle 20: Korrelation der ektozervikalen Befunde IVa-p zur endozervikalen Zytologie (n=194)

Endozervikale Zytologie	Pap IVa-p ektozervikal n = 194				
	I/II-a	II-p	IIIID1	IIIID2	IVa-p
Gesamtzahl der Zytologien in der jeweiligen Kategorie	3	0	1	16	174
Prozent	2	0	0	8	90

Wenn ektozervikal Pap IVa-p diagnostiziert wird, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass endozervikal auch Pap IVa-p bei 90 % vorliegt. Die schweren Dysplasien sind fast ausschließlich mit sich selbst kombiniert.

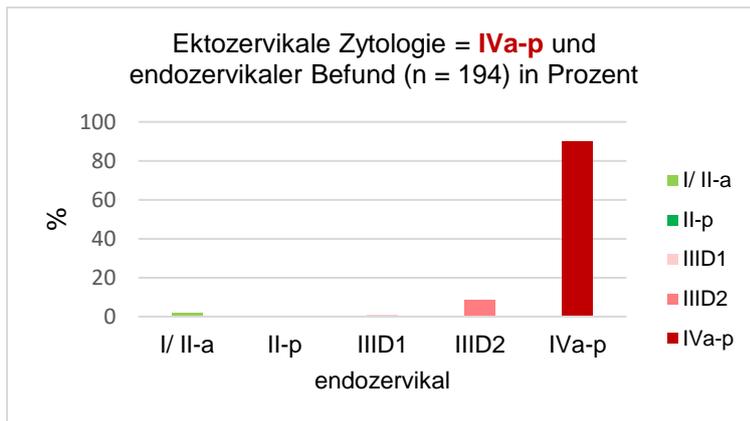


Abbildung 20: Ektozervikale Zytologie = IVa-p und endozervikaler Befund in Prozent

Je höher die ektozervikale Dysplasie ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass diese eine Kombination mit höhergradigen endozervikalen Dysplasien einhergeht.

Bei Pap I/II-a würde man 31% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht erfassen, wenn man nur ektozervikalen zytologischen Abstrich durchführen würde. Bei Pap IIID1 würden 43% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht entdeckt bleiben. Bei Pap IIID2 würden 34% der dysplastischen endozervikalen Befunde nicht erfasst.

3.12 Korrelation der endozervikalen Befunde I/II-a, II-p, IIID1, IIID2, IVa-p zur ektozervikalen Zytologie

Als nächstes folgt die Betrachtung aus endozervikaler Sicht, d.h. von innen nach außen.

Endozervikaler Pap I/II-a:

Die Tabelle 21 umfasst 258 Patientinnen mit Pap I/II-a endozervikal.

Im Gegensatz zu der Verteilung des ektozervikalen Pap I/II-a-Befundes stellt sich bei der Verteilung des endozervikalen Pap I/II-a eine noch höhere Wahrscheinlichkeit und somit auch die Sicherheit dar, dass bei der Diagnose eines unauffälligen Befundes innen, der äußere Befund bis zu 82% auch unauffällig sein wird.

Tabelle 21: Korrelation der endozervikalen Befunde I/II-a zur ektozervikalen Zytologie (n=258)

	Pap I/II-a endozervikal n = 258				
Ektozervikale Zytologie	I/II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Dysplasien in der jeweiligen Kategorie	212	6	29	8	3
Prozent	82	2	11	3	1

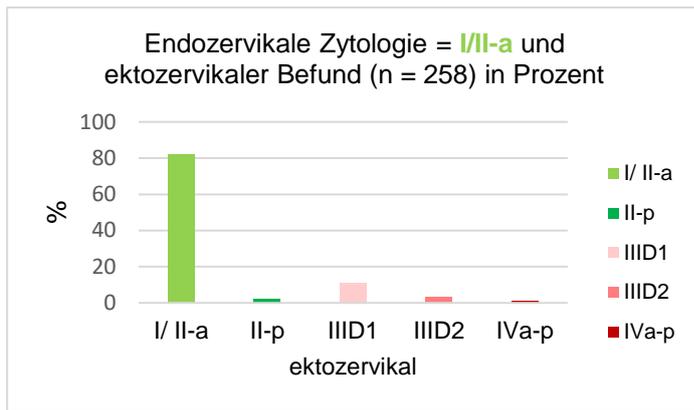


Abbildung 21: Endozervikale Zytologie = I/II-a und ektozervikaler Befund (n = 258) in Prozent

Endozervikaler Pap II-p:

Bei der endozervikalen Pap II-p Zytologie zeigt sich ähnliches Bild wie bei den Kombinationen der ektozervikalen Pap II-p. Der Pap II-p ist vor allem zu 69 % mit sich selbst kombiniert. 16 von 51 Fälle (31 %) sind mit einem ektozervikalen Pap I/II-a assoziiert.

Tabelle 22: Korrelation der endozervikalen Befunde II-p zur ektozervikalen Zytologie (n=51)

	Pap II-p endozervikal n = 51				
Ektozervikale Zytologie	I/II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Dysplasien in der jeweiligen Kategorie	16	35	0	0	0
Prozent	31	69	0	0	0

Der hohe Anteil an gleichen zytologischen Befunden ist im direkten Vergleich mit den anderen endozervikalen Zytologien deutlich zu erkennen. Hier ist die kleine Fallzahl zu beachten.

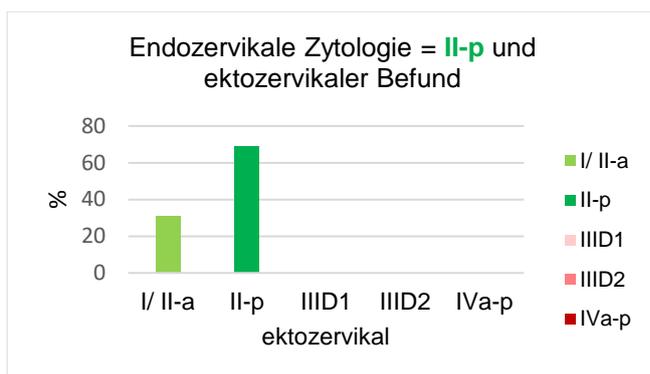


Abbildung 22: Endozervikale Zytologie = II-p und ektozervikaler Befund (n = 51) in Prozent

Endozervikaler Pap IIID1:

In der Tabelle 23 werden die Kombinationen der endozervikal gelegenen Pap IIID1 dargestellt. Die Tabelle 23 umfasst 201 Fälle mit Pap IIID2 endozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, dass die meisten Fällen (n=122) sind mit sich selbst assoziiert, d.h. wenn eine leichtgradige Dysplasie innen diagnostiziert wird, besteht zu 61 % Wahrscheinlichkeit, dass der

ektozervikale Befund auch Pap IIID1 vorliegen könnte. Die restlichen 6% sind mit Pap IIID2 und mit Pap IVa-p kombiniert. Es fällt auf, dass ein Drittel der Pap IIID1-Befunde Kombinationen mit dem unauffälligen Pap I/II-a einhergehen.

Tabelle 23: Korrelation der endozervikalen Befunde IIID1 zur ektozervikalen Zytologie (n=201)

	Pap IIID1 endozervikal n = 201				
Ektozervikale Zytologie	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Dysplasien in der jeweiligen Kategorie	61	7	122	10	1
Prozent	30	3	61	5	0,5

Im Gegensatz zu der Verteilung der ektozervikalen Pap IIID1 zeigt die Verteilung der endozervikalen Pap IIID1 ein anders Muster. Hier sind vor allem die Kombinationen mit unauffälligen und gleichen Zytologien vertreten.

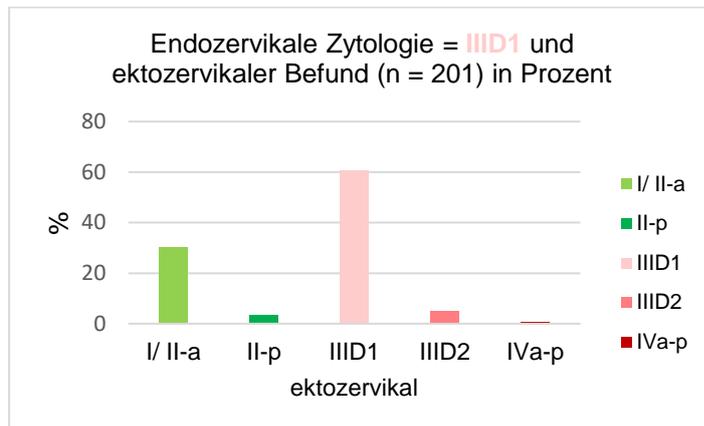


Abbildung 23: Endozervikale Zytologie = IIID1 und ektozervikaler Befund (n = 201)

Endozervikaler Pap IIID2:

In der Tabelle 24 werden die Kombinationen der endozervikal gelegenen Pap IIID2 dargestellt. Die Tabelle 24 umfasst 269 Fälle mit Pap IIID2 endozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, 43 Fälle (16 %) sind mit Pap I/II-a kombiniert. In diesem Fall bestehen keine Kombinationen mit Pap II-p. Fast ein Drittel der Fälle (n = 74) sind mit leichter Dysplasie vergesellschaftet. Die meisten Fällen (n = 136) sind mit sich selbst assoziiert, d.h. wenn eine mäßiggradige Dysplasie innen diagnostiziert wird, besteht zu 58 % Wahrscheinlichkeit, dass der ektozervikale Befund auch Pap IIID2 vorliegen könnte. Nur 6 % (n = 16) der endozervikalen Pap IIID2 sind ektozervikal mit einer schwergradigen Dysplasie assoziiert.

Der endozervikale Pap IIID2-Befund kombiniert sich häufig mit unauffälligen zytologischen und leichtgradige dysplastischen Befunden.

Tabelle 24: Korrelation der endozervikalen Befunde IIID2 zur ektozervikalen Zytologie (n=269)

	Pap IIID2 endozervikal n = 269				
Ektozervikale Zytologie	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Dysplasien in der jeweiligen Kategorie	43	0	74	136	16
Prozent	16	0	27	51	6

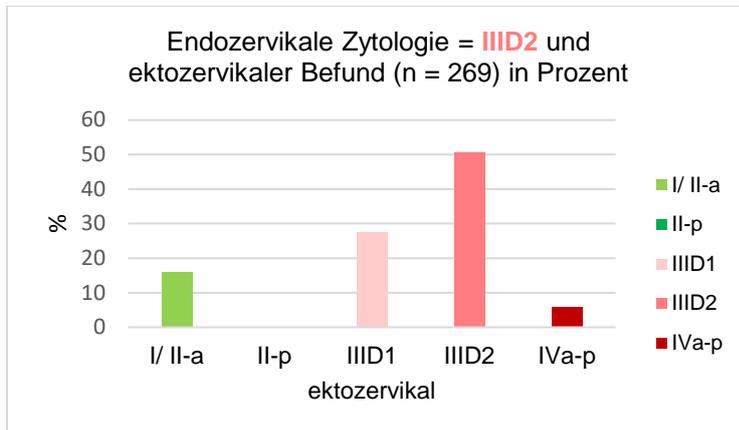


Abbildung 24: Endozervikale Zytologie = IIID2 und ektozervikaler Befund (n = 269) in Prozent

Endozervikaler Pap IVa-p:

In der Tabelle 25 werden die Kombinationen der endozervikal gelegenen Pap IVa-p dargestellt.

Die Tabelle 25 umfasst 353 Fälle mit Pap IVa-p endozervikal. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, dass 80 Befunde oder 23 % haben als Kombinationspartner Pap IIID2. 49% der Befunde sind ekto- und endozervikal gleich. Es ist auffallend, dass 28 % der endozervikalen Pap IVa-p mit einem unauffälligen zytologischen oder leichtgradigen dysplastischen Befund ektozervikal kombiniert sind.

Tabelle 25: Korrelation der endozervikalen Befunde IVa-p zur ektozervikalen Zytologie (n=353)

	Pap IVa-p endozervikal n = 353				
Ektozervikale Zytologie	I/ II-a	II-p	IIID1	IIID2	IVa-p
Anzahl der Dysplasien in der jeweiligen Kategorie	55	1	43	80	174
Prozent	16	0	12	23	49

Bei 49 % der Fälle besteht die Wahrscheinlichkeit, dass außen und innen der gleiche Befund i.S. einer schwergradigen Dysplasie vorliegt. Bei den restlichen 51 % liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass bei einer außen gelegenen unauffälligen Zytologie oder leichtgradigen Dysplasie, innen eine schwere Dysplasie i.S. Pap IVa-p übersehen wird.

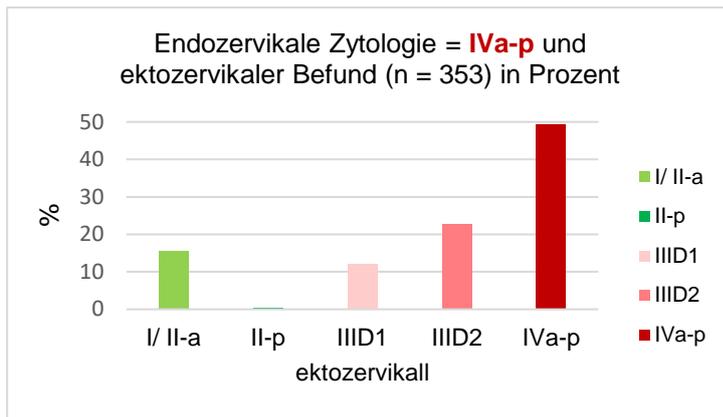


Abbildung 25: Endozervikale Zytologie = IVa-p und ektozervikaler Befund (n = 353) die Verteilung in Prozent

Die Pap-Befunde sind am meisten mit sich selbst kombiniert. Mit zunehmendem Dysplasiegrad nimmt die Anzahl der Kombination mit sich selbst ab.

Bei unauffälligen zytologischen Befunden sowie bei leichtgradigen Dysplasien überwiegt der ektozervikale Teil den endozervikalen. Dieses Verhalten wird als so genannter „ektozervikaler Shift“ neu definiert. Betrachtet man die relativen Verhältnisse des ektozervikalen Shifts der unauffälligen Befunde zu Pap IIID1, zeigt sich, dass man in der Gruppe der unauffälligen Befunde zahlenmäßig einen höheren ektozervikalen Shift hat. Die relative Steigerungsrate bei den unauffälligen Befunden liegt bei 34% und ist somit höher als die relative Steigerungsrate der Gruppe der Pap IIID1, diese beträgt 25%.

Bei den mäßiggradigen und schwergradigen Dysplasien überwiegt der endozervikale Teil den ektozervikalen. Dieses Verhalten wird als so genannter „endozervikaler Shift“ neu definiert. Betrachtet man die relativen Verhältnisse des endozervikalen Shifts der Gruppe der Pap IVa-p zur Gruppe der Pap IIID2, zeigt sich, dass man in der Gruppe der schwergradigen Dysplasien zahlenmäßig höheren endozervikalen Shift hat. Die relative Steigerungsrate der Gruppe Pap IIID2 liegt bei 15% und ist deutlich geringer im Vergleich zu der relativen Steigerungsrate der Gruppe der Pap IVa-p. Diese liegt bei 82%.

3.13 Verteilung der HPV-Befunde nach Altersklassen

Wie bereits erwähnt wurde zu allen zytologischen Befunden jeweils eine HPV-PCR durchgeführt. Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation wurde der Schwerpunkt auf die Relation der ekto- und endozervikalen Zytologie gelegt. Es ist davon auszugehen, dass diese Veränderungen HPV assoziiert sind.

Die humanen Papillomaviren sind die Ursache für die Entstehung von Dysplasien im weiblichen Genitalbereich besonders im Bereich der Zervix.

Zur Hausen und seine Arbeitsgruppe stellten die Hypothese der Entstehung des Zervixkarzinoms auf der Basis einer HPV-Infektion auf, nachdem HPV 16 und HPV 18 von dem erkrankten Gewebe nachgewiesen wurden [6]. Es wurde nachgewiesen, dass in mindestens 50 % der Biopsien von Zervixkarzinomen HPV 16-DNA isoliert werden konnte. Bei invasiven Karzinomen wurde sogar in 82 % der Fälle HPV 16 und HPV 18 nachgewiesen. Im Jahre 1982 berichtete die Arbeitsgruppe von Zur Hausen über den Nachweis von HPV 6 in Genitalwarzen, in atypischen flachen kondylomatösen Veränderungen im Bereich der Vulva, Cervix und dem Penis [28,39]. Im Jahre 2008 wurde Zur Hausen mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt [34].

Die einzelnen HPV lassen sich verschiedene HPV-Risikogruppen zu ordnen: high-risk (HR) und low-risk (LR). Zwischen beiden Extremen findet sich eine weitere Gruppe, die ein niedrigeres Risiko als HR, aber ein höheres Risiko als LR hat. Diese Gruppe wird als probably-high-risk (pHR) bezeichnet. Ferner unterscheidet man zwischen HPV-Mono- und Kombinationsbefunden. Die Monobefunde enthalten nur *einen* HPV-Genotyp. Dies kann ein HR-, LR- oder pHR-Virus sein. 583 von 1133 Patientinnen (entsprechend 52%) besitzen Monobefunde im Bereich der Zervix. Die Kombinationsbefunde umfassen 358 von 1133 Patientinnen (entsprechend 32%). Die Monobefunde sind um 20% höher als die Kombinationsbefunde. Die restlichen 210 Befunde sind HPV-negativ.

Sowohl die HR-, pHR- als auch LR-HPV können zervikale und andere Dysplasien verursachen. In dem folgenden Kapitel erfolgt die Analyse der HPV-Infektion der Zervix sowie die Beziehung der HPV-Infektion zum ekto- und endozervikalen zytologischen Befund.

Die Detektion von HPV ist ein unabdingbarer Teil des Früherkennungsscreenings. Duan und et al. berichten über die Ergebnisse, die zeigen, dass je höher die Viruslast der HR-HPV ist, desto höher das Risiko für die Entwicklung von höhergradigen Dysplasien ist [25].

3.13.1. Verteilung der HPV-Mono- und Kombinationsbefunde in Bezug zu Altersklassen

Es wird zunächst die Anzahl der humanen Papillomaviren für das Gesamtkollektiv nach Altersklassen in Fünfjahresabständen betrachtet.

Die Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von HPV-Befunden. In den Altersgruppen der Patienten ab 26 Jahren überwiegen die Monobefunde die Kombinationsbefunde deutlich. In den Altersgruppen der 16-20- und 21-25-jährigen überwiegen die Kombinationsbefunde.

In den Altersklassen über 56 Jahre kann eine Aussage über die Verteilung der HPV aufgrund niedriger Fallzahl nicht getroffen werden.

Die Aufteilung innerhalb der Gruppe der Monobefunde ist ebenso in der gleichen Tabelle mit absoluten Werten und in Prozent abgebildet. Von allen Monobefunden in den einzelnen Altersgruppen überwiegen die high-risk HP-Viren.

Tabelle 26: Prozentuale und absolute Verteilung aller HPV-Befunde (HR, pHR, LR, negative Befunde, Kombinationen) nach Altersklassen (n = 1133)

Altersklassen	HR	%	pHR	%	LR	%	Summe M-B	%	HPV-K-B	%	HPV-neg.	%	Summe
16-20	3	1	2	4	0	0	5	1	15	4	2	1	22
21-25	32	7	8	17	2	4	42	8	79	21	20	10	141
26-30	113	26	10	21	14	25	137	25	85	22	42	20	264
31-35	116	27	8	17	13	23	137	25	80	21	28	13	245
36-40	74	17	8	17	8	14	90	17	47	12	36	17	173
41-45	44	10	3	6	6	11	53	10	28	7	25	12	106
46-50	30	7	4	9	9	16	43	8	25	6	23	11	91
51-55	9	2	1	2	3	5	13	2	12	3	15	7	40
56-60	6	1	0	0	0	0	6	1	8	2	7	3	21
61-65	4	1	3	6	0	0	7	1	3	1	7	3	17
66-70	2	0	0	0	1	2	3	1	3	1	3	1	9
71-80	1	0	0	0	1	2	2	0	0	0	2	1	4
alle	434	100	47	100	57	100	538	100	385	100	210	100	1133

Die Anzahl der HR-Monobefunde beträgt 434 und überwiegt damit die Anzahl von pHR-Monobefunde mit 47 und LR-Monobefunde mit 57. Somit ergeben sich insgesamt 538 HPV-Monobefunde. Die Anzahl der HPV-Monobefunde überwiegt mit 538 die Anzahl der HPV-Kombinationsbefunde mit 385 deutlich. Auffallend ist die hohe Anzahl HPV-negativer Befunde (N=210). Die höchste Anzahl von HPV-Monobefunden zeigen sich in den Altersklassen der 26-30-jährigen und der 31-35-jährigen. Dasselbe gilt für die Kombinationsbefunde. Die HPV-negativen Befunde sind hingegen in der Altersklasse 26-30 Jahren am häufigsten. Etwa die Hälfte der HPV-negativen Befunde besitzen unauffällige ekto- und endozervikale Zytologie.

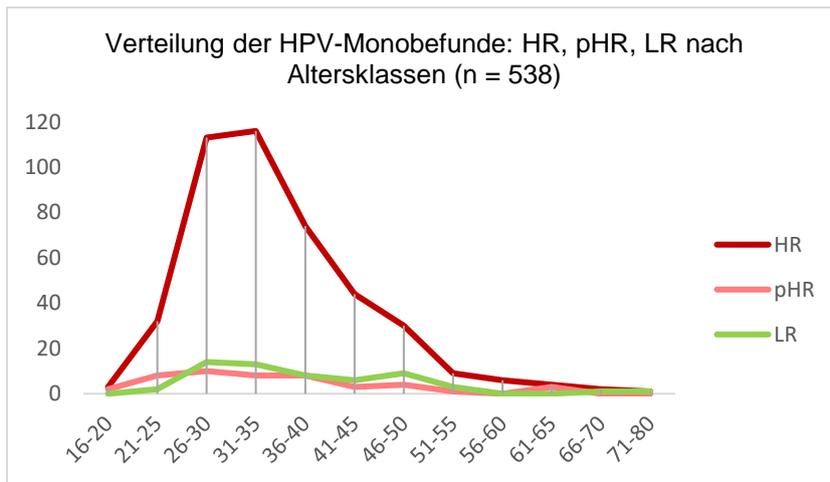


Abbildung 26: Altersbezogene Verteilung der HPV-Monobefunde: HR, LR, pHR (n = 538)

In der Abbildung 27 wird deutlich, dass die Monobefunde mehr als die Kombinationsbefunde sind. Die Monobefunde zeigen Plateau in den Altersklassen der 26-30-jährigen und der 31-35-jährigen. Wohingegen haben die Kombinationsbefunde ihren Altersgipfel in der Gruppe der 26-31-jährigen.

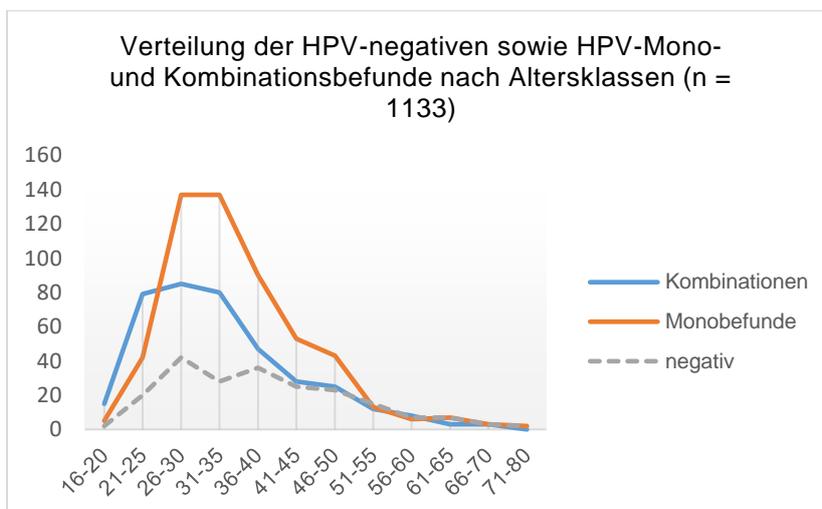


Abbildung 27: Altersbezogene Verteilung der HPV-negativen und HPV-Mono- und Kombinationsbefunde (n = 923)

3.13.2. Verteilung der HR-HPV nach Altersklassen

Aufgrund des hohen Anteiles an HR-HPV-Befunde unter den HPV-Monobefunden wird die Verteilung dieser Fälle separat nach Altersklassen behandelt. In der Tabelle 27 werden die HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe und der Nicht-Gardasil®9-Reihe aufgeführt. Die HPV 16-Monobefunde werden getrennt von den restlichen HR-HP-Viren aufgelistet. Diese Kombinationen werden ebenfalls in der unteren Tabellen nach Altersklassen aufgeführt.

In allen Altersgruppen dominieren zahlenmäßig die Monobefunde der HR-HPV der Gardasil®9-Reihe, gefolgt von den HPV 16-Monobefunden. Die HPV 16-Kombinationsbefunde folgen an dritter Stelle.

Die Nicht-Gardasil®9-HR-HPV-Monobefunde werden aufgrund der kleinen Fallzahlen an letzter Stelle aufgeführt.

Die Fallzahlen nehmen in der Gruppe der 51-jährigen signifikant ab. Grundsätzlich sind die HR-HPV im Alter im Vergleich zu den Kombinationen und den negativen Befunden weniger vertreten.

Tabelle 27: Prozentuale und absolute Verteilung von HPV 16 Mono- und Kombinationsbefunde, HPV der Gardasil®9-Reihe und HPV der Nicht-Gardasil®9-Reihe nach Altersklassen (n = 558)

Altersklassen	HPV 16-Mono	%	HPV 16 Kombinationsbefunde	%	HR-Gardasil-Monobefunde (inkl. HPV 16)	%	HR-Gardasil-Monobefunde (ohne HPV 16)	%	HR-Nicht-Gardasil-Monobefunde	%
16-20	1	0	2	2	1	0	0	0	2	3
21-25	17	7	19	15	24	6	7	6	7	12
26-30	66	27	34	27	96	26	30	24	17	29
31-35	76	31	30	24	109	29	33	26	7	12
36-40	37	15	14	11	64	17	27	22	9	15
41-45	23	9	7	6	36	10	13	10	8	14
46-50	19	8	14	11	25	7	6	5	5	8
51-55	5	2	5	4	7	2	2	2	2	3
56-60	2	1	1	1	5	1	3	2	1	2
61-65	1	0	0	0	4	1	3	2	0	0
66-70	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0
71-80	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

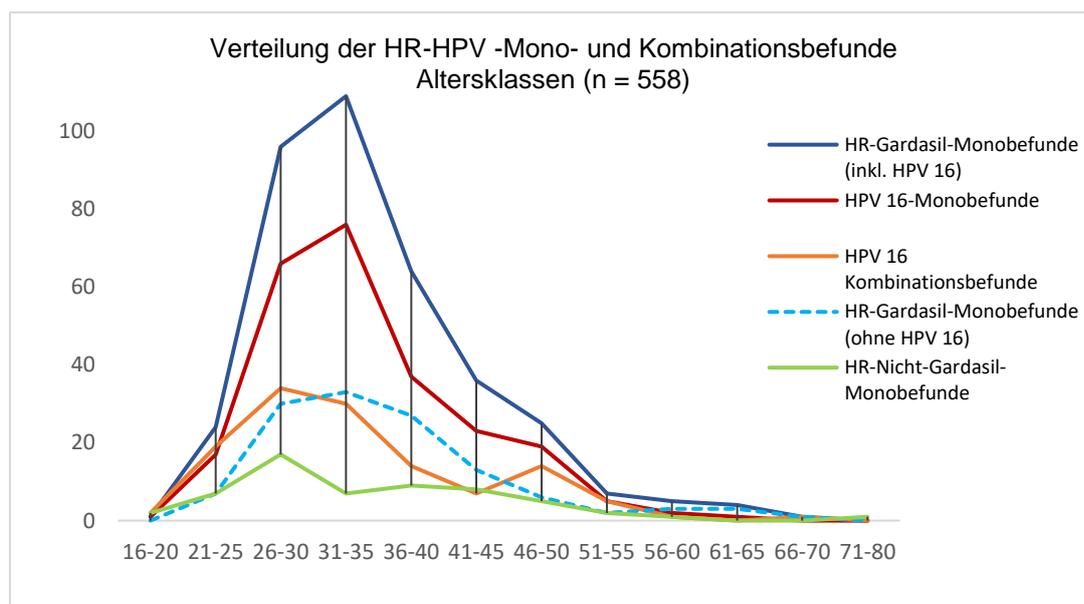


Abbildung 28: Verteilung der HR-HPV- nach Altersklassen (n = 558)

In der obigen Tabelle zeigt eine eindeutige Dominanz der HR-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe. Es zeigt sich ein Peak in der Altersklasse 31-35 Jahre.

Die HPV 16-Monobefunde sind deutlich geringer ebenfalls mit einem Maximum in der Altersgruppe 31-35 Jahre. Die Verteilungskurve der HR-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe verdankt ihren Verlauf der Verlaufskurve der HPV 16-Monobefunde.

Zahlenmäßig folgen die HPV 16-Kombinationsbefunde mit deutlichem Abstand, wobei auffallend ist, dass das Maximum bereits in der Altersgruppe der 26-30-Jährigen erreicht wird. Das gleiche Verhalten zeigen die Monobefunde der Nicht-Gardasil®9-Reihe, die zahlenmäßig am geringsten ausgebildet sind.

Die HPV 16-Monobefunde zeigen einen Maximalwert in der Gruppe der 31-35-jährigen, ebenfalls die Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 (punktierte Linie). Durch die Addition der Werte beider Kurven entsteht die mit dunkelblau gezeichneter Linie ebenfalls mit einem Maximalwert in der Gruppe der 31-35-jährigen.

Der Peak der HPV 16-Kombinationsbefunde findet 5 Jahre früher statt. Auffallend ist, dass die HR-Nicht-Gardasil®9-Monobefunde ihren Häufigkeitsgipfel ebenfalls in der Altersklasse der 26-30-jährigen hat, wie die HPV16-Kombinationsbefunde.

3.14 Verteilung aller HPV-Mono- und Kombinationsbefunde sowie der HPV-negativen Befunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie

Die Tabelle 28 präsentiert die Ergebnisse der Verteilung aller 1133 Befunde, die einerseits nach der Zytologie und andererseits nach dem HPV-Befund zugeordnet sind. Die Gesamtzahl in jeder Reihe setzt sich aus den HPV-positiven Mono- und Kombinationsbefunde sowie aus den HPV- negativen Befunden zusammen.

Die HPV-negativen Befunde sind mehr bei den leichtgradigen Dysplasien ekto- und endozervikal und nehmen mit Zunahme des Dysplasiegrades ab.

Bei den ekto- und endozervikalen mäßig- bis schwergradigen Dysplasien zeigt sich eine Zunahme der HPV-Monobefunde, gefolgt von den HPV-Kombinationsbefunde.

Tabelle 28: Verteilung der Gesamtzahl der HPV-Mono- und -Kombinationsbefunde sowie der HPV negativen Befunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n=1133)

Zytologie	Monobefunde	%	Komb.-Befunde	%	HPV-negativ	%	Gesamt	
ektozervikal	I/II-a	158	41	93	24	137	35	388
	II-p	18	37	9	18	22	45	49
	IIID1	114	43	115	43	39	14	268
	IIID2	120	51	106	45	8	4	234
	IVa-p	128	66	62	32	4	2	194
endozervikal	I/II-a	89	34	51	20	118	46	258
	II-p	21	41	8	16	22	43	51
	IIID1	86	43	77	38	39	19	202
	IIID2	121	45	129	48	19	7	269
	IVa-p	221	63	120	34	12	3	353

Die Abbildung 29 stellt graphisch den Zusammenhang zwischen der Verteilung der negativen HPV-Befunde und der ekto- und endozervikalen Zytologie dar. Die meisten HPV-negativen Befunden befinden sich bei den unauffälligen und atypischen ekto- und endozervikalen zytologischen Befunden.

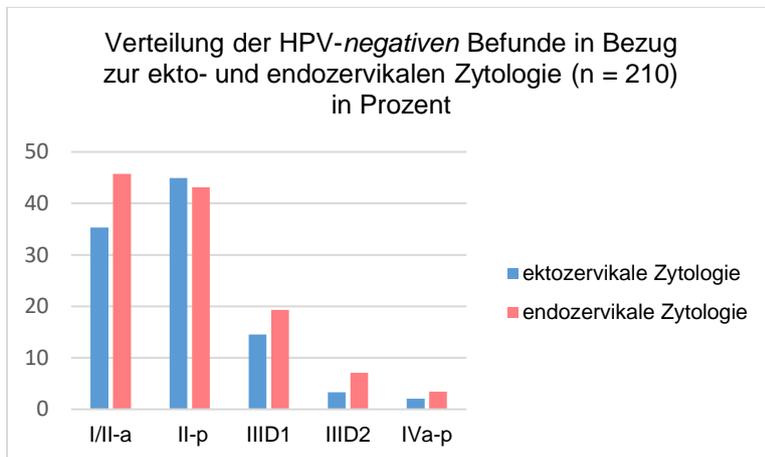


Abbildung 29: Verteilung der HPV-negativen Befunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 210) in Prozent

Bei der Gesamtheit der HPV-Monobefunden (n=538) (Abbildung 30) verzeichnet sich ein endozervikaler Shift bei Pap IVa-p mit einer relativen Steigerungsrate von 73 %. Bei fehlenden oder geringgradigen Dysplasien zeigt sich ein ektozervikaler Shift. Auffallend ist der qualitative Unterschied des ekto- beziehungsweise des endozervikalen Shiftes zwischen der Gruppe der HPV-Mono- und der Kombinationsbefunde. Der Shift ist immer ausgeprägter bei den HPV-Monobefunden. Bei diesem Vergleich ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl von HPV 16-Monobefunden 248 ist und entspricht 43%. Hingegen finden sich HPV 16 in 128 Fällen in Kombinationsbefunden entsprechend 33%. Diese Zahlenverhältnisse (zumindest) teilweise erklären den ausgeprägteren Shift in der HPV-Monogruppe.

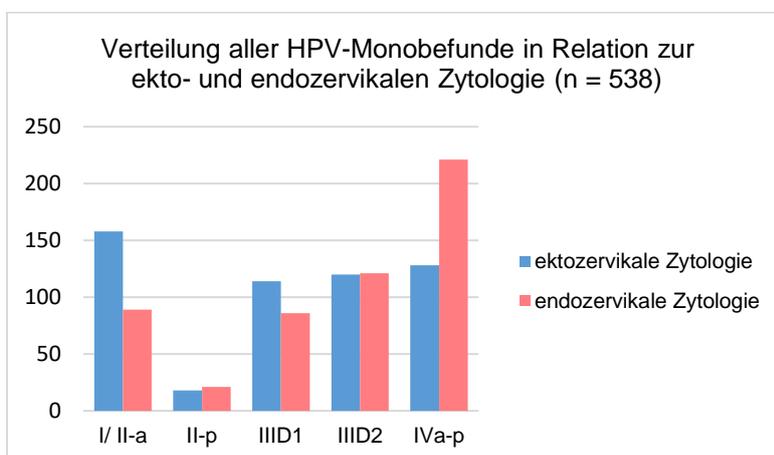


Abbildung 30: Verteilung aller HPV-Monobefunde in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 538)

Die Abbildung 31 veranschaulicht die Verteilung der HPV-Kombinationsbefunde in Relation zu ekto- und endozervikalen zytologischen Ergebnissen. Die Verteilung der HPV-Kombinationsbefunde gestaltet sich sehr inhomogen, so dass keinen Zusammenhang gesehen oder keine Theorie erarbeitet werden kann. Es zeigt sich eine Zunahme der HPV-Kombinationen in der Gruppe des Pap IIID2.

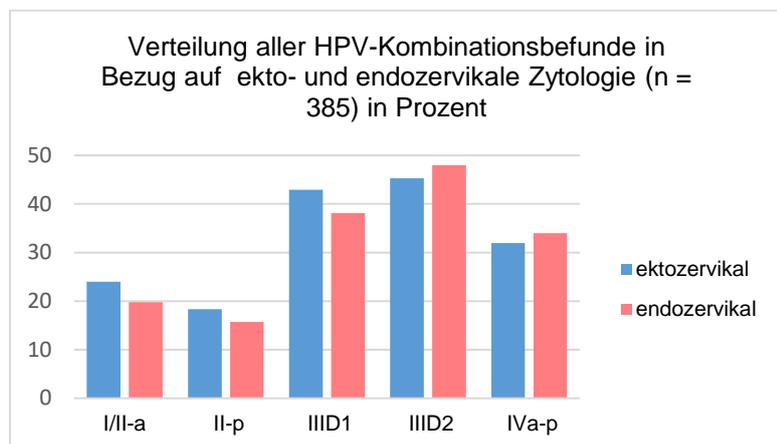


Abbildung 31: Verteilung der HPV-Kombinationsbefunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 385)

Die Tabelle 29 zeigt eine detaillierte Einteilung der HPV-Monobefunde nach ekto- und endozervikalen Pap-Gruppen. Es handelt sich um insgesamt 748 Befunde, die sich aus den HPV-negativen, LR-, pHR und HR-HPV-Befunden zusammensetzten. Der Einfluss der HPV-negativen Befunde (n = 210) wurde bereits diskutiert. Es bleiben 538 HPV positive Ergebnisse. Anhand der dargestellten Daten sowohl in der ekto- als auch in der endozervikalen Gruppe lässt sich rückschließen, dass die Anzahl der LR-HPV- Befunde mit steigendem Dysplasiegrad abnehmen. Ausnahme stellt der endozervikale Pap II-p dar. Zusätzlich steigt die Anzahl der HR-HPV-Befunde bei der ektozervikalen Gruppe Pap IVa-p von 122 auf 208 bei der endozervikalen Gruppe Pap IVa-p.

Tabelle 29: Verteilung aller HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde nach der ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 748)

Zytologie		HPV-negativ	%	LR	%	pHR	%	HR	%	Gesamt
ektozervikal	I/II-a	137	46	36	12	15	5	107	36	295
	II-p	22	55	4	10	2	5	12	30	40
	IIID1	39	25	11	7	14	9	89	58	153
	IIID2	8	6	5	4	12	10	103	80	128
	IVa-p	4	3	0	0	6	5	122	92	132
endozervikal	I/II-a	118	57	29	14	12	6	48	23	207
	II-p	22	51	3	7	5	12	13	30	43
	IIID1	39	31	16	13	11	9	59	47	125
	IIID2	19	14	4	3	15	11	102	73	140
	IVa-p	12	5	4	2	9	4	208	89	233

Erstaunlich viele HR-HPV-Monobefunde zeigen sich in der ektozervikalen Pap I/II-a-Gruppe. Grund dafür könnte die zytologische Kombination mit einer endozervikal gelegenen höhergradigen Dysplasie sein.

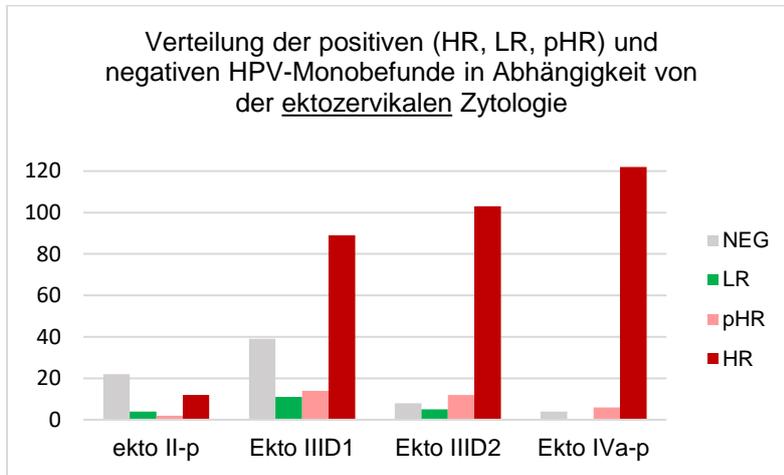


Abbildung 32: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur ektozervikalen Zytologie

Die Verteilung der LR-HPV-Befunde nimmt mit Zunahme des Dysplasiegrades ab. Eine Ausnahme stellt der endozervikale Pap II-p dar. Die pHR-HPV-Fälle sind in allen Gruppen vertreten. Bei den endozervikalen Pap IIID2 zeigen diese einen kleinen Zuwachs. Im Gegensatz verzeichnet sich die Verteilung der HR-HPV-Befunde mit einer kontinuierlichen Steigerung mit der Zunahme der endozervikalen Dysplasie. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann für die Verteilung bei endozervikal Pap II-p keine Aussage getroffen werden.

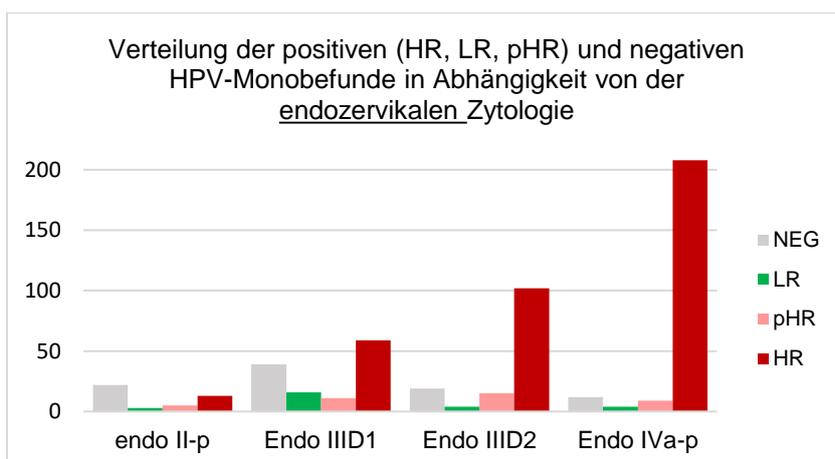


Abbildung 33: Verteilung aller HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde nach der endozervikalen Zytologie

3.15 Verteilung der HPV-Monobefunde sowie der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in den drei zytologischen Befundkategorien

3.15.1. Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie I: EKTO > ENDO

Die Tabelle 30 zeigt die Häufung der insgesamt nur 47 HPV-Monobefunde, die auch gleichzeitig einen höhergradigen ektozervikalen zytologischen Befund aufweisen. Die kleinen Fallzahlen vermuten, dass von allen 538 Monobefunden nur einen geringen Teil diese Kriterien erfüllen. In der Reihe Pap II-p ektozervikal befinden sich zwei HR-HPV-Befunde und zwei negative Befunde. In der Reihe der leichten Dysplasie stellen die negativen Befunde mit 40 % von n = 20 einen hohen Anteil dar. 20 % gehören der LR-HPV-, 10 % der pHR-HPV- und 30 % der HR-HPV-Befunde. Bei der mäßigen ektozervikalen Dysplasie dagegen befinden sich mehr HR-HPV (43 %), und sehr wenige von allen anderen Befunden. In der letzten Gruppe der schweren ektozervikal gelegenen Dysplasie überwiegen die HR-HPV-Befunde mit 81 %. Die restliche 19 % gehören der probably HR-HPV-Befunde. Je höher der Dysplasiegrad, desto mehr HR-HPV-Befunde und desto weniger negativen Befunde gibt es.

Tabelle 30: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO (n= 47) die Einteilung von HPV in HR, pHR ,LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die ektozervikalen zytologischen Befunde

ektozervikale Zytologie	endozervikale Zytologien									
		Gesamtzahl	HR	%	pHR	%	LR	%	neg	%
II-p	I/II-a	4	2	50	0	0	0	0	2	50
IIID1	I/II-a/ II-p	20	6	30	2	10	4	20	8	40
IIID2	I/II-a/ II-p/ IIID1	7	3	43	2	29	1	14	1	14
IVa-p	I/II-a/ II-p/ IIID1/ IIID2	16	13	81	3	19	0	0	0	0

In der Abbildung 34 zeigt sich die Verteilung der HPV-Monobefunde sehr heterogen. Doch ein Trend zeichnet sich ab, bei welchen es mehr negative HPV-Befunde im Bereich der Gruppe des Pap II-p und der leichten Dysplasien gibt. Je höhergradiger die Veränderung, desto weniger bis gar keinen negativen Befunden vorhanden sind. Die LR-HPV befinden sich vor allem im mittleren Bereich der leicht- bis mäßiggradige Dysplasien. Die pHR- und die HR-HPV zeigen sich in der Gruppe der leicht- bis schwergradige Dysplasien, wobei da keine klare Tendenz zu verzeichnen ist.

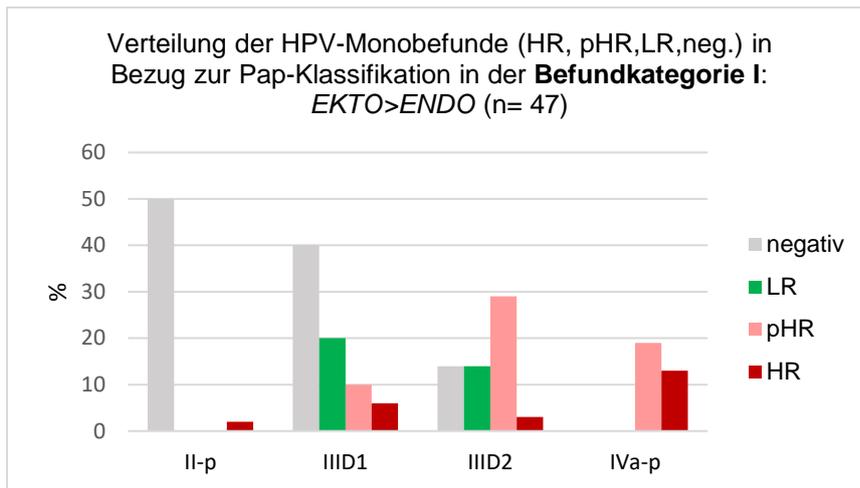


Abbildung 34: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR,neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO (n= 47)

3.15.2. Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie II: EKTO = ENDO

In der Befundkategorie der zytologisch gleichen Befunde wird die Verteilung der 461 HPV-Monobefunde in der Tabelle 31 präsentiert. Bei den Pap I/II-a liegt der Anteil an negativen Befunden bei 61 % von n = 178. Die restlichen 39 % teilen sich wie folgt auf: 13 % für die LR-HPV-, 5 % für die pHR-HPV- und 21 % der HR-HPV-Befunde. In der Reihe Pap II-p befinden sich von insgesamt 30 Fällen 27 % HR-HPV-, 6% pHR-HPV-, 7 % LR-HPV- und 60 % negative Befunde. In der Reihe der leichten Dysplasie (n = 67) gehören 9 % den LR-HPV-, 9 % den pHR-HPV- und 31 % den negativen Befunden. Der größte Anteil mit 51 % nehmen die HR-HPV-Befunde ein. Bei der mäßigen Dysplasie (n= 70) befinden sich dagegen nur 9 % negative Befunde, 4 % LR-HPV-, 10 % pHR-HPV- und über drei Viertel (77 %) HR-HPV- Befunde. In der letzten Gruppe der schweren Dysplasie überwiegen eindeutig die HR-HPV-Befunde mit 94 %. Die restliche 6 % teilen sich jeweils mit 3 % zwischen den probably HR-HPV und negativen Befunden.

In dieser Befundkategorie bestätigt sich die Theorie: Je höher der Dysplasiegrad, desto mehr HR-HPV-Befunde und desto weniger negativen Befunde gibt es.

Tabelle 31: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie II: EKTO=ENDO (n=461) die Einteilung von HPV in HR, pHR ,LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die endozervikalen zytologischen Befunde

Zytologie	Gesamtzahl	HR	%	pHR	%	LR	%	negativ	%
I/ II-a	178	37	21	10	5	24	13	107	61
II-p	30	8	27	2	6	2	7	18	60
IIID1	67	34	51	6	9	6	9	21	31
IIID2	70	54	77	7	10	3	4	6	9
IVa-p	116	109	94	3	3	0	0	4	3

Die Verteilung der HPV-Monobefunde ist in der Abbildung 35 dargelegt. In der zytologischen Befundkategorie II stellt sich die LR- und pHR-HPV-Monobefunde fast gleichmäßig verteilt dar. Zusätzlich mit zunehmender Dysplasie zeigte sich bei den negativen HPV-Monobefunden eine abnehmende Tendenz, d. h. mit steigender Dysplasie sinken die Fälle der negativ getesteten Patientinnen. Im Gegensatz dazu haben die HR-HPV-Monobefunde einen mit der Höhe des Dysplasiegrades steigenden Trend, d. h. mit Zunahme des Dysplasiegrades nimmt die Anzahl der HR-HPV-Infektionen zu. Diese Feststellung bestätigt die Tatsache, dass die Hochrisiko-HPV für die Entstehung der dysplastischen plattenepithelialen Veränderungen verantwortlich sind.

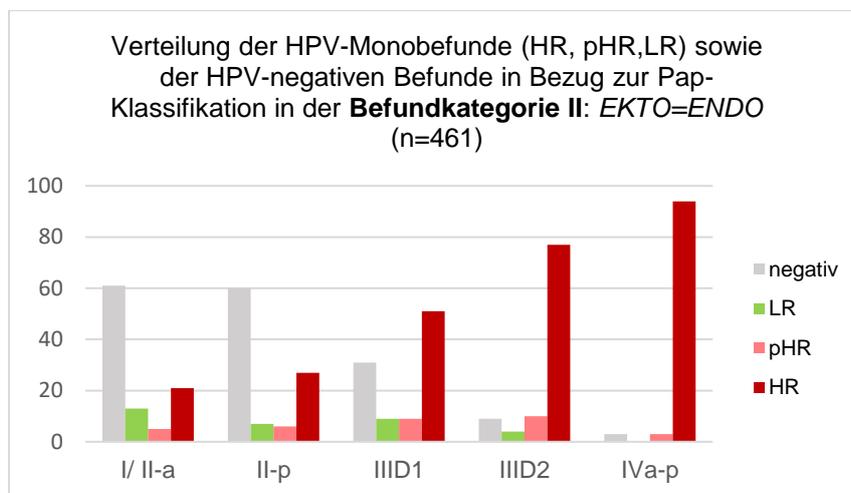


Abbildung 35: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR) sowie der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie II: EKTO=ENDO (n=461)

3.15.3. Verteilung der HPV-Monobefunde und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der zytologischen Befundkategorie III: ENDO > EKTO

Die Tabelle 32 zeigt alle 240 HPV-Monobefunde, die mit der zytologischen Befundkategorie III in Verbindung gebracht werden. Bei dem Pap II-p befinden sich von insgesamt 13 Fälle 61 % HR-HPV-, 8 % LR-HPV- und 31 % negative Befunde. In der Reihe der leichtgradigen endozervikal gelegenen Dysplasie (n = 54) gehören 19 % den LR-HPV-, 7 % den pHR-HPV- und 33 % den negativen Befunden. Der größte Anteil mit 41 % nehmen die HR-HPV-Befunde ein. Bei der mäßiggradigen endozervikal gelegenen Dysplasie (n= 56) befinden sich 23 % negative Befunde, 2 % LR-HPV-, 9 % pHR-HPV- und zwei Drittel (66 %) HR-HPV- Befunde. In der Gruppe der schwergradigen endozervikal gelegenen Dysplasie überwiegen eindeutig die HR-HPV-Befunde mit 85 %. Die restliche 15 % teilen sich unter den probably HR-HPV- mit 6 %, den LR-HPV- mit 2 % und den negativen Befunden mit 7 %. Erstaunlich ist es, dass immer

noch 7 % der schwergradigen endozervikalen Dysplasien negativ auf HPV getestet worden sind.

Zusammenfassung: Je höher der Dysplasiegrad, desto mehr HR-HPV-Befunde und desto weniger negativen Befunde gibt es.

Tabelle 32: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie III: ENDO>EKTO (n=240) die Einteilung von HPV in HR, pHR, LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die endozervikalen zytologischen Befunde

ektozervikale Zytologie	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	HR	%	pHR	%	LR	%	negativ	%
I/II-a	II-p	13	8	61	0	0	1	8	4	31
I/II-a/II-p	IIID1	54	22	41	4	7	10	19	18	33
I/II-a/II-p/ IIID1	IIID2	56	37	66	5	9	1	2	13	23
I/II-a/II-p/ IIID1/IIID2	IVa-p	117	99	85	7	6	3	2	8	7

In der zytologischen Befundkategorie verteilen sich die HPV-Monobefunde wie in der Abbildung 36 gezeigt. Hier ist die Verteilung der negativen, LR- und pHR-Monobefunde fast identisch und in allen Gruppen fast gleich. Dagegen ist es verdeutlicht, wie stark ausgeprägt die Präsenz der HR-HPV in allen zytologisch auffälligen Gruppen ist. Es stellt sich weiterhin eine Zunahme der endozervikal gelegenen Dysplasien dar.

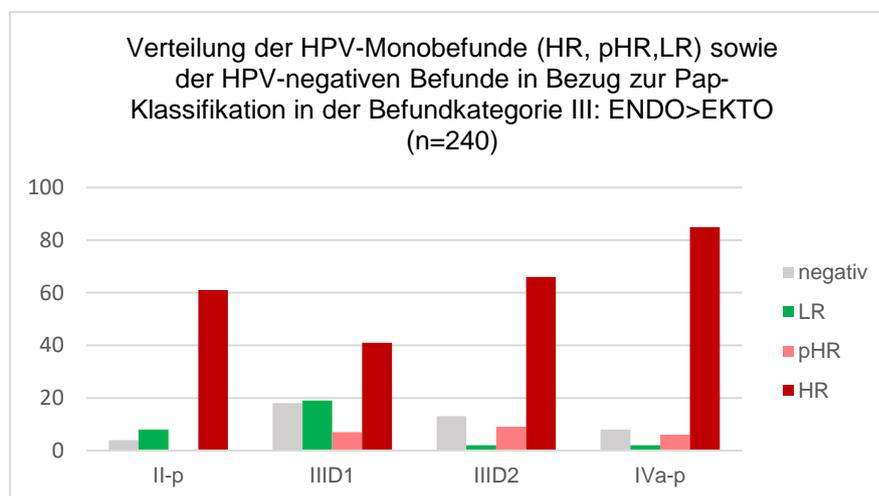


Abbildung 36: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR) sowie der HPV negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie III: ENDO>EKTO (n=240)

In der ersten Befundkategorie beträgt die prozentuale Verteilung der HR-Monobefunde 81 %, in der Befundkategorie II – 94 % und in der Befundkategorie III liegt der Anteil bei 99 %.

3.16 Verteilung aller HPV-Monobefunde

Die Tabelle 33 stellt die Zahlen der HPV-Monobefunde für die jeweiligen Pap-Gruppe gegenüber. In der letzten Spalte wird die Steigerungsrate von ekto- auf endozervikal in Prozent ausgerechnet.

In der ektozervikalen Befundgruppe Pap I/II-a befinden sich 29 %, dagegen hat die endozervikale Gruppe nur 17 % der HPV-Monobefunde. Die Pap II-p hat aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Relevanz. Bei den leichten Dysplasien zeigen sich 21 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen deutlich weniger (16 %) Fälle vorhanden sind. Sowohl in der ekto- als auch in der endozervikalen Gruppe der mäßigen Dysplasien haben die HPV-Monobefunde gleichen Anteil an Fällen. Eine deutlich hohe Steigerung besitzt die Gruppe der Pap IVa-p. In der ektozervikalen Pap IVa-p sind 24 % Monobefunde vorhanden, dagegen gehören 41% in der endozervikalen Gruppe. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 73 %.

Die Anzahl der HPV-Monobefunde steigt von 128 ektozervikal auf 221 endozervikal und verzeichnet hiermit einen deutlichen „endozervikalen Shift“.

Tabelle 33: Verteilung aller HPV-Monobefunde in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 538)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl ektoz. Zyt.	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl endoz.Zyt.	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	158	29	I/ II-a	89	17	-44
II-p	18	3	II-p	21	4	17
IIID1	114	21	IIID1	86	16	-25
IIID2	120	22	IIID2	121	22	1
IVa-p	128	24	IVa-p	221	41	73

Die Verteilung der HPV-Monobefunde in Relation zu der ekto- und endozervikalen Zytologie ist kontinuierlich steigend und proportional wachsend zu der Schwere der Dysplasie.

3.16.1. Verteilung der Gruppe der Low-Risk-Befunde

Die Gruppe der HPV-Monobefunde unterteilt sich unter anderem in der Gruppe der low-risk HPV-Befunde. Von 1133 Fälle gehören 538 Fälle der Gruppe der HPV-Monobefunde. Das sind Befunde mit Nachweis von nur einem humanen Papillomavirus. Bei 56 Fällen beziehungsweise bei 9 % davon handelt es sich um Befunde, die nur mit einem low-risk HPV-Virus assoziiert sind.

Die Abbildung 37 zeigt die Häufung der LR-HPV in absteigender Reihe. Es ist festzuhalten, dass insbesondere die HPV 6 und HPV 11, die ein Bestandteil von Gardasil®9-Impfung sind, nicht die häufigsten Viren sind. In unserer Gruppe ist HPV 42 mit 10 Fällen am häufigsten vertreten. Danach folgen HPV 6 und HPV 54 mit 7 Fälle und HPV 61 mit 6 Fälle. Alle anderen

aufgelisteten LR-HPV sind mit sehr kleinen Fallzahlen präsentiert. Der HPV 11 war lediglich in 2 Fällen zu finden.

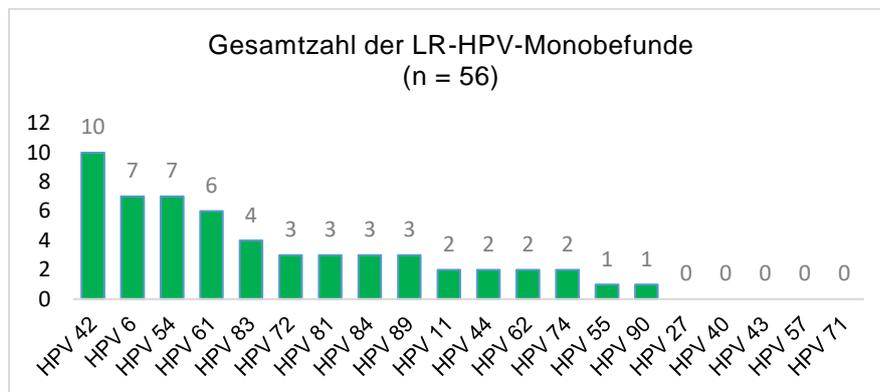


Abbildung 37: Gesamtzahl aller LR-HPV-Monobefunde (n = 56)

Unter Berücksichtigung der kleinen Zahlen stellt die Tabelle 34 die Verteilung der LR-HPV-Befunde in den jeweiligen Pap-Klasse dar. In der ektozervikalen Befundgruppe Pap I/II-a befinden sich 64 %, dagegen hat die endozervikale Gruppe nur 52 % der LR-HPV-Monobefunde. Die Pap II-p hat aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Relevanz. Bei den leichtgradigen Dysplasien zeigen sich 20 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen mehr (29 %) Fälle vorhanden sind. Sowohl in der ekto- als auch in der endozervikalen Gruppe der mäßiggradigen Dysplasien haben die LR-HPV-Monobefunde fast den gleichen Anteil an Fällen. Im Gegenteil sind in der Gruppe der ektozervikalen Pap IVa-p keine Monobefunde vorhanden und in der endozervikalen Gruppe nur 4 %. Statistisch lässt sich keine Steigerung für die Pap IVa-p berechnen.

Tabelle 34: Einfluss der Gruppe der LR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 56)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%
I/ II-a	36	64	I/ II-a	29	52
II-p	4	7	II-p	3	5
IIID1	11	20	IIID1	16	29
IIID2	5	9	IIID2	4	7
IVa-p	0	0	IVa-p	4	7

Die Abbildung 38 zeigt die Verteilung der LR-HPV-Monobefunde in der ekto- und endozervikalen Pap-Gruppe. Der Verlauf für beide Pap-Gruppen ist sinkend mit der Schweregrad der Dysplasie.

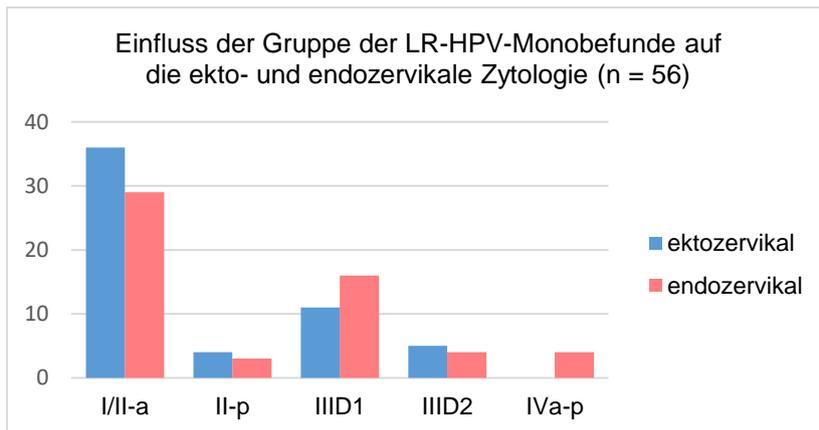


Abbildung 38: Einfluss der Gruppe der LR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 56)

Zusammenfassend wurde kein Zusammenhang zwischen der Entstehung der Dysplasien und der Verteilung der LR-HPV-Monobefunde festgestellt.

3.16.2. Verteilung aller probably-High-Risk-Monobefunde

Die probably high-risk humanen Papillomaviren nehmen einen kleinen Teil aller 538 Monobefunde ein. Nur 49 Fälle sind bekannt. Die Verteilung der pHR-HPV ist in der Abbildung dargestellt. Die häufigsten pHR-HPV sind HPV 66 und HPV 73 mit jeweils 11 Fällen

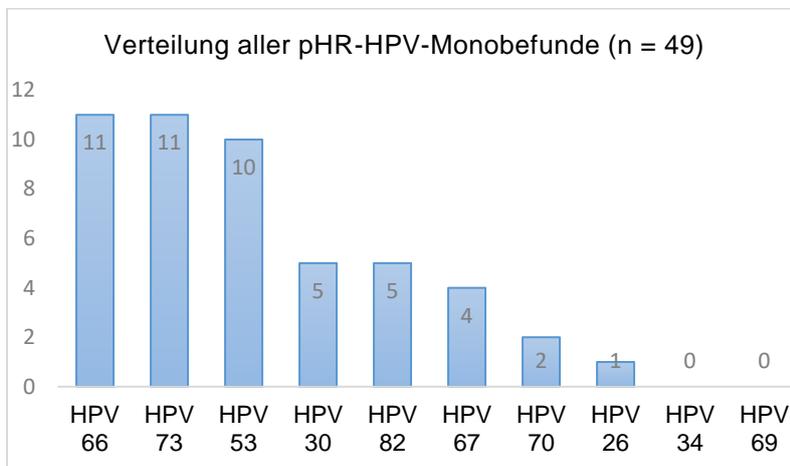


Abbildung 39: Verteilung aller pHR-HPV

Die Tabelle 35 stellt die Verteilung der pHR-HPV-Monobefunde in den jeweiligen Pap-Klasse bei den kleinen Fallzahlen dar. In der ektozervikalen Befundgruppe Pap I/II-a befinden sich 31 %, dagegen hat die endozervikale Gruppe nur 24 % der pHR-HPV-Monobefunde. Die Pap II-p hat aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Relevanz. Bei den leichtgradigen Dysplasien zeigen sich 29 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen weniger (22 %) Fälle vorhanden sind. In der ektozervikalen Gruppe der mäßiggradigen Dysplasien nehmen die pHR-HPV-Monobefunde 24 % der Fälle ein, während in der endozervikalen Gruppe dieser

Anteil auf 31 % ansteigt. Somit zeigt sich eine relative Steigerungsrate der endozervikalen Zytologien von 25 %. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 12 % der pHR-HPV-Monobefunde, dagegen sind 18 % in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 50 %.

Tabelle 35: Einfluss der Gruppe der pHR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 49)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	15	31	I/ II-a	12	24	-20
II-p	2	4	II-p	2	4	0
IIID1	14	29	IIID1	11	22	-21
IIID2	12	24	IIID2	15	31	25
IVa-p	6	12	IVa-p	9	18	50

Die Verteilung der pHR-HPV in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie ist in der Abbildung 40 dargestellt. In Bezug auf die ektozervikale Zytologie zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Verteilung der pHR-HPV-Monobefunde mit der Schweregrad der Dysplasie. In Bezug auf die endozervikale Zytologie zeigt sich ein inhomogenes Bild. Die meisten Befunde befinden sich bei der Pap IIID2-Gruppe.

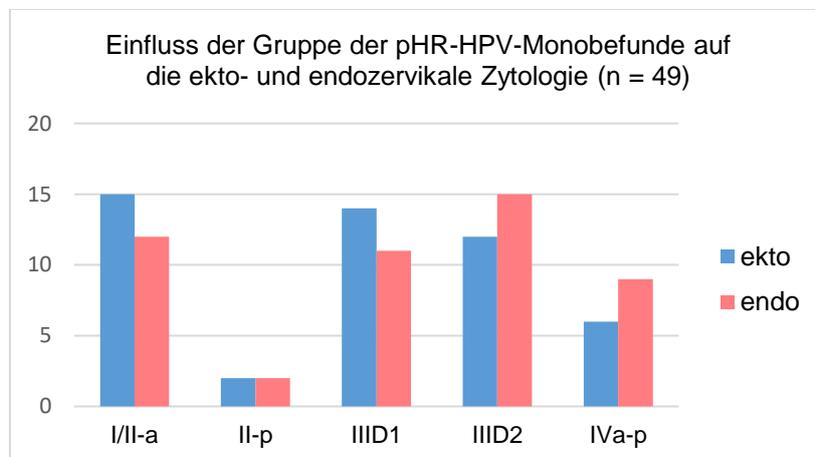


Abbildung 40: Einfluss der Gruppe der pHR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 49)

3.16.3. Verteilung der High-Risk-HPV-Monobefunde

Der größte Anteil von den HPV-Monobefunden nehmen die high-risk humanen Papillomaviren ein. Die Gesamtzahl der HR-HPV-Monobefunde beträgt 433 Fälle beziehungsweise 74 % aller HPV-Monobefunde oder 38 % aller 1133 Fälle. Die Mehrzahl aller HR-HPV-Monobefunde 248 sind HPV 16-Monobefunde. Das heißt, dass mehr als die Hälfte 57 % der HR-HPV-Befunde sind HPV 16-Monobefunde. 248 Fälle sind auch 46 % aller HPV-Monobefunde und 27 % aller Befunde. Die Verteilung der restlichen HR-HPV ist in der Abbildung 40 präsentiert. Das

zweithäufigste Virus ist HPV 31 mit 39 Fällen. Das Dritthäufigste ist HPV 52 mit 23 Befunden. Danach folgen HPV 18 und HPV 58 mit jeweils 20 Fällen.

Die fünf folgenden HPV 31, 52, 18, 58 und 33 sind die HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe und auffallend der HPV 45 an der zweit letzten Stelle mit lediglich 7 Fällen.

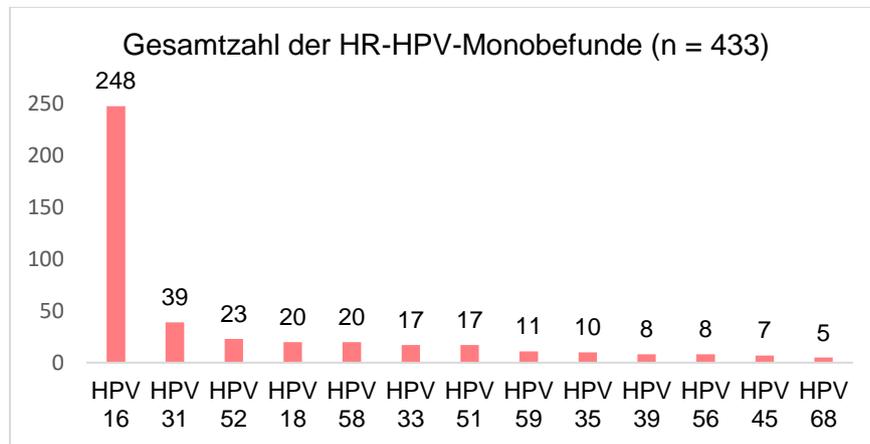


Abbildung 41: Gesamtzahl der HR-HPV-Monobefunde (n = 433)

Die Tabelle 36 stellt die Verteilung der Gruppe der HR-HPV-Befunde in den jeweiligen Pap-Klasse dar. In der ektozervikalen Befundgruppe Pap I/II-a befinden sich 25 %, dagegen hat die endozervikale Gruppe nur 11 % der HR-HPV-Monobefunde. Die Pap II-p hat aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Relevanz. Bei den leichten Dysplasien zeigen sich 21 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen weniger (14 %) Fälle vorhanden sind. In der ektozervikalen und der endozervikalen Gruppe der mäßigen Dysplasien nehmen die HR-HPV-Monobefunde jeweils 24 % der Fälle ein. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 28 % der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde, dagegen sind 48 % in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 70 %. 86% werden durch die Gardasil Impfung abgedeckt.

Zusätzlich steigt die Anzahl der HR-HPV-Befunde die ektozervikale Pap IVa-p von 122 auf 208 bei der endozervikalen Pap IVa-p. Hier verzeichnet sich ein „Endozervikaler Shift“.

Tabelle 36: Einfluss der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 433)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	107	25	I/ II-a	48	11	-55
II-p	12	3	II-p	16	4	33
IIID1	89	21	IIID1	59	14	-34
IIID2	103	24	IIID2	102	24	-1
IVa-p	122	28	IVa-p	208	48	70

In der Abbildung 42 zeigt sich die Verteilung der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde in Relation zu ekto- und endozervikaler Zytologie. In Bezug auf die ektozervikale Zytologie zeigt sich eine langsam steigende Tendenz der Verteilung der HR-HPV-Monobefunde mit der Schweregrad der Dysplasie. In Bezug auf die endozervikale Zytologie zeigt sich der Zuwachs der HR-HPV-Befunde deutlich ausgeprägter. Je höher der Dysplasiegrad in beiden zytologischen Gruppen, desto mehr sind die HR-HPV-Monobefunde vertreten.

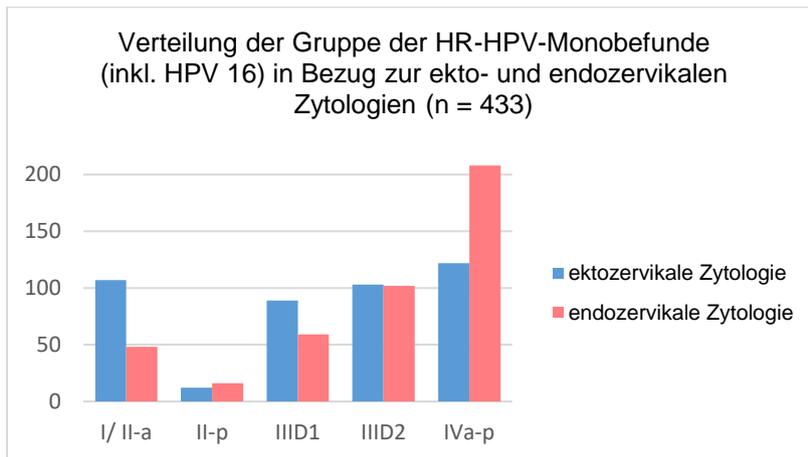


Abbildung 42: Verteilung aller Gruppe der HR-HPV-Monobefunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologien (n = 433)

Die Verteilung der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde in Relation zu der ekto- und endozervikalen Zytologie steigt kontinuierlich und wächst proportional zu dem Schweregrad der Dysplasie.

Bei der Gruppe der HPV-Kombinationsbefunde, die beliebig kombiniert stellt sich der endozervikalen Shift bereits bei der Pap IIIID2-Gruppe dar und ist ausgeprägter als bei der Pap IVa-p-Gruppe. Im Gegensatz dazu zeigt sich die Darstellung der HPV-Kombinationsbefunde, die zwei oder mehr HR-HPV enthalten, anders. Der Endozervikale Shift ist nur bei der Pap IVa-p-Gruppe, aber deutlich ausgeprägter. Daraus ist es zu schließen, dass wenn mehr als ein HR-HPV in der Kombination enthalten sind, desto ausgeprägter verändert sich die Anzahl der endozervikalen Dysplasien.

Die HPV 16-Monobefunde überwiegen den anderen HR-HPV. Es ist zu erwarten, dass der Einfluss der Gruppe der HR-HPV- Monobefunde auf die Ekto- und Endozervix vor allem durch HPV 16 definiert wird. Es ist interessant zu beleuchten, wie sich der Einfluss der restlichen HR-HPV ohne die Beteiligung von HPV 16 darstellt. Diese Daten werden in der Tabelle 37 aufgeführt. Die Gesamtzahl der HR-HPV ohne HPV 16 beträgt 185 beziehungsweise 43 % aller HR-HPV-Monobefunde oder 34 % aller HPV-Monobefunde. In der Gruppe Pap I/ II-a ektozervikal sind 63 Befunde (34 %) zu dokumentieren, während in der endozervikalen Gruppe nur 30 Befunde (16 %) zu finden sind. Bei dem Pap II-p Befunde befinden sich ektozervikal 6

Befunde (3 %) und endozervikal 8 Befunde (4 %). Hier ist ein geringer Anstieg zu verzeichnen, allerdings geht es um kleine Fallzahlen. Bei den leichten Dysplasien zeigen sich 28 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen weniger Fälle (19 %) vorhanden sind. Bei den mäßigen Dysplasien sind ektozervikal 33 Fälle oder 18 % zu dokumentieren, dagegen sind endozervikal mehr Befunde 43 Fälle (23 %) vorhanden. Bereits bei Pap IIID2 Befunden stellt sich ein endozervikaler Shift mit einer Steigerung von exakt 30 % dar. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich nur 17 % der HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16, dagegen sind mehr als die Hälfte, d.h. 36 % in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe vorhanden. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 116 %. In der Gruppe Pap IVa-p ist ein deutlicher endozervikaler Shift mit einer Steigerung von mehr als 100 % zu verzeichnen.

Tabelle 37: Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 185)

ektozervikale Zytologie	Anzahl	%	endozervikale Zytologie	Anzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	63	34	I/ II-a	30	16	-52
II-p	6	3	II-p	8	4	33
IIID1	51	28	IIID1	36	19	-29
IIID2	33	18	IIID2	43	23	30
IVa-p	31	17	IVa-p	67	36	116

Die Abbildung 43 stellt graphisch die steigende Tendenz der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16 nach endozervikal mit zunehmendem Dysplasiegrad. Im Gegensatz zu der Abbildung 42 liegt der Endozervikale Shift bereits bei Pap IIID2 und verdoppelt sich bei Pap IVa-p.

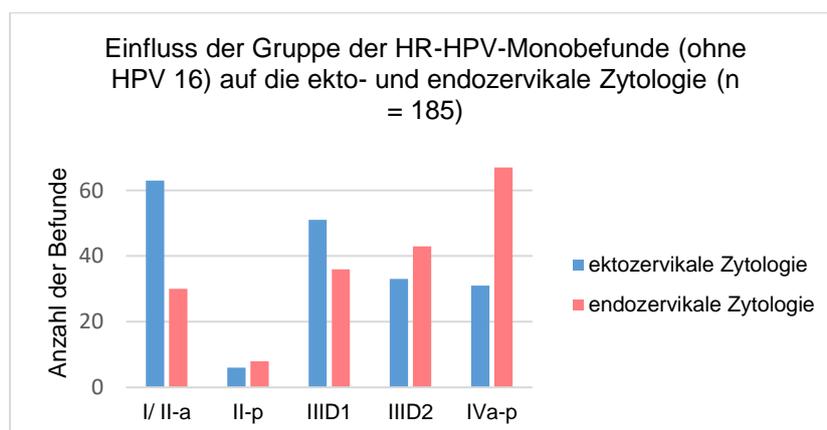


Abbildung 43: Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 185)

Der Endozervikale Shift ist durch die Gruppe der HR HPV-Monobefunde ohne HPV 16 wesentlich stärker als bei HPV 16-Monobefunden.

3.17 Einfluss kombinierter HPV-Befunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

3.17.1. Einfluss von HPV-16 kombiniert mit LR-, pHR-, HR-HPV auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Betrachtet man die Kombinationsbefunde sind 58% der Fälle Zweierkombinationen, 25% Dreierkombinationen, 10% Viererkombinationen und nur 7 % beinhalten 5 oder mehr HPV. Das HPV 16 findet sich in Kombinationsbefunden selten in 128 Fällen von 385 Kombinationsbefunde entsprechend 33%.

In dieser Gruppe (vergleiche Tabelle 38) zeichnet sich ein ausgeprägter endozervikaler Shift in den zytologischen Gruppen Pap IIID2 und Pap IVa-p. Der Umschlagspunkt mit überwiegen der Zahl der endozervikalen Befunde gegenüber der Zahl der ektozervikalen Befunde liegt bereits bei Pap IIID2. Der endozervikale Shift bei Pap IIID2 liegt bei 46 %, bei Pap IVa-p bei 84%. In der Gruppe I/II-a, II-p und IIID1 findet sich ein ektozervikaler Shift. Dieser beträgt 61%.

Tabelle 38: Einfluss der Gruppe der HPV 16-Kombinationsbefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 128)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	28	22	I/ II-a	11	9	-61
II-p	2	2	II-p	2	2	0
IIID1	38	30	IIID1	18	14	-53
IIID2	35	27	IIID2	51	40	46
IVa-p	25	20	IVa-p	46	36	84

Die Steigerungsrate bei Pap IIID2 liegt bei 46 %. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 20 % der HPV 16-Kombinationsbefunde, während in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe die HPV 16-Kombinationsbefunde auf über die Hälfte auf 36 % zunehmen. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 84 %.

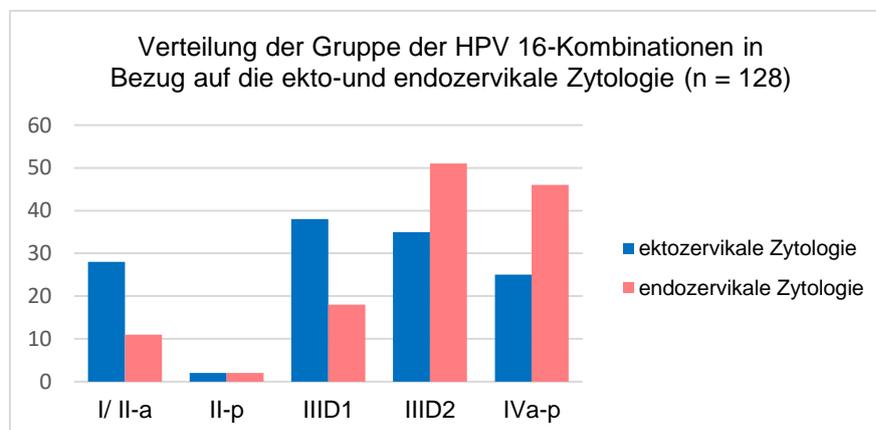


Abbildung 44: Verteilung der Gruppe der HPV 16-Kombinationen in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 128)

3.17.2. Einfluss der Gruppe der HPV-16+-Kombinationsbefunden (HPV 16 kombiniert mit \geq 1HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Da den LR- und pHR-HPV nur ein geringer Einfluss auf die Entstehung von Dysplasien zugeschrieben wird, ist es interessant auszuwerten, wie sich die Kombination von HPV 16 und mindestens einem HR-HPV auf die ekto- und endozervikale Zytologie auswirkt. In diesem Sinne wurde eine neue HPV-Gruppe definiert: die Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde. Diese ist eine Subgruppe der bereits beschriebenen HPV-Kombinationsbefunde.

Bei der qualitativen Auswertung zeigt sich der endozervikale Shift ebenfalls schon bei Pap IIID2. Der endozervikale Shift bei Pap IIID2 liegt bei 52 %, bei Pap IVa-p bei 100%. In der Gruppe I/II-a, II-p und IIID1 findet sich ein ektozervikaler Shift. Dieser beträgt 71%.

Quantitativ ist endozervikaler Shift mit 16% deutlich ausgeprägter sowohl bei Pap IIID2 als auch bei Pap IVa-p. Das könnte an dem zusätzlichen Einfluss der anderen HR-HPV liegen.

Vergleicht man nun die Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde mit den HPV 16 Monobefunden, lässt sich feststellen, dass die kombinierten Befunde einen deutlichen ausgeprägteren endozervikalen Shift mit einer Zunahme von 100 % aufweisen.

Tabelle 39: Einfluss der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde (HPV 16 plus mind. 1HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 71)

ektozervikale Zytologie	Anzahl	%	endozervikale Zytologie	Anzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	17	24	I/ II-a	5	7	-71
II-p	1	1	II-p	1	1	0
IIID1	20	28	IIID1	9	13	-55
IIID2	21	30	IIID2	32	45	52
IVa-p	12	17	IVa-p	24	34	100

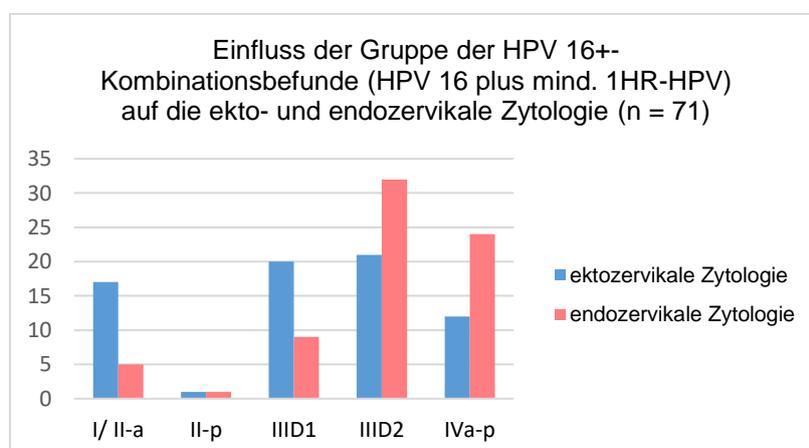


Abbildung 45: Einfluss der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde (HPV 16 plus mind. 1HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 71)

Conclusio: HPV16+-Kombinationsbefunde macht größeren Shift als HPV 16-Monobefunde. Der Umschlagspunkt erfolgt in der Kombination bereits bei Pap IIID2 in der Gruppe der HPV 16-Monobefunde erst bei Pap IVa-p. Zu bedenken ist allerdings, dass die Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde mit 71 Fällen entsprechend 18% aller HPV-Kombinationsbefunde sehr klein ist.

3.17.3. Einfluss der Gruppe der HR-HPV + \geq 1 HR-HPV Kombinationsbefunde (ohne HPV 16)

Vor allem das HPV 16 wird einen großen Einfluss auf die Entstehung von Dysplasien zugeschrieben. Wichtig ist außerdem die Wirkung die restlichen HR-HPV, ohne die Kombinationen mit HPV 16 auf die zytologischen Befunde zu analysieren. Es wird eine neue Gruppe der HR-HPV-Kombinationsbefunde ohne HPV 16 definiert.

Vergleich man nun die Gruppe der HR-HPV + $>$ 1 HR-HPV Kombinationsbefunde ohne Nachweis von HPV 16 mit der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde, so zeigt sich folgendes Ergebnis. Der Umschlagspunkt findet sich in der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde bereits bei Pap IIID2. Also deutlich früher als bei der Gruppe der HR-HPV + $>$ 1 HR-HPV Kombinationsbefunde. Der endozervikale Shift ist in der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde mit 52% etwas größer als in der Gruppe der HR-HPV + $>$ 1 HR-HPV Kombinationsbefunde und dies obwohl der umschlagpunkt bereits bei Pap IIID2 erfolgt. Bezüglich des ektozervikalen Shiftes zeigt sich ein prozentualer Unterschied von 71 % im Vergleich zu nur 32 % bei Gruppe der HR-HPV + $>$ 1 HR-HPV Kombinationsbefunde.

Der Einfluss von HPV 16 in Kombination: es verstärkt sich quantitativ sowohl ekto- als auch endozervikal. Zusätzlich erfolgt der Umschlag bereits in der Gruppe Pap IIID2.

Tabelle 40: Einfluss der Gruppe HR-HPV-Kombinationsbefunde (+ \geq 1 HR-HPV in der Kombination ohne HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 117)

ektozervikale Zytologie	Anzahl	%	endozervikale Zytologie	Anzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	19	16	I/ II-a	13	11	-32
II-p	2	2	II-p	0	0	0
IIID1	34	29	IIID1	21	18	-38
IIID2	43	37	IIID2	43	37	0
IVa-p	18	16	IVa-p	39	34	117

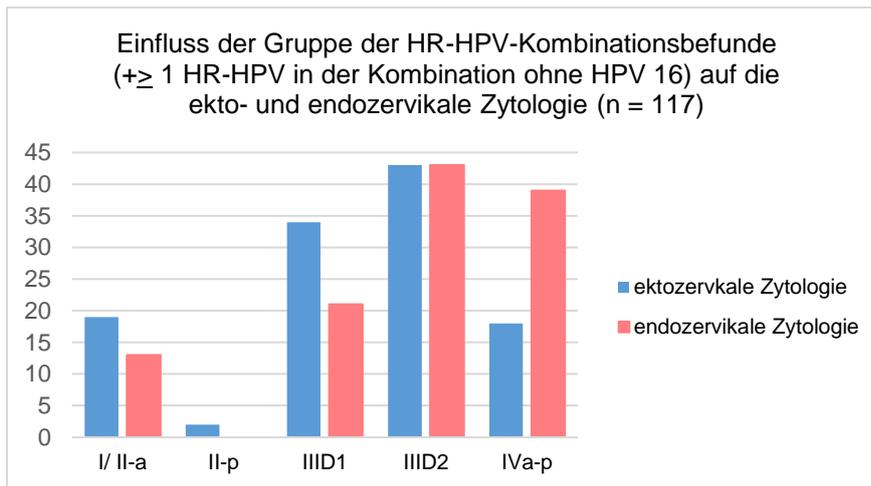


Abbildung 46: Einfluss der Gruppe HR-HPV-Kombinationsbefunde (≥ 1 HR-HPV in der Kombination ohne HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 117)

3.18 Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Im Jahre 2006 wurde die erste HPV-Impfung in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) aufgenommen (G-BA-Beschluss 2008). Der tetravalente Impfstoff Gardasil® wurde als Standardimpfung für Mädchen zwischen 12-17 Jahren angeboten. Der Impfstoff Gardasil® schützt gegen HPV 6, HPV 11, HPV 16 und HPV 18.

Im Jahr 2007 wurde auch der bivalente Impfstoff Cervarix® gegen HPV 16 und HPV 18 zugelassen. Beide Impfstoffe unterscheiden sich im verwendeten Adjuvanz.

Seit 2016 steht die nonavalente HPV-Impfung Gardasil® 9 in Deutschland zur Verfügung [18]. Die Impfung enthält Schutz gegen zwei LR-HPV (6 und 11) und gegen sieben HR-HPV (16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58). Die neunvalente HPV-Impfung dient als erste Präventionsmaßnahme nicht nur gegen Zervixkarzinom, sondern auch gegen andere HPV-assoziierten Krebsarten [14]. Die Übersichtsarbeit von Osmani und Klug zeigt, dass in Deutschland die HPV-Impfung bereits gute Ergebnisse in Hinsicht der Prävention von Genitalwarzen, Krebsvorstufen und Zervixkarzinom erzielte, muss aber weiterhin flächendeckend, in speziellen Programmen angeboten werden, um eine hohe Impfquote unter der Bevölkerung zu erreichen [8].

Einerseits haben bereits Arbeitsgruppen aus England gezeigt, dass seit der Einführung der HPV-Vakzine die Inzidenz der HPV-assoziierten Infektionen und Dysplasien deutlich reduziert wurde [9,10]. Die Prävalenz bei der CIN2+ ist bei dem geimpften Kollektiv signifikant geringer als bei dem nicht-geimpften [10]. Andererseits beschreibt Leite und co., dass die vorhandene HPV-Impfung nicht alle HPV-Genotypen abdeckt, die eine zytologische Veränderung verursachen können [11].

Aufgrund der überragenden klinischen Bedeutung der HP-Viren der Gardasil®9-Reihe untersuchten wir den Stellenwert der HR-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie.

3.18.1. Einfluss der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe (mit HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Es wird zunächst die Gruppe der HR-HPV-Befunde der Gardasil®9-Reihe untersucht. Die Gruppe umfasst 373 (69,3%) Patientinnen von insgesamt 538 Patientinnen mit einem HPV-Monobefund.

In der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe sind insgesamt *sieben* HR-HP-Viren enthalten: HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Von 373 haben 248 Patientinnen (66%) HPV 16.

Die Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe (sieben HR-HPV) zeigt einen ektozervikalen Shift von 35 auf 83 Fällen mit einer Steigerungsrate von 58 %. Der endozervikale Shift findet sich bei Pap IVa-p von 121 Fälle ektozervikal auf 192 Fälle endozervikal mit einer Steigerungsrate von 59 %.

Tabelle 41: Einfluss der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 373)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	83	22	I/ II-a	35	9	-58
II-p	9	2	II-p	14	4	56
IIID1	67	18	IIID1	43	12	-36
IIID2	93	25	IIID2	89	24	-4
IVa-p	121	32	IVa-p	192	51	59

Mit steigender Anzahl der Befunde sowohl ektozervikal als auch endozervikal steigt auch der Dysplasiegrad.

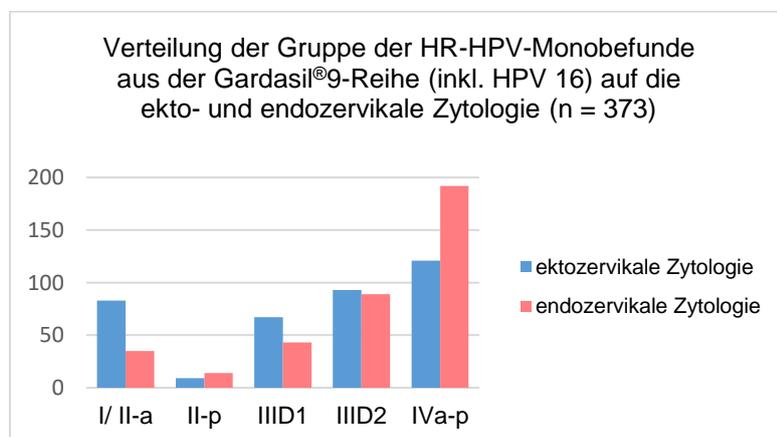


Abbildung 47: Verteilung der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 373)

3.18.2. Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe (ohne HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Die relative Steigerungsrate der Gruppe der HR-HPV- Monobefunde der Gardasil®9-Reihe liegt für die Pap IVa-p bei 59 %. Bei den HPV 16-Monobefunde beträgt sie 55 %. Ausgenommen HPV 16 bleiben noch 125 Monobefunde.

Die Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 (sechs HR-HPV) zeigt einen ektozervikalen Shift von 17 auf 40 Fällen mit einer Steigerungsrate von ebenfalls 58 %. Der endozervikale Shift findet sich Pap IVa-p von 30 Fälle ektozervikal auf 51 Fälle endozervikal mit einer Steigerungsrate von 70 %. Der Umschlag liegt bereits bei Pap IIID2.

Conclusio: Unabhängig vom HPV 16 ergäben sich beinah identische Ergebnisse für den ekto- und endozervikalen Shift. In der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 erfolgt der Umschlagspunkt bei Pap IIID2.

Kein wesentlicher Unterschied im Shiftverhalten in beiden Gruppen, trotz unterschiedlichen Virenanzahl sieben versus sechs. Der Umschlagspunkt von ekto- nach endozervikal ist in der zweiten Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 schon bei Pap IIID2. Dies verzeichnet einen tendenziell stärkeren Effekt.

Tabelle 42: Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 125)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	40	32	I/ II-a	17	14	-58
II-p	3	2	II-p	6	5	100
IIID1	29	23	IIID1	21	17	-28
IIID2	23	18	IIID2	30	24	30
IVa-p	30	24	IVa-p	51	41	70

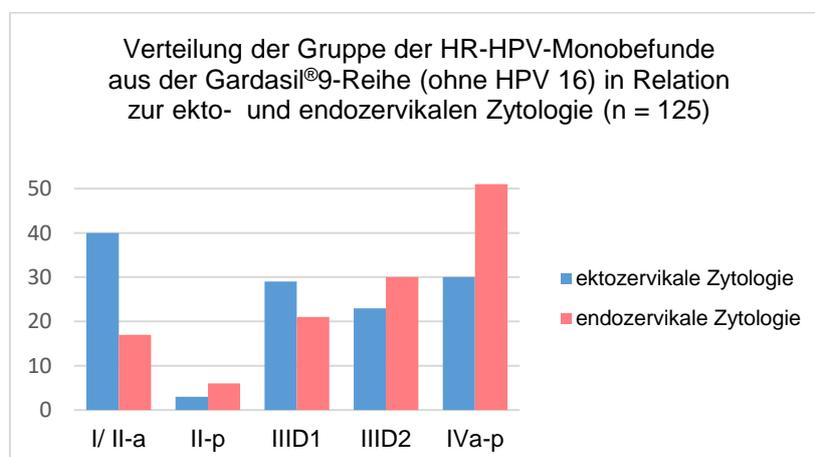


Abbildung 48: Verteilung der HR HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 125)

3.18.3. Einfluss der HPV-16-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Die Tabelle 43 präsentiert die Verteilung der HPV 16-Monobefunde in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie. In der ektozervikalen Befundgruppe Pap I/II-a befinden sich 17 %, dagegen hat die endozervikale Gruppe nur 7 % der HPV 16-Monobefunde. Es gibt noch relativ viele HPV 16-Monobefunde in der ektozervikalen Pap I/II-a-Gruppe. Ursache dafür könnte eine Kombination mit einer endozervikale gelegenen höhergradigen Dysplasie. Die Pap II-p zeigt endozervikal einen Zuwachs von 2 % auf 8 %. Bei den leichtgradigen Dysplasien zeigen sich 15 % in der ektozervikalen Gruppe, während in der endozervikalen weniger (9 %) Fälle vorhanden sind. In der ektozervikalen und der endozervikalen Gruppe der mäßiggradigen Dysplasien nehmen die HPV 16-Monobefunde von 28 % auf 24 % ab. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 37 % der HPV 16-Monobefunde, während in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe die HPV 16-Monobefunde auf über die Hälfte auf 57 % zunehmen. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 55 %. Für die Fragestellung der Dissertationsarbeit ist von Wichtigkeit, inwiefern die mit HPV 16 gebildeten Kombinationsbefunde einen Einfluss auf die Verteilung der ekto- und endozervikalen zytologischen Ergebnisse haben.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für die schweren Dysplasien lässt sich rückschließen, dass je höher die Dysplasie, desto mehr HPV 16-Monobefunde gibt es.

Tabelle 43: Einfluss der HPV 16-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 248)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	43	17	I/ II-a	18	7	-58
II-p	6	2	II-p	8	3	33
IIID1	38	15	IIID1	22	9	-42
IIID2	70	28	IIID2	59	24	-16
IVa-p	91	37	IVa-p	141	57	55

In den Pap-Gruppen I/II-a, II-p, IIID1 und IIID2 überwiegen die ektozervikalen Befunde, dagegen zeigt die Pap IVa-p-Gruppe einen Zuwachs der Befunde von 91 auf 141 und verzeichnet einen endozervikalen Shift.

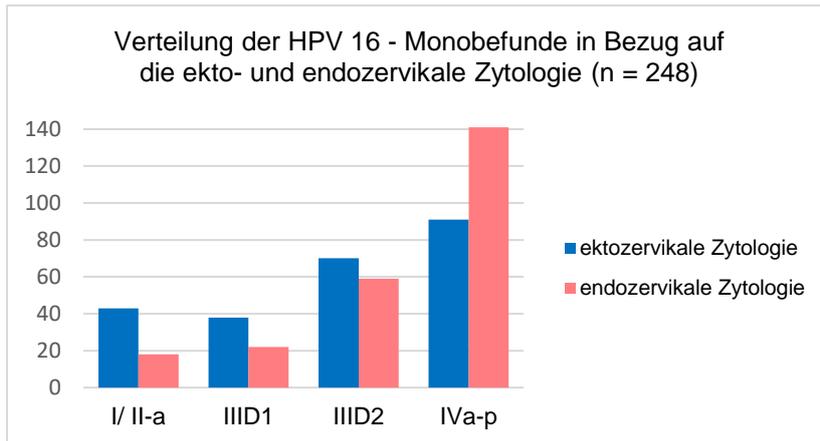


Abbildung 49: Verteilung der HPV 16 - Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 248)

3.18.4. Einfluss der HPV-18-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Lange wurde angenommen, dass das HPV 18 der zweithäufigste HPV in der Entstehung der Dysplasien sei. Nun zeigen die Ergebnisse der Auswertung, dass HPV 18 mit 20 Fällen erst die vierte Stelle von allen HR-Monobefunden einnimmt.

Das HPV 18 zeigt bereits bei Pap IIID2 einen endozervikalen Shift von 25 %. Bei der Gruppe Pap IVa-p-Gruppe liegt die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie bei 40 %. Die kleinen Fallzahlen sind zu beachten.

Tabelle 44: Einfluss der HPV 18-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	5	25	I/ II-a	5	25	0
II-p	0	0	II-p	1	5	/
IIID1	6	30	IIID1	2	15	-67
IIID2	4	20	IIID2	5	25	25
IVa-p	5	25	IVa-p	7	35	40

Die Verteilung der HPV 18-Monobefunde in Bezug auf die ektozervikale Zytologie zeigt einen Peak bei Pap IIID1. In der Gegenüberstellung verzeichnet sich die Verteilung der HPV 18-Monobefunde in Relation zur endozervikalen Zytologie mit einer Steigerung bei Pap IVa-p. Es zeigt sich ein endocervical Shift.

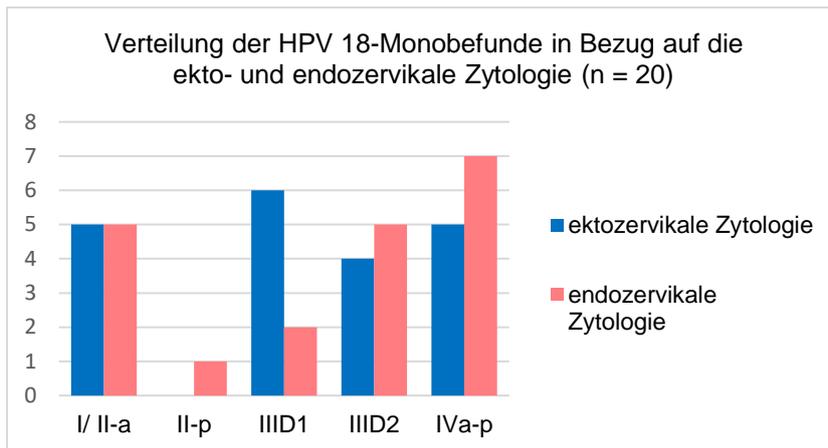


Abbildung 50: Verteilung der HPV 18-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie

3.18.5. Einfluss der HPV-31-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Das zweithäufigste HR-HPV ist HPV 31 (n = 39).

Der endozervikale Shift wird bei den mäßig- und schwergradigen Dysplasie beobachtet. Der Umschlag findet bereits bei PapIIIID2 statt. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 26% der HPV-31-Monobefunde, während sich die Fälle in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe auf 41 % erhöhen. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 100 %.

Tabelle 45: Einfluss der HPV 31-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 39)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/II-a	12	31	I/II-a	3	6	-75
II-p	0	0	II-p	1	2	/
IIIID1	11	28	IIIID1	5	10	-55
IIIID2	6	15	IIIID2	10	20	67
IVa-p	10	26	IVa-p	20	41	100

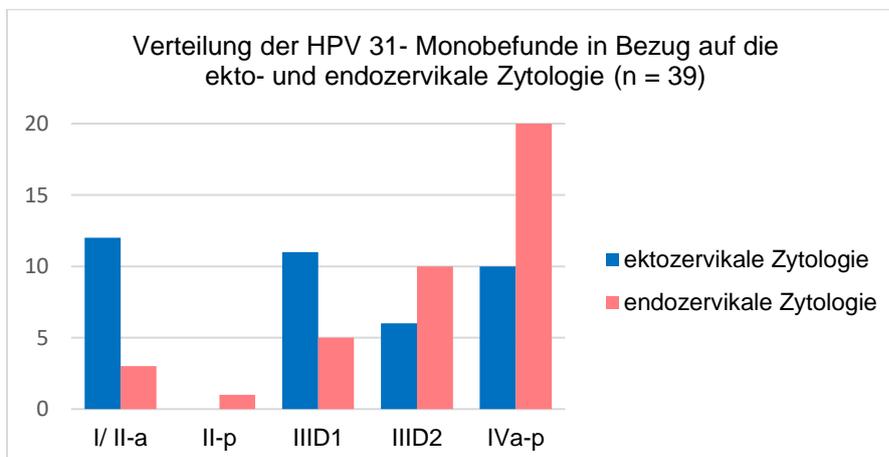


Abbildung 51: Verteilung der HPV 31-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 39)

3.18.6. Einfluss der HPV-33-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Die Tabelle 46 präsentiert die Ergebnisse der HPV 33-Monobefunde.

Der endozervikale Shift wird bei den mäßig- und schwergradigen Dysplasie beobachtet. Der Umschlag findet bereits bei PapIIIID2 statt. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 35% der HPV-33-Monobefunde, während sich die Fälle in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe auf 41 % erhöhen. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 17 %.

Tabelle 46: Einfluss der HPV 33-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 17)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	5	29	I/ II-a	1	6	-80
II-p	0	0	II-p	1	6	/
IIIID1	3	18	IIIID1	2	12	-33
IIIID2	3	18	IIIID2	6	35	100
IVa-p	6	35	IVa-p	7	41	17

Im Gegensatz zu den vorherigen HPV-Ergebnissen der Gardasil®9-Reihe liegt hier der endozervikaler Shift bereits in der Gruppe der mäßiggradigen Dysplasien.

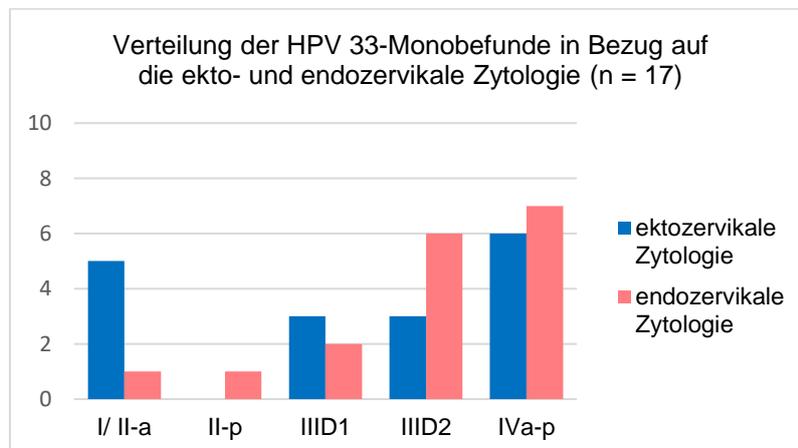


Abbildung 52: Verteilung der HPV 33-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 17)

3.18.7. Einfluss der HPV-45-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Zu HPV 45 liegen nur sehr wenige Fälle (n = 7). Es zeigen sich hier zwei ektozervikale IVa-p und 4 endozervikal, was zumindest qualitativ mit den anderen Befunden übereinstimmt. Ein Vergleich oder gar eine aussagekräftige Auswertung ist nicht möglich. Bei Pap IVa-p besteht ein endozervikaler Shift von 2 auf 4 Fällen.

3.18.8. Einfluss der HPV-52-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Das dritthäufigste HR-HPV ist HPV 52 (n = 23).

Der endozervikale Shift wird bei den mäßig- und schwergradigen Dysplasie beobachtet. Der Umschlag findet bereits bei Pap II-p statt. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 13% der HPV-52-Monobefunde, während sich die Fälle in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe auf 26 % verdoppeln. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 100 %.

Tabelle 47: Einfluss der HPV 52-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 23)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	11	48	I/ II-a	5	22	-55
II-p	2	9	II-p	3	13	50
IIID1	5	22	IIID1	7	30	40
IIID2	2	9	IIID2	2	9	0
IVa-p	3	13	IVa-p	6	26	100

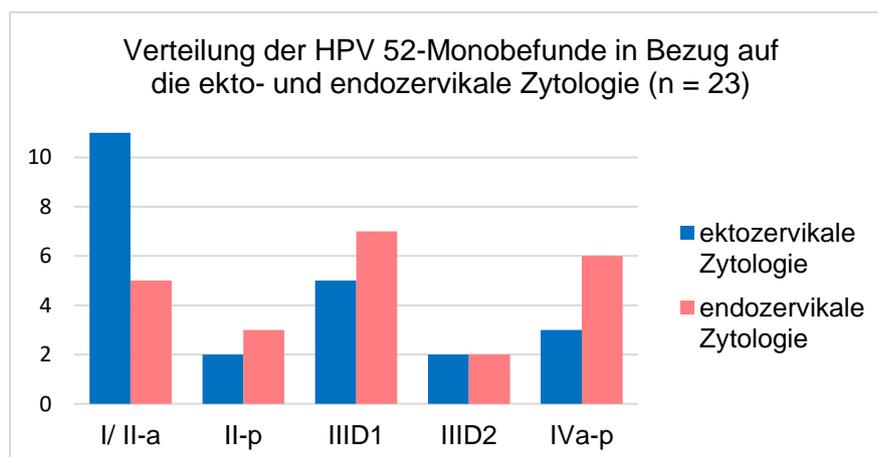


Abbildung 53: Verteilung der HPV 52-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 23)

3.18.9. Einfluss der HPV-58-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Die Tabelle 48 zeigt alle 20 HPV 58-Monobefunde. Der endozervikale Shift wird bei den leicht- und schwergradigen Dysplasie beobachtet. Der Umschlag findet bereits bei PapIIID1 statt. Bei der ektozervikal gelegenen Pap IVa-p befinden sich 10% der HPV-58-Monobefunde, während sich die Fälle in der endozervikalen Pap IVa-p-Gruppe auf 35% erhöhen. Die relative Anzahl der endozervikalen Zytologie steigt um 250 %. Aufgrund der Fallzahlen handelt es sich um ein vorläufiges Ergebnis.

Tabelle 48: Einfluss der HPV 58-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	7	35	I/ II-a	3	15	-57
II-p	1	5	II-p	0	0	/
IIID1	2	10	IIID1	4	20	100
IIID2	8	40	IIID2	6	30	-25
IVa-p	2	10	IVa-p	7	35	250

Der endozervikale Shift der schweren Dysplasie ist bei dem HPV 58 am stärksten ausgeprägt.

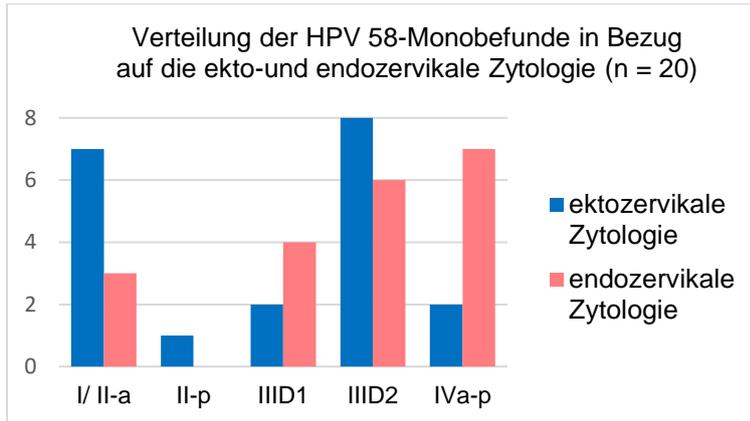


Abbildung 54: Verteilung der HPV 58-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20)

3.18.10. Kerntabelle I: Einfluss aller HR-HPV der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie

In der Kerntabelle I sind alle HR-HPV der Gardasil®9-Reihe dargestellt. Bei Pap I/II-a ist der „Ektozervikale Shift“ zu beobachten. Bei allen HR-HPV der Gardasil®9-Reihe finden sich ektozervikal mehr Befunde als endozervikal. Bereits bei den mäßiggradigen endozervikalen Dysplasien tritt ein endozervikaler Shift auf. Hier stellen HPV 52 und HPV 58 eine Ausnahme dar. Bei dem HPV 45 sind die kleinen Fallzahlen zu beachten. Bei Pap IVa-p zeigt sich der endozervikale Shift bei allen HR-HPV. Alle Viren zeigen eine charakteristische Steigerung von ekto- auf endozervikal.

Tabelle 49: Einfluss der HR-HPV der Gardasil®9-Gruppe auf das Verhältnis der ekto- und endozervikalen Zytologien ("ektozervikaler Shift versus endozervikaler Shift")

Zytologie	HPV 16		HPV 18		HPV 31		HPV 33		HPV 45		HPV 52		HPV 58	
	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo
I/ II-a	43	18	5	5	12	3	5	1	2	0	11	5	7	3
II-p	6	8	0	1	0	1	0	1	0	0	2	3	1	0
IIID1	38	22	6	2	11	5	3	2	2	1	5	7	2	4
IIID2	70	59	4	5	6	10	3	6	0	1	2	2	8	6
IVa-p	91	141	5	7	10	20	6	7	2	4	3	6	2	7
Gesamt	248		20		39		17		6		23		20	

3.19 Einfluss der HR-HPV, die nicht der Gardasil®9-Reihe angehören, auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Nach unserer Kenntnis hat sich bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Arbeitsgruppe mit der Nicht-Gardasil®9 HR-HPV-Monobefunde beschäftigt.

Analog zur bisherigen Vorgehensweise wurde der Einfluss der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde (HPV 35, 39, 51, 56, 68) auf die ekto- und endozervikale Zytologie untersucht. Auch hier zeigen sich kleine, statistisch nicht aussagekräftige Fallzahlen, so dass alle nicht in der Gardasil®9-Impfung enthaltene HR-HPV kumulativ betrachtet wurden. Die 59 Befunde zeigen einen besonders stark ausgeprägten endozervikalen Shift bei Pap IVa-p mit einer relativen Steigerungsrate von 3 auf 16 (433%) und ektozervikal von 13 auf 21. Der Umschlag von der ekto- auf das endozervikale zytologische Befunden liegt bei Pap IIID2.

Die Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe umfasst 373 Patientinnen und der Gruppe der nicht-Gardasil HR-HPV umfasst lediglich 59 Patientinnen.

In der Gegenüberstellung zu der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 verzeichnet sich eine ähnliche Tendenz, aber mit einem ausgeprägten endozervikalen Shift bei der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde.

Tabelle 50: Einfluss der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 59)

ektozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	endozervikale Zytologie	Gesamtzahl	%	Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
I/ II-a	21	36	I/ II-a	13	22	-38
II-p	3	5	II-p	2	3	-33
IIID1	22	37	IIID1	15	25	-32
IIID2	10	17	IIID2	13	22	30
IVa-p	3	5	IVa-p	16	27	433

Bei den unauffälligen, atypischen und geringgradigen dysplastischen Befunden zeigt sich ein ektozervikaler Shift, während bei den mäßig- und schwergradigen Dysplasien zeigt sich ein endozervikaler Shift.

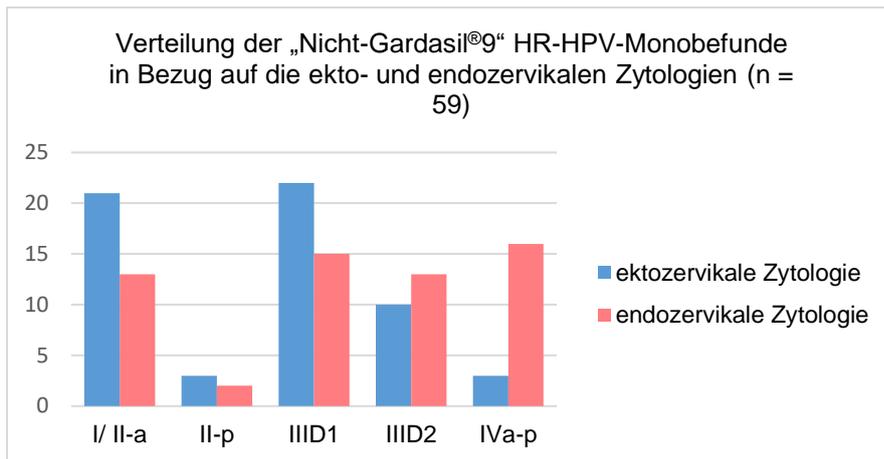


Abbildung 55: Verteilung der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikalen Zytologien (n = 59)

Kerntabelle II: Einfluss der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde auf die endozervikale Zytologie

Tabelle 51: Einfluss der HR-HPV der „Nicht-Gardasil®9“-Gruppe auf das Verhältnis der ekto- und endozervikalen Zytologien ("ektozervikaler Shift versus endozervikaler Shift")

Zytologie	HPV 35		HPV 39		HPV 51		HPV 56		HPV 59		HPV 68	
	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo	ekto	endo
I/II-a	0	0	3	1	6	3	4	3	5	4	3	2
II-p	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0
III D1	7	4	3	3	5	3	3	2	2	1	2	2
III D2	2	1	1	2	5	6	0	2	2	2	0	0
IVa-p	1	5	1	2	1	5	0	0	0	3	0	1
Gesamt	10		8		17		8		11		5	

3.20 Relative Steigerungsraten

Die drei wichtigsten HR-HPV-Gruppen werden in Abhängigkeit zum zytologischen Pap IVa-p gegenübergestellt. Die relativen Steigerungsraten in diesen Gruppen stellten sich unterschiedlich dar. Die höchsten endozervikalen Steigerungsraten findet sich in der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde, gefolgt von der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16. Den geringsten Einfluss haben die HPV 16-Monobefunde.

Die Aussagekraft der obigen Befunde wird durch die unterschiedlichen Fallzahlen eingeschränkt. So finden sich in der Gruppe HPV 16 mono 248 Fälle, in der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde der Gardasil®9-Reihe und in der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde lediglich 59. Die ekto- und endozervikale Steigerungsraten in der letzteren Gruppe sollten deshalb kritisch hinterfragt werden.

Tabelle 52: Relative Steigerungsraten: Anzahl der endozervikalen Zytologie im Vergleich zur Anzahl der ektozervikalen Zytologie (100%) in Abhängigkeit vom HPV-Status

	ektozervikal IVa-p		endozervikal IVa-p		Relative Anzahl der endozervikalen Zytologie in %
	Anzahl	%	Anzahl	%	
HPV 16	91	100	141	155	55
Gardasil®9-HR HPV ohne HPV 16	30	100	51	170	70
„Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV	3	100	16	533	433

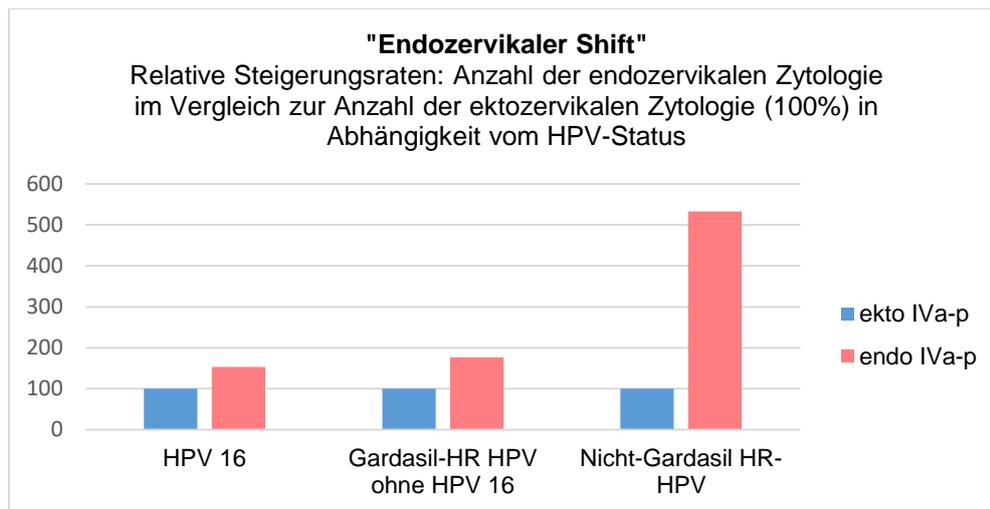


Abbildung 56: "Endozervikaler Shift" - Relative Steigerungsraten: Anzahl der endozervikalen Zytologie im Vergleich zur Anzahl der ektozervikalen Zytologie (100%) in Abhängigkeit vom HPV-Status

Zusammenfassung: Die relative Zunahme der endozervikalen Zytologien kann durch die Kombination von HPV 16 mit den verbleibenden HR-HPV der Gardasil®9-Reihe und der „Nicht-Gardasil®“-HPV gesteigert werden.

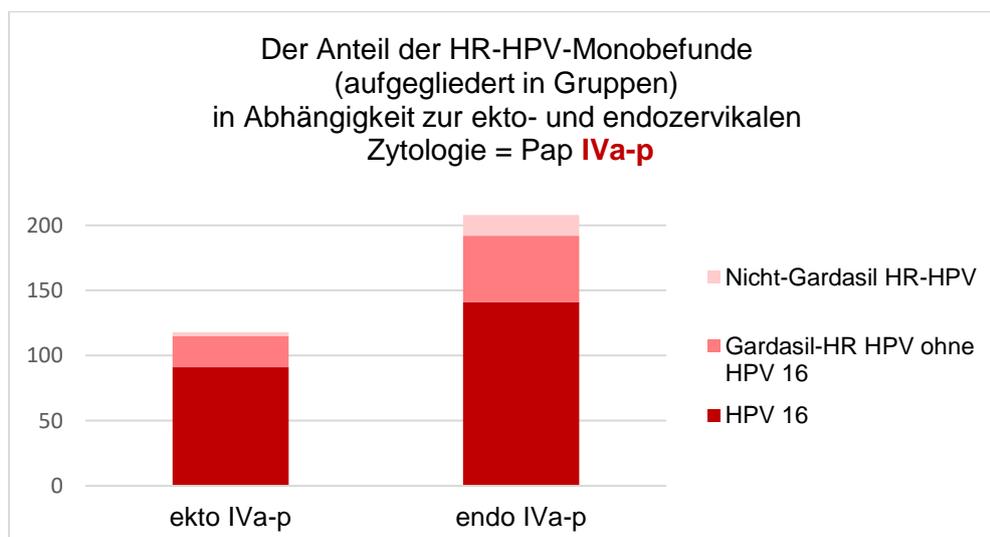


Abbildung 57: Der Anteil der HR-HPV in Gruppen in Abhängigkeit zu der ekto- und endozervikalen schweren Dysplasie = IVa-p

4. Diskussion

Die Daten eines selektionierten Patientenkollektivs von 1133 Patientinnen wurden in dem Zeitraum zwischen Mai 2011 und März 2021 in der Dysplasie-Einheit der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universität zu Köln analysiert. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen kommt mit der Einweisungsdiagnose einer „zervikalen Dysplasie“. Daneben werden in der Dysplasie-Einheit in geringerem Umfang auch Patienten mit vulvären und/oder perianalen Dysplasien behandelt. Bei diesen Patientinnen wird im Rahmen der Routineuntersuchung zusätzlich eine zytologische Diagnostik der Ekto- und Endozervix, sowie eine Kolposkopie einschließlich einer HPV-PCR durchgeführt. Bei der Mehrzahl dieser Patientinnen zeigen sich zytologisch unauffällige Befunde (Pap I/II-a) sowohl der Ekto- als auch der Endozervix. Bei allen Patientinnen mit ekto- und endozervikaler Zytologie liegt grundsätzlich auch eine HPV-PCR vor.

Die Einteilung der zytologischen Befunde erfolgte in der Zeit von Mai 2011 bis Juni 2014 nach der Münchner Nomenklatur II und in der Zeit von Juli 2014 bis März 2021 nach der Münchner Nomenklatur III.

Sämtliche zytologische Befunde wurden in der hiesigen Abteilung für Pathologie und Zytologie am Universitätsklinikum Köln erhoben. Die Befundungen wurden grundsätzlich vom jeweils gleichen Untersuchungsteam durchgeführt, so dass eine Konstanz der zytologischen Befundungen gewährleistet werden konnte.

Alle nach früheren Münchener Nomenklatur II befundeten Zytologien wurden nachträglich und zeitnah nach der Einführung der MNK III in diese transferiert. Dies Vorgehen erfolgte ausschließlich durch die Mitarbeiterinnen der Abteilung für Zytologie, so dass ebenfalls eine *Konstanz* in der Befundung gewährleistet werden konnte.

Insgesamt wurden 1225 Patientinnen mit einer ekto- und endozervikalen Zytologie und einer synchronen HPV-PCR in die Auswertung eingeschlossen. Gemäß der MNK III waren zunächst auch alle glandulären, endometrialen, unklaren oder sog. „X“-Befunde sowie alle Pap III-p Befunde in der Gesamtsumme erhalten.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der HP-Viren auf die ekto- und endozervikale Zytologie. Aus methodischen Gründen wurden nur die *platteneithelialen* Befunde in die statistische Auswertung einbezogen. Nur so ist ein Vergleich zwischen den zytologischen Befunden der Ektozervix und Endozervix möglich.

Es wurden weiterhin sog. „zytologische Befundkategorien“ gebildet, um weitere Korrelationen der zytologischen Befunde untersuchen zu können.

Unter den Befunden befanden sich zehn glanduläre bzw. endometriale und vier unklare „X“-Befunde. Letztendlich blieben nur plattenepithelialen Zytologien übrig, welche einen Anteil von ungefähr 99 % aller Befunde hatten.

Die Anzahl der Pap-III-p Befunde betrug 39. Ein Pap III-p Befund stellt im Grunde genommen keine eigene Entität dar, er umfasst eine Gruppe von zytologischen Veränderungen, die sich nicht eindeutig zuordnen lassen. Es handelt sich beim Pap III-p weder um eine eindeutige Dysplasie noch um einen eindeutigen unauffälligen Befund. Erst bei Verlaufskontrollen kann festgestellt werden, ob es sich um einen dysplastischen oder einen benignen Befund handelt. Aus diesem Grunde eignet sich der Pap III-p nicht zur Bewertung in eine „größer-kleiner-“ oder „gleich“-Relation im Vergleich der ekto- und endozervikalen zytologischen Befunde.

Die Kombination eines glandulären mit einem plattenepithelialen Befund - z.B. Pap III-g versus Pap IIIID2 - lässt sich ebenfalls nicht in einer „größer-kleiner“-Relation ausdrücken.

Folglich werden alle Fälle mit gleichzeitigem Vorkommen von glandulären und plattenepithelialen Zytologien nicht in die Auswertung aufgenommen.

Im untersuchten Patientenkollektiv werden also *ausschließlich* Patientinnen mit plattenepithelialen Befunden eingeschlossen. Hier gibt es verschiedene Kombinationsmöglichkeiten:

1. In beiden Kompartimenten (Ekto- und Endozervix) finden sich Dysplasien
2. Nur in einem Kompartiment findet sich eine Dysplasie, das andere Kompartiment ist dysplasiefrei
3. Beide Kompartimente sind dysplasiefrei
4. Es finden sich Kombinationen von Atypien („Pap II-p“) mit Dysplasien oder auch unauffälligen Befunden

Bei Vorliegen eines ekto und endozervikal gelegenen unauffälligen Befundes Pap I bzw. Pap II-a kann die HPV-PCR positiv oder negativ sein.

Es ist retrospektiv nicht immer zu erheben, ob ein unauffälliger Befund der Gruppe I zugeordnet werden kann, d.h. eine Patientin, die in der Vorgeschichte noch nie eine Dysplasie hatte oder der Gruppe II-a, d.h. eine Patientin, die in der Vorgeschichte bereits eine Dysplasie hatte. Aus methodischen Gründen wurde deshalb *alle unauffälligen zytologischen* Befunde in der sog. „Gruppe I/II-a“ zusammengefasst.

Eine Übersicht sämtlicher zytologischer und sämtlicher HPV-Befunde ist aus Tab. 3 ersichtlich. Ebenfalls sind in dieser Tabelle die zytologischen „Befundkategorien I, II, III“ enthalten sowie eine Übersicht der möglichen HPV-Befunde, die in Kategorien zusammengefasst sind. Gegenübergestellt sind alle Patientinnen, die in der PCR keinen HPV-Nachweis haben, so genannte

HPV-PCR *testnegative* Befunde, und die Patientinnen mit in der PCR nachgewiesenen HPV, so genannte HPV-positive Befunde. Die Patienten mit positiven HPV-Befunden werden noch in die Risikoklassen „Hochrisiko“, „Potentiell-Hochrisiko“ und „Niedrigrisiko“ klassifiziert.

Des Weiteren müssen HPV-Monobefunde von den HPV-Kombinationsbefunden unterschieden werden.

In der vorliegenden Arbeit haben wir zusätzlich noch die Gruppe der „Gardasil®9-Viren“ und der „Nicht Gardasil®9-Viren“ untersucht.

Wir haben zunächst die Verteilung aller Patienten (n = 1133) nach Altersklassen untersucht. Der Mittelwert liegt bei 35 Jahren, der Median bei 33 Jahren. In der Abbildung 2 ergibt sich ein Überwiegen in den Altersklassen „26-30 Jahre“ sowie „31-35 Jahre“ an zweiter Stelle.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen aus der Literatur, so zeigt sich nach den Autoren Aro und Nieminen aus dem Jahr 2019 eine ähnliche Altersverteilung [40]. Eine ähnliche Patientenzahl (n = 1279) wurde nach Alter und nach atypischen beziehungsweise dysplastischen Zytologien stratifiziert. Die zytologischen Ergebnisse wurden nach dem Bethesda-System dokumentiert. Die Einteilung erfolgte in drei Altersklassen. In der Altersgruppe unter 30 Jahren wurden 339 Ergebnisse ausgewertet. Die Mehrheit der Patientinnen (n = 614) befindet sich in der Altersgruppe zwischen 30 und 44 Lebensjahr. 326 Patientinnen waren älter als 45 Jahren. In der zytologischen Gruppe ASC-US (nach MNK III einem Pap II-p entsprechend) wurden in dieser Vergleichsstudie mehr Ergebnisse in allen drei Altersgruppen befundet. Bei den LSIL (entsprechend Pap IIID1) zeigt sich ein Überwiegen in der oben genannte Vergleichsstudie in allen drei Altersklassen. Im Gegensatz hierzu sind die Anteile der ASC-H ((entsprechend Pap IIID2) und HSIL (entsprechend Pap IVa-p) in unserem Patientenkollektiv deutlich höher insbesondere bei dem Pap IVa-p-Befunden in der Altersklasse zwischen 30 und 44 Jahren. Der Anteil der unauffälligen Zytologien ist in beiden Patientenkollektiven gleich hoch [40].

Dagegen zeigt sich in der demographischen Studie von Banik et al. [41] vom Jahre 2011 ein gegenteiliges Bild. Dort wurden insgesamt 1699 Patientinnen untersucht. Ungefähr 90 % der Zytologien wurden als unauffällig befundet. Von den restlichen 10 % haben die LSIL (entsprechend Pap IIID1) einen Anteil von 77 %, die HSIL (entsprechend Pap IIID2/Pap IVa-p) einen Anteil von ca. 14 % und ASC-US (entsprechend Pap II-p) einen Anteil von ca. 2 %. Die atypischen und dysplastischen Befunde waren vor allem in der Altersklasse zwischen 30

und 44 Lebensjahr (n = 58) zu finden. In der Altersgruppe älter 45 Jahre wurden ausschließlich LSIL (entsprechend Pap IIID1) dokumentiert [41].

In einer Schweizer Studie [42] präsentierten Petignat et al. im Jahre 2005 die Ergebnisse von 7254 Patientinnen. Die Altersverteilung erfolgte in 10-Jahresabständen. Die Mehrzahl der Patientinnen befand sich in der Altersklasse zwischen 30 und 39 Jahren. Von allen untersuchten Patientinnen waren insgesamt 7021 der zytologischen Befunde unauffällig. Im Vergleich zu unseren Daten zeigt sich in der Schweizer Studie ein sehr hoher Anteil an unauffälligen Zytologien (34 % vs. 96 %). Die übrigen 233 zytologischen Befunde wurden nach Altersklassen und nach den Befundkategorien ASC-US (entsprechend Pap II-p), LSIL (entsprechend Pap IIID1) und HSIL (entsprechend Pap IIID2/Pap IVa-p) eingruppiert. Die Gruppe ASC-US (entsprechend Pap II-p) macht etwa 1,1 % der positiven Zytologien aus. Die LSIL (entsprechend Pap IIID1) hat den höchsten Anteil mit 1,8 % und für HSIL (entsprechend Pap IIID2/Pap IVa-p) verbleiben nur 0,3 %. Die Mehrheit der LSIL-Befunde zeigte sich in der Altersgruppe kleiner als 29 Jahre im Gegensatz zu unseren Daten, welche einen Peak der „Gruppe Pap IIID1“ in der „Altersklasse 26 - 30 Jahre“ zeigt. Grundsätzlich ist die HSIL in dieser Studie in sehr geringem Maß vertreten [42].

In der Dysplasie-Einheit der Universitätsfrauenklinik Köln werden bei *allen* Patientinnen regelmäßig *getrennte* ekto- und endozervikale zytologische Abstriche entnommen und grundsätzlich synchron eine HPV-PCR durchgeführt.

Die entnommenen Zellen werden auf getrennten Objektträgern (Beschriftung: „Ektozervikal“ bzw. „Endozervikal“) abgestrichen und separat befundet. Es existieren also pro Patientin immer zwei voneinander unabhängige zytologische Befunde.

Vergleicht man dieses Vorgehen mit dem der zur Verfügung stehenden Literatur, ist festzuhalten, dass außerhalb entweder nur die das Ergebnis der ektozervikalen Zytologie oder das einer sog. „Sammelzytologie“ in die Untersuchung eingegangen ist.

Bei der Sammelzytologie werden die Zellen der Ekto- und Endozervix auf *einem* Objektträger abgestrichen und der jeweilig höchste zytologische Befund als Ergebnis vermerkt. Eine topographische Zuordnung ist also nicht möglich.

Im Allgemeinen wird in den weltweiten Guidelines die Abstrichentnahme mittels Sammelbefundung vorgeschrieben. Vorausgesetzt wird eine ausreichende Qualität der Abstriche der Portiooberfläche sowie des Zervikalkanals.

In Deutschland sind die Verfahren der konventionellen Zytologie und Dünnschichtzytologie etabliert. In beiden Fällen handelt es sich um Sammelzytologien. Nach Studienlage ist die konventionelle Zytologie der Dünnschichtzytologie ebenbürtig. Im Abklärungsalgorithmus für

das Zytologie-Screening des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) von 2020 werden in allen Altersklassen die jeweiligen zytologischen Sammelbefunde verwendet [5].

Im Jahr 2021 veröffentlicht die „Polnische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ Leitlinien, in denen festgelegt wurde, dass eine flüssigkeitsbasierte Zytologie (LBC) als Screening-Methode für die Beurteilung der Cervix angewandt werden *kann*. Die Gesellschaft hat sogar in Pandemiezeiten die Methode der Selbstentnahme auch als Triage-Instrument empfohlen [43].

In Japan wird die Verwendung eines Spatels/Bürstchens mit flüssigkeitsbasierter Zytologie (LBC) für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge gesetzlich geregelt [44].

Die überarbeiteten US-Richtlinien für Gebärmutterhalskrebs-Screening bieten die Möglichkeit eines primären Tests auf humane Papillomaviren (HPV), eines Pap-Tests oder eines gemeinsamen Tests [45].

In der vorliegenden Untersuchung an der Unifrauenklinik Köln wurden Befundkategorien definiert:

Einteilung der zytologischen Ergebnisse in Befundkategorien

In der retrospektiven Analyse werden die Ergebnisse von 1133 bzw. 921 Patientinnen (Bezug: Kapitel 4.4) in drei Befundkategorien eingeteilt:

Befundkategorie I: EKTO>ENDO: Für diese Kategorie gilt, dass der ektozervikale zytologische Befund *immer* größer ist als der endozervikale.

Befundkategorie II: EKTO=ENDO: Für diese Kategorie gilt, dass der ektozervikale zytologische Befund *immer gleich groß*, ist wie der endozervikale.

Befundkategorie III: EKTO<ENDO: Für diese Kategorie gilt, dass der ektozervikale zytologische Befund *immer* kleiner ist als der endozervikale.

Zur Untersuchung kommen zunächst **1133** Patientinnen. Hierbei handelt es sich um ein unselektioniertes Patientenkollektiv. In diesem Kollektiv befinden sich auch 212 Patientinnen mit einem Ergebnis I/II-a ektozervikal und I/II-a endozervikal. Hierbei ist zu beachten: Je größer der Anzahl der *unauffälligen* zytologischen Befunde ist, desto geringer ist die Aussagekraft der Untersuchung, da die Anzahl der Patientinnen der „Befundkategorie II EKTO=ENDO“ steigt. Die Aussagekraft der Befundkategorien I und II ist zu Gunsten der Befundkategorie II verzehrt.

Es wurden die Ergebnisse Befundkategorien I,II,III zunächst für das Gesamtkollektiv (n=1133) errechnet.

In einem zweiten Schritt hatten wir ein neues Kollektiv definiert, in dem die 212 Patientinnen mit unauffälliger Zytologie ekto- und endozervikal ausgeschlossen wurden. Es ergab sich somit eine korrigierte Gesamtzahl von **921** Patientinnen. Für dieses korrigierte Kollektiv fand eine neue Berechnung statt.

Im Gesamtkollektiv (n=1133) ergaben sich folgende Berechnungen:

7% in der **Befundkategorie I: EKTO>ENDO**,
60% in der **Befundkategorie II: EKTO=ENDO** und
33% in der **Befundkategorie III: EKTO<ENDO**.

Im korrigierten Gesamtkollektiv (n=921) ergaben sich folgende Berechnungen:

8% in der **Befundkategorie I: EKTO>ENDO**,
51% in der **Befundkategorie II: EKTO=ENDO** und
41% in der **Befundkategorie III: ENDO>EKTO**.

Sämtliche nachfolgende Berechnungen beziehen sich auf das korrigierte Kollektiv.

Die Summe (453 Fälle) der ungleichen Befunde in den **Befundkategorien I und III** entspricht nahezu der Summe (468 Fälle) der gleichen Befunde in der Befundkategorie II.

Für den klinischen Alltag ist entscheidend, dass in allen Fällen der Befundkategorie III die koloskopische Untersuchung nicht zielführend ist.

Kernbotschaft bezüglich der Befundkategorie I EKTO>ENDO:

1. In nur 8% der Fälle ist der ektozervikale zytologische Befund größer als der endozervikale.
2. Der jeweilige ektozervikale zytologische Befund ist am häufigsten mit einem endozervikalen Befund kombiniert, der eine Stufe geringgradiger ist:
z.B. 30 Fälle mit Pap IIID1 ektozervikal, davon 29 Fälle mit Pap I/II-a endozervikal
z.B. 18 Fälle mit Pap IIID2 ektozervikal, davon 10 Fälle mit Pap IIID1 endozervikal
z.B. 20 Fälle mit Pap IVa-p ektozervikal, davon 16 Fälle mit Pap IIID2 endozervikal

Kernbotschaft bezüglich der Befundkategorie II EKTO=ENDO:

1. In 51% der Fälle ist der ekto- und endozervikale zytologische Befund gleich.
2. Nach Ausschluss der unauffälligen Befunde I/II-a ekto- und endozervikal, verbleiben in dieser Gruppe 35 Fälle mit Atypien und 433 Fälle mit Dysplasien.

3. Mit steigendem Dysplasiegrad steigt die Anzahl der zytologisch gleichen Befunde. Ein Maximum wird erreicht mit 37% in der Gruppe Pap IVa-p.

Kernbotschaft bezüglich der Befundkategorie III ENDO>EKTO:

1. In 41% der Fälle ist der endozervikale zytologische Befund größer als der ektozervikale.
2. Der jeweilige endozervikale zytologische Befund ist am häufigsten mit einem ektozervikalen Befund kombiniert, der eine Stufe niedriggradiger ist:
z.B. 16 Fälle mit Pap II-p endozervikal, alle mit Pap I/II-a ektozervikal
z.B. 68 Fälle mit Pap IIID1 endozervikal, davon 61 Fälle mit Pap I/II-a ektozervikal
z.B. 117 Fälle mit Pap IIID2 endozervikal, davon 74 Fälle mit Pap IIID1 ektozervikal
z.B. 179 Fälle mit Pap IVa-p endozervikal, davon 80 Fälle mit Pap IIID2 ektozervikal

„Ekto- und endozervikaler Shift“

Es wird auf die Tabelle 10 verwiesen. Grundlage sind zytologische Befunde von 1133 Patientinnen. Die zytologischen Befunde einer Gruppe sind in unterschiedlichem Ausmaß topographisch in der Ekto- oder Endozervix lokalisiert. Es zeigen sich hierbei folgende Gesetzmäßigkeiten:

- *Die unauffälligen Befunde (Pap I/II-a) sowie die leichten Dysplasien (Pap IIID1) sind zahlenmäßig mehr ektozervikal als endozervikal lokalisiert. Dieser Umstand wird im Weiteren als sog. „**ektozervikaler Shift**“ bezeichnet.*
- *Die mäßig- bis schwergradigen Dysplasien (Pap IIID2, Pap IVa-p) sind zahlenmäßig mehr endozervikal als ektozervikal lokalisiert. Dieser Umstand wird im Weiteren als sog. „**endozervikaler Shift**“ bezeichnet.*

Die Entwicklung von zervikalen Dysplasien ist HPV-assoziiert. Diese Tatsache wird unterstrichen durch die Ergebnisse in Tabelle 29, die die Verteilung der HPV-Monobefunde in Abhängigkeit der Zytologie beschreibt. Die unauffälligen Befunde sind in 60% mit HPV-lowrisk assoziiert. Die mäßig- bis schwergradigen Dysplasien sind in 77% mit HPV-highrisk assoziiert. Es zeigt sich somit ein reziprokes Verhältnis zwischen den zytologischen Befunden und den HPV-Infektionen.

Die Auswertung der Daten betont die Notwendigkeit der Durchführung einer getrennten ekto- und endozervikalen Abstrichentnahme. Die Literatur bietet nur wenige Vergleichsmöglichkeiten. In einer slowakischen Studie vom Jahr 2008 von Kudelova et al. wurden bei insgesamt 142 Patientinnen getrennte Abstriche der Ekto- und Endozervix entnommen. Ektozervikal wurden 88 % der Abstriche als unauffällig dokumentiert. Dagegen waren endozervikal nur 66 % unauffällig. Qualitativ zeigen unsere Untersuchung ähnliche Ergebnisse

(s. Tabelle 10), wobei der Anzahl der unauffälligen Befunde deutlich geringer sind (34 % ekto- und 23 % endo-zervikal). Bereits bei Pap IIID1 endozervikal zeigte sich in der oben genannten Studie eine Zunahme der Dysplasien auf 20,8% versus 4% ektozervikal. Bei Pap IVa-p endozervikal lag der Zuwachs von 4,1 % versus 0% in der ektozervikalen Gruppe. Letztendlich unterstreicht die Studie die Notwendigkeit einer getrennten Untersuchung beider zervikalen Regionen. [46].

2020 haben Gupta et al. die konventionellen Zytologien zwischen 2006 und 2018 retrospektiv ausgewertet. Die Abstrichentnahme erfolgte durch eine Cytobrush Papsmear Kit, welcher aus Ayre's Spatel und einer endozervikalen Bürste bestand. Durch die getrennte Abnahme der Zytologien verringert sich die Rate der unbefriedigenden Ergebnisse und verbessert die Erkennung von plattenepithelialen und glandulären Präkanzerosen [47].

2021 wurden im Rahmen einer Studie von Rubesa-Mihaljevic et al. 150 Patientinnen analysiert, die jeweils einen Pap-Test auf drei Objektträgern, eine Biopsie und eine endozervikale Kürettage (ECC) bekommen haben. Anschließend wurden diese Patientinnen konisiert. Die endgültige Histologie bestätigte insgesamt 145 Fälle von HSIL und 3 Krebsfälle. Die Korrelation zwischen dem Pap-Test und der Biopsie/ der ECC zeigte, dass die diagnostische Genauigkeit des Pap-Tests deutlich höher ist ($p < 0,0001$). Die endozervikale Bürstenzytologie bestätigte HSIL+ im Endozervikalkanal in 83 % und endozervikale Kürettage nur in 35 % der Fälle ($p < 0,0001$).

Der Pap-Test auf drei Objektträgern ermöglicht einen besseren Nachweis von HSIL im Vergleich zur Probenbiopsie/endocervikale Curettage. Dies gilt insbesondere bei Läsionen, die im Endozervikalkanal lokalisiert sind und mit einer endozervikalen Bürste entnommen wurden [48]. Der Nachteil dieser Studie ist die geringe Fallzahl.

Li et al. haben im Jahr 2021 retrospektiv 2088 Patienten analysiert, die eine Kolposkopie, Biopsie und eine endozervikale Kürettage (ECC) als Diagnostik erhalten haben. Es wurde ein leicht anwendbares klinisches Vorhersagemodell erstellt, mit dem die Wahrscheinlichkeit einer positiven ECC bei Patientinnen mit Verdacht auf zervikale Läsionen zuverlässig abgeschätzt werden kann. Dies kann Klinikern helfen, Entscheidungen bezüglich des ECC-Verfahrens zu treffen und möglicherweise unerwünschte Wirkungen zu verhindern [49].

Die erhobenen histologischen Befunde in dieser Studie zeigen, dass die Dysplasien *vorwiegend* endozervikal sind. Dieser extern erhobene Befund deckt sich mit unseren eigenen Ergebnissen. Es konnte in unserem Patientenkollektiv gezeigt werden, dass die endozervikal liegenden Dysplasien vorzugsweise mit den zytologischen Befunden Pap IIID2 und Pap IVa-p assoziiert sind.

Luzzato et al. untersuchten 1996 den Unterschied in der Durchführung eines Zervixabstriches mit endozervikalen Cytobrush oder Holzspatula bei mehr als 56000 Patientinnen in der Detektion von intraepithelialen Neoplasien. Es wurde bewiesen, dass die Cytobrush-Abstriche effizienter als die Holzspatula-Abstriche bei der Erkennung intraepithelialer neoplastischer Läsionen waren.

Mit der endozervikalen Cytobrush wurden 14 % mehr neoplastische Läsionen entdeckt als mit der Holzspatel. Das deutet darauf, dass die meisten dieser Läsionen ihren Ursprung im endozervikalen Epithel haben [50].

Jordao et al. präsentierten die Ergebnisse aus einer brasilianischen Studie im Jahr 2020. Es wurden lediglich 78 Frauen eingeschlossen. Die Sensitivität der endozervikalen zytologischen Tests lag bei 72,7 %, die Spezifität bei 98,5 %, der positive und negative prädiktive Wert bei 88,9 % bzw. 95,6 %. Die Autoren schlussfolgern, dass die endozervikalen zytologischen Tests eine zuverlässige Methode zur Festlegung des Managements bei Patientinnen mit zytologischen HSIL-, ASC-H- und AGC-Befunden und unauffällige Kolposkopie ohne Einsicht der Transformationszone (TZ 3) darstellen [29]. Die Daten können aufgrund der kleinen Fallzahl an Untersuchten statistisch nicht beurteilt werden.

In einer Studie 2018 untersuchten Ureyen et al. 1049 Patientinnen mit ECC und HPV positiven Befund. Sie stellten fest, dass bei 2,5 % der Patientinnen mit HPV 16 positiven Befund und normaler Zytologie eine CIN2+-Läsion dokumentiert wurde. Bei 11 % der Patientinnen mit unauffälliger Kolposkopie und mit einem HPV positiven Befund wurden CIN2+ Läsionen in der ECC festgestellt. Die Autoren nehmen an, dass die ECC wesentliche Rolle in der Erkennung von endozervikalen dysplastischen Befunden spielen könnte [51].

Pierson und Johnson analysierten 2020 den Nutzen von endozervikalen Abstrichen. Es wurden 3026 Patientinnen untersucht. Die Gesamtprävalenz von hochgradigen Dysplasien in **endozervikalen** Proben bei Frauen mit weniger als hochgradigen Pap-Befunden betrug 5,3 %. Bei 4,2 % (126/3026) aller Teilnehmerinnen wurde bei der endozervikalen Probenahme eine CIN2+-Läsion festgestellt, die sonst nicht erkannt worden wäre. Diese Studie zeigte, dass die endozervikale Probenentnahme bei weniger als hochgradigen Pap-Abstrichen einen diagnostischen Nutzen hat [52].

Diese Studie ist unserer qualitativ gleichgestellt. Es fällt auf, dass die Anzahl der endozervikalen Dysplasien gering ist im Vergleich zu unseren Zahlen. Es kann daran liegen, dass in der Dysplasie-Einheit in der Uni-Frauenklinik vornehmlich Patientinnen mit Dysplasien überwiesen wurden.

Song et al. haben 2017 in einer retrospektiven Studie den Nutzen einer endozervikalen Kürettage (ECC) als Screeningmethode analysiert. Bei 0,6 % der Frauen wurde eine HSIL+ mittels einer ECC allein diagnostiziert. Bei niedriggradigen intraepithelialen Läsionen und normaler Kolposkopie lag der zusätzliche Nutzen bei 0,6 %, 0,8 % bzw. 1,1 % in den drei Altersgruppen. Bei den hochgradigen intraepithelialen Läsionen lag der zusätzliche HSIL+-Nutzen durch eine ECC zwischen 1,4 % und 6,6 %. Die Autoren schlossen daraus, dass die Leistung der ECC mit dem Alter, dem Schweregrad der Zytologie und dem abnormen kolposkopischen Befund zunimmt. Wenn der zytologische Befund HSIL+ ist, ist der Nutzen der Durchführung einer ECC besonders für Frauen ab 35 Jahren hoch [53].

Lui und Walker haben im Jahr 2017 204 Frauen mittels ECC untersucht. Bei Frauen mit ASC-US- oder LSIL-Zytologie lag der Gewinn an CIN 2+ beim ECC bei 13,0 %, dagegen wurden bei Frauen mit unauffälliger Zytologie und Kolposkopie nur 5 % mehr CIN 2+-Läsionen festgestellt. Durch die ECC konnten 25,8% HSIL-Befunde diagnostiziert werden. Die Autoren stellten fest, dass eine ECC bei bestimmten Patientenkollektiven oder bei unzufriedenstellenden Untersuchungsbedingungen einen Nutzen bezüglich der Erkennung hochgradiger intraepithelialen Neoplasien bringen könnte [54]. In dieser Studie war die Patientenzahl gering.

Zusammenfassung: Nach Analyse der Vergleichsstudien wird die Notwendigkeit und der Nutzen einer endozervikalen Untersuchung bestätigt. Welche Untersuchungsmethode verwendet wurde (ECC, endozervikale Bürste, Abstrich) war dem Untersucher überlassen.

Einfluss von HPV auf das zytologische Ergebnis

In der bereits bekannten Literatur wurde der Einfluss von HPV *lediglich* auf die **ektozervikale** bzw. auf die **Gesamt-Zytologie** analysiert.

Aleksioska-Papestiev et al. haben 2018 in einer retrospektiven Studie die Prävalenz von HPV in zervikalen intraepithelialen Läsionen untersucht. Von 1895 Patientinnen hatten 769 - entsprechend 40 % - eine positive HPV-PCR. Alle 769 HPV-PCR wurden in den verschiedenen zytologischen Kategorien untersucht. 74 HPV-Befunde sind mit ASCUS (Pap II-p) und 217 HPV-Befunde mit einer CIN 1 (Pap IIID1) assoziiert. 255 Fälle liegen bei einer CIN 2 (Pap IIID2) und 144 Fälle bei einer CIN 3 (Pap IVA-p) vor. Dies entspricht etwa der HPV-Verteilung im Patientenkollektiv der Universitäts-Frauenklinik in Köln. Die unauffälligen Pap-Befunde wurden nicht in der Studie diskutiert [55].

An einer Studie von Beyazit im Jahre 2018 nahmen 201 Frauen teil, von denen 72 normale und 129 abnormale Pap-Befunde hatten. Bei 91 (45,2 %) der 201 untersuchten Frauen wurde eine positive HPV-PCR nachgewiesen. Bei 35 (49 %) der Patientinnen von den 72 mit normalem zervikalem Zytologiebefund wurde ein positiver HPV-Befund festgestellt, während 33 (35 %) der 94 Patientinnen mit ASCUS, 18 (62 %) der 29 Patientinnen mit LSIL und 5 von 29 Patienten mit LSIL und 5 (83 %) von 6 Patienten mit HSIL HPV-positiv waren [56].

2020 haben die Autoren Hashim et al. 3111 Patientinnen mit Pap-Abstrich und HPV-PCR untersucht. 229 der Pap-Abstriche konnten nicht ausgewertet werden. Bei 1278 (41 %) HPV-positiven Befunden lag eine unauffällige Zytologie vor, bei 717 entsprechend 23 % handelte sich um ASCUS-Befunde, bei 333 entsprechend 10 % aller Fälle wurden LSIL nachgewiesen und bei 554 ca. 17% aller HPV-Befunde fand sich eine hochgradige Dysplasie [57].

Lin und Lin untersuchten 2020 die Verteilung von HPV bei unterschiedlichen zytologischen Befunden und stellten fest, dass 2531 von knapp 7000 Patientinnen eine positive HPV-PCR aufwiesen. Davon lag die Mehrzahl mit 908 positiven HPV-PCR-Befunden bei HSIL, 778 Fälle bei ASCUS, 677 Fälle bei LSIL und 147 bei ASC-H [24].

In der Studie von Çalışkan wurden 2021 bei 409 Patientinnen zytologische Untersuchungen und jeweils eine HPV-PCR abgenommen. Insgesamt 172 (42,1 %) Patientinnen waren in der HPV-PCR positiv. Davon hatten 107 (26,2 %) HR-HPV. Die häufigsten HPV-Genotypen waren HPV 59 (16,6 %), 16 (15,9 %), 33 (13,4 %), 52 (13,4 %) und 51 (8,9 %) [58].

In der vergleichenden Untersuchung im hiesigen Universitätsklinikum ergaben sich von allen HR-HPV-Befunde 433 (74% aller HPV-Monobefunde) folgende Werte HPV 59 (2,5 %), HPV 16 (57,3 %), HPV 33 (3,9 %), HPV 52 (5,3 %) und HPV 51 (3,9 %).

Vergleich der HPV-Mono- und Kombinationsbefunde

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden ausschließlich HPV-PCR`s durchgeführt: Dies grundsätzlich bei *jeder* Entnahme eines ekto- und endozervikalen zytologischen Abstrichs.

Von 1133 Patientinnen ist in 923 Fällen entsprechend 81 % eine positive HPV-PCR und in 210 Fällen entsprechend 19 % ein HPV-negativer Befund dokumentiert.

58,2% (538 Pat.) aller Befunde sind HPV-Monoinfektionen, **41,8%** (385 Pat.) sind HPV-Kombinationsinfektionen.

Die Gruppe der HPV-Monobefunde (n=583) unterteilt sich in folgende Klassen: HR-, pHR- und LR-HPV-Monobefunden.

Innerhalb dieser Gruppe finden sich 433 Patientinnen mit **HR**-HPV-Monobefunden. Dies bedeutet das 74% aller HPV-Monobefunde der HR-Gruppe zugeordnet werden können. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (53 %) gehören der Altersgruppe 26-35 Jahre an, also Patientinnen in jüngeren Altersklassen.

Von 583 Patientinnen befinden sich nur 56 (9,6%) in der Gruppe mit **LR**-HPV-Befunden. Übereinstimmend mit der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde finden sich auch hier die Patienten in der Altersgruppen 26-35 Jahre.

Nur 49 Patientinnen befinden sich in der **pHR**-HPV-Befunde (8,4%) *gleichmäßig* in der Altersgruppe zwischen 21 und 40 Jahren verteilt.

Diese Daten stimmen zum größten Teil mit denen der Literatur überein. In der Studie von Aleksioika-Papestiev et al. zeigte sich 2018 eine ähnliche Verteilung der HPV-positiven Befunde. In der Studie wurden 1895 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 73 Jahren eingeschlossen. Die Prävalenz der HPV bei den unter 20-Jährigen war am höchsten und betrug 82,1%. Bei 79,1 % der Patientinnen mit CIN III wurde ein HR-HPV detektiert [55].

In der retrospektiven multizentrischen Studie von Bahramabadi et al. wurden die Daten von insgesamt 1079 Patientinnen mit einem zytologischen sowie einer HPV-PCR analysiert. HPV positiv waren 37,7 % (407 von 1079). 47 % von 407 HPV-positiven Befunden waren HR-HPV, 19 % pHR-HPV und 34 % LR-HPV. Es zeigte sich eine ähnliche altersentsprechende Verteilung der HPV-Untergruppen im Vergleich zu unseren Daten. Bezogen auf das Alter wurden die meisten HR- sowie die meisten LR-HPV-Befunde in den Altersklassen zwischen 20 und 40 Jahren dokumentiert, während die pHR-HPV-Befunde zwischen 30 und 40 Jahren nachzuweisen sind. Von den positiven Fällen hatten 252 (62 %) nur einen HPV-Genotyp und 155 (38,05 %) hatten mehrere HPV-Genotypen [59].

Für die Studie von Li und Wang 2020 waren von 27284 Patientinnen 3728 (17,53 %) HPV-positiv. Davon 3364 mit einer HPV-Monoinfektion und 364 mit multiplen HPV-Infektionen. In der Gruppe von 3364 HPV-Monoinfektionen wurden 78,3% der Patientinnen mit einer chronischen Zervizitis/CIN I, 18,7% der Patienten CIN II/CIN III und 3,0% Cervixcarcinom eingestuft [36]. Die Autoren stellten fest, dass es signifikante Unterschiede in der Anzahl der

Einzelinfektionen und Mehrfachinfektionen für die verschiedenen zervikalen pathologischen Grade gibt [36].

Im Pateinten-Kollektiv der zeigen sich 923 HPV-positive Befunde, davon handelt sich bei 538 Fällen entsprechend 58,2% um HPV-Monobefunde. 16% aller HPV-Monobefunden ist ein Pap IIID1 zuzuordnen und 67% sind mit Pap IIID2 und Pap IVa-p assoziiert.

In der Gruppe von **364** HPV-Mehrfachinfektionen wurden 51,6% der Patientinnen mit einer chronischen Zervizitis/CIN I, 42,6% der Patienten CIN II/CIN III und 5,8% Cervixcarcinom eingestuft.

Unsere Daten zeigen 923 HPV-positive Befunde, davon handelt sich bei 385 Fällen entsprechend 41,8% um HPV-Monobefunde. 20% aller HPV-Monobefunden ist ein Pap IIID1 zuzuordnen und 64,6% sind mit Pap IIID2 und Pap IVa-p assoziiert.

In der Studie von Jacome-Galarza et al. wurden 484 Patientinnen mit einem HPV-positiven Befund untersucht. Bei 62 % davon handelte sich um einen Monobefund und bei 38 % um Kombinationsbefunde [60].

In einer epidemiologischen Untersuchung von Syler et al. wurden 2021 insgesamt 9473 Patientinnen untersucht. 1359 Patientinnen entsprechend 14,4 % wiesen einen HR-HPV-positiven Befund auf. Altersbezogen wurden die Daten in einer Übersichtstabelle aufgeführt. Die Mehrzahl der HR-HPV-Befunde - 32,4 % - wurde in der Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahren dokumentiert. Mehr als die Hälfte der HR-HPV-Befunde waren bei den Patientinnen zwischen 20 und 39 Lebensjahr nachgewiesen [61]. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen unserer Untersuchung überein.

Bruno et al. untersuchten 2020 unter anderem die Verteilung der LR-HPV nach zytologischem Befund. Von insgesamt 909 Patientinnen waren 747 HPV positiv davon hatten 360 Patientinnen entsprechend 48,2 %, eine Monoinfektion. 81 Patientinnen (22,5%) wiesen einen LR-HPV-Befund auf. Von den 81 Fällen in der Gruppe der LR-HPV-Befunde waren 24 (29,6%) zytologisch unauffällig und bei 57 (70,4%) ergab sich der Befund einer CIN I. Von 909 Fälle handelte sich bei 387 (51,8 %) um LR-Kombinationsbefunde, damit überwiegen die Kombinationen leicht. Bei den LR-Kombinationsbefunde ergab sich ein Peak bei CIN I [62]. Die Anzahl der HR und LR-Befunde korreliert mit dem jeweiligen Patientenkollektiv.

In den Untersuchungen der Universitäts-Frauenklinik Köln überwiegen Patienten mit der Einweisungsdiagnose Dysplasie, insofern ist der Anteil der LR-HPV Gruppe mit 56 von 1133 (entsprechend 9%) kleiner als bei Bruno et al.

Li et al. untersuchten 2020 die Prävalenz der HR-HPV bei 3089 Frauen. 720 Fälle entsprechend 23,3 % davon waren HR-HPV positiv. In dieser Studie wurden ausschließlich HPV-Monobefunde ausgewertet. Insgesamt wurden 13 HR-HPV-Genotypen (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68) in dieser Studie identifiziert. Die vier häufigsten HR-HPV-Genotypen waren HPV 52 (26,1%, 188/720), gefolgt von HPV 58 (19,7%, 142/720), HPV 16 (18,9%, 136/720) und HPV 51 (10,8%, 78/720) [63].

An et al. berichten aus einer anderen chinesischen Studie, dass HPV-58, HPV-52, und HPV-56, HPV-16 und HPV-18 in hohem Maße mit HSIL und mit Karzinomen assoziiert waren. Darüber hinaus war eine HPV-Mehrfachinfektion weniger häufig mit präkanzerösen und invasiven Läsionen im Vergleich zu normaler Zytologie assoziiert [32].

Im Gegensatz dazu berichten Li et al., dass HPV-Mehrfachinfektionen mit einer höhergradigen Dysplasie der Cervix uteri verbunden war als Einzeltyp-Infektionen. Der Dysplasiegrad hing von der Viruslast des HPV-Typen zusammen. Daher sollte die Behandlung und Überwachung von Patientinnen mit gemischten hr-HPV-Infektionen intensiviert werden [36].

Die Studie von Stuebs et al. im Jahre 2021 umfasste 652 Frauen. Insgesamt waren 30,8 % (95 % CI, 27,3-34,6 %) HPV-negativ. Bei den HPV-positiven Fällen wurde HPV 16 bei 151 Patientinnen entsprechend 33,5 % gefunden. Zervikale intraepitheliale Neoplasien CIN III/hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen (HSILs) waren in 36,8 % HPV 16 positiv, CIN II nur 10,4 und CIN I 11,3 %. Lediglich 5,9 % der Fälle waren mit einer unauffälligen Zytologie verbunden. Die Autoren stellen fest, dass HPV 16 der häufigste HR-HPV-Typ bei HSIL+-Läsionen. Daher müssen Frauen im Alter von ≥ 35 Jahren mit einer persistierenden Infektion mit diesem HR-HPV sorgfältig überwacht werden [64]. Es handelt sich lediglich um Monobefunde.

Zusammenfassung:

In der bisherigen Diskussion wurden Ergebnisse externer Arbeitsgruppen mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Eine systematische Analyse der Beziehung zwischen ekto- und endozervikaler Zytologie zum HPV-Status ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgt.

In der vorliegenden eigenen Übersicht wurde die Beziehung der ekto- und endozervikalen Zytologie systematisch erörtert. Des Weiteren der Einfluss von Mono- und Kombinationsbefunden auf die ekto- und endozervikale Zytologie. Vergleichbare Untersuchungen ergeben sich nach Durchsicht der gängigen Literatur nicht.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Kategorie „Was ist neu?“ in Kürze zusammengefasst.

Die langjährigen klinischen Erfahrungen im Umgang mit zervikalen Dysplasien ergab den Verdacht auf ein gehäuftes Vorkommen von Dysplasien im Cervikalkanal. Aus diesem Grund wurde am Universitätsklinikum Köln seit dem Jahre 2011 die zytologischen Abstriche getrennt ekto- und endozervikal entnommen, auf getrennten Objektträgern abgestrichen und separat ausgewertet. Nebenbefundlich erfolgte die zusätzlich zur zytologischen Untersuchung die Entnahme einer HPV-PCR. Mit diesem Vorgehen war es möglich grundsätzlichen Aussagen zur Beziehung der ekto- und endozervikalen Zytologie zu machen. Des Weiteren konnten Daten erhoben werden, die eine Beziehung zwischen HPV und ekto- und endozervikaler Zytologie bewiesen.

Im Folgenden erfolgt eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der ekto- und endozervikalen Zytologie und der Einfluss von HPV als Mono- und Kombinationsbefund auf die ekto- und endozervikale Zytologie.

Da sich bei den genannten Aspekten um grundsätzlich neue Erkenntnisse handelt, ist eine Diskussion im klassischen Sinne, d.h. ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nicht möglich.

Die folgenden Betrachtungen gliedern sich in:

1. Analyse der Beziehung der ekto- zur endozervikalen Zytologie
2. Einfluss der HPV-Mono- und Kombinationsbefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie

Zu 1.:

a). Das Verhältnis der ekto- und endozervikalen Zytologie wurde an einem Patientenkollektiv mit atypischen und dysplastischen zytologischen Befunden demonstriert. Hier zeigte sich in 51% der Fälle gleiche zytologische Befunde, in nur 8% der war der ektozervikale Befund höhergradiger als der endozervikale. In 41% der Fälle wehr der endozervikale Befund höhergradig als de ektozervikale. Diese Tatsache unterstreicht den Stellenwert der getrennten Zytologieentnahme.

b). In einer weiteren Analyse wurden die einzelnen zytologischen Befunden gemäß MNK III nach ekto- und endozervikaler Lokalisation aufgeschlüsselt. Hier zeigt sich bei unauffälligen zytologischen Befunden und leichten Dysplasien ein zahlenmäßiges Überwiegen der Anzahl der ekto- gegenüber den endozervikalen Zytologien. Bei den mäßig- bis schwergradigen Dysplasien zeigte sich ein Überwiegen der endo- gegenüber der ektozervikalen zytologischen Befunden. Diese Tatsache führte zur Einführung zweier neue Begriffe: „ektozervikaler Shift“ und „endozervikaler Shift“.

Zu 2.: Es erfolgte eine systematische Analyse der HPV-PCR von 1133 Patientinnen. Es konnte der Einfluss der HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie demonstriert werden.

Bei Vorliegen einer schwergradigen Dysplasie (Pap IVa-p) finden sich nur in 122 Fällen mit Nachweis von **HR-HPV** eine *ektozervikale* Lokalisation hingegen in 208 Fällen mit **HR-HPV** eine *endozervikale* Lokalisation.

Es zeigt sich hier eine eindeutige topographische Korrelation zwischen zytologischen Befunden und dem Nachweis von HR-HPV.

Die Analyse der HPV-Befunde zeigte in 58,2% HPV-Monobefunde und in 41,8% HPV-Kombinationsbefunde. In der Literatur gibt es nur Untersuchungen des Einflusses der HPV-Monobefunde zur Sammelzytologie.

Im Vergleich zu den Monobefunden ist der Einfluss von Kombinationsbefunden auf die ekto- und endozervikale Zytologie schwerlich darzustellen. Ursache ist die große Variabilität der Kombinationsbefunde, die keine zahlenmäßig statistisch signifikante Zuordnung zu definierten Gruppen ermöglicht.

Um dennoch die Beziehung zwischen Kombinationsbefunden und Zytologie herzustellen wurden drei **HPV-Gruppen** definiert.

Die Gruppe der HR-HPV + > 1 HR-HPV Kombinationsbefunde (ohne HPV 16) beinhaltet die Patientinnen mit Nachweis von mindestens zwei HR-HPV (ohne Nachweis von HPV 16).

Die Gruppe der HPV 16-Kombinationsbefunde beinhaltet Patientinnen mit Nachweis von HPV 16 in Kombination mit anderen HPV (HR, LR, pHR).

Die Gruppe der HPV 16 + > 1 HR-HPV-Kombinationsbefunde beinhaltet Patientinnen mit Nachweis von HPV 16 in Kombination mit mindestens einem HR-HPV .

Vergleicht man nun den Effekt der HPV 16-Monobefunde mit dem der HPV 16+-Kombinationsbefunden auf den endozervikalen Shift so zeigt die Kombination einen auffällig früheren Shift schon in der Gruppe Pap IIID2. Dieser wird in der Gruppe der HPV 16 Monobefunde erst bei Pap IVa-p erreicht. Der Einfluss der HPV 16+ Kombinationsbefunde wurde bereits ausführlich demonstriert.

Der ekto- und endozervikale Shift ist ein *Surrogatmarker* für die Aggressivität des Virus bzw. für die Entstehung von Dysplasien.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Kurzversion 2.1 – Mai 2021 AWMF-Registernummer: 032/033OL https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032033OLk_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf (Zuletzt abgerufen am 05.06.2021)
- [2] Papanicolaou G, Traut H Cancer of the Uterus: the vaginal smear in its diagnosis New York, The Commonwealth, August 1943
- [3] Griesser, Marquardt Prozedere bei auffälligen Befunden – Kommentar zur Münchner Nomenklatur III, Für die Koordinationskonferenz Zytologie; FRAUENARZT 56 (2015) Nr. 1
- [4] „Zervixzytologie: Der repräsentative Abstrich“, Katrin Marquardt; Frauenarzt 52 (2011), Nr. 5, S. 484 – 48
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss, Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs, Neue Fassung von 28.08.2020
- [6] Zur Hausen, A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions“, June 1983, Medical sciences, Vol. 80, pp. 3812-3815
- [7] Robert-Koch-Institut, RKI-Ratgeber, Schutzimpfung gegen Humane Papillomviren (HPV), Stand 22.10.2020
- [8] Osmani V., Klug S. HPV-Impfung zur Prävention von Genitalwarzen und Krebsvorstufen – Evidenzlage und Bewertung, Lehrstuhl für Epidemiologie, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Technische Universität München, München, Deutschland, Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:590–599 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03316-x> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2021)
- [9] Jaura E.A., Giuliano A. R. A 9-Valent HPV Vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in Women, The New England Journal of Medicine 2015; 372:711-23
- [10] Lei J., Ploner A. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study, British Journal of Cancer (2020) 123:155–160; <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0850-6> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2021)
- [11] Leite K., Pimenta R. HPV Genotype Prevalence and Success of Vaccination to Prevent Cervical Cancer, Acta Cytologica 2020; 64:420-424, DOI:10.1159/000506725
- [12] Lellé RJ, HPV-Test nicht sinnvoll bei zytologischem Dysplasieverdacht, Frauenarzt 48, 2007, Nr. 4
- [13] Verband deutscher zytologisch tätiger Assistenten e. V., Münchener Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix, neue Fassung von 01.07.2014
- [14] Nasioutzki M., Chatzistamatiou K. Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy, Infectious Agents and Cancer 2020 15:22, <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00287-7>

- [15] Kühn W., Giesecking F. Bedeutung von München III auf die Kolposkopie, Frauenarzt 55 (2014), Nr.10, S. 990- 995
- [16] „Münchener Nomenklatur II“ - Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytologie, Deutsches Ärzteblatt 88, Heft 9, 28. Februar 1991 (61) A-665
- [17] Wentzensen N., Klug S. Früherkennung des Zervixkarzinoms - Suche nach einem Gesamtkonzept, Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(37): 617–22 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0617
- [18] Wojcinski M. 10 Jahre HPV-Impfung, Gyne 06/2016, S. 28-32
- [19] Hussain e., Mahanta L. Liquid based-cytology Pap smears dataset for automated multi-class diagnosis of pre-cancerous and cervical cancer lesions, Data in Brief, [Volume 30](#), June 2020, 105589, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105589> (Zuletzt abgerufen am 10.08.2021)
- [20] Griesser H., Marquardt K. Münchener Nomenklatur III Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix, Frauenarzt 54 (2013), Nr. 11, S 1024 - 1048
- [21] Marquardt K., Kossowski I. Münchener Nomenklatur III Qualitätssicherungs-Vereinbarung, Frauenarzt 58 (2017), Nr. 9, S 709-713
- [22] Kühn W., Giesecking F. Im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AG-CPC), Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015, Gyn (20) 2015, S 25-47
- [23] Marquardt K., Ziemke P. „Münchener Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko Verlaufsbeobachtung bei auffälligen plattenepithelialen Befunden“, Online publiziert: 9. Oktober 2017, Pathologie 2018 · 39:57–64 <https://doi.org/10.1007/s00292-017-0382-x> (Zuletzt abgerufen am 10.09.2021)
- [24] Lin Q, Lin X The prevalence, genotype distribution of human papillomavirus and cervical cytology in Wenzhou, China: a retrospective research of 7391 cases, Diagnostic pathology 2020, 49 (2): 211-218, doi 10.1002/dc.24619, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32965784> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2022)
- [25] Duan L., Du H. The effectiveness of HPV viral load, reflected by Cobas 4800 HPV-Ct values cervical cancer screening: Direct endocervical samples, Plos One 15(5): e0232107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232107> (Zuletzt abgerufen am 10.09.2021)
- [26] Burd E., Dean C. Human Papillomavirus, 2016, Microbiol Spectrum 4(4):DMIH2-0001-2015. doi:10.1128/microbiolspec .DMIH2-0001-2015 (Zuletzt abgerufen am 10.09.2021)
- [27] Robert-Koch-Institut-Ratgeber, Humane Papillomviren, Stand 28.06.2018, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html;jsessionid=36AE77A9E2657E53C04249A77D6626E3.internet102#doc11064408bodyText2 (Zuletzt abgerufen am 29.10.2021)
- [28] Gissmann L., Zur Hausen H. Analysis of human genital warts (Condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA, Int. Journal Cancer:29, 143-146 (1982)

- [29] Jordão PM, Russomano F Accuracy of endocervical cytological tests in diagnosing preinvasive lesions of the cervical canal in patients with type 3 transformation zone: a retrospective observational study, Sao Paulo Med J. 2020; 138(1):47-53, DOI: 10.1590/1516-3180.2019.0435.R1.19112019 (Zuletzt abgerufen am 29.10.2021)
- [30] Küppers V Klinisches Bild, Prognose und Verlauf bei Infektionen mit HPV, Der Gynäkologe 9, 2017, S. 665 – 674
- [31] Ziemke P Der prädiktive Wert der Gruppe IIID und eines zusätzlichen HPV-Tests, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2012; 72:1-8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1315089>
- [32] An HJ, Cho NC Correlation of Cervical Carcinoma and Precancerous Lesions with Human Papillomavirus (HPV) Genotypes Detected with the HPV DNA Chip Microarray Method, Cancer 2003;97:1672– 80.
- [33] Giannella L, Fodero C Age-related changes in the diagnostic assessment of women with severe cervical lesions, Climacteric 2015; 18: 617-623, DOI:10.3109/13697137.2015.1005592
- [34] Horn LC, Klostermann K Präkanzerosen der Cervix uteri Morphologie und Molekularpathologie, Pathologe 2011, 32:242-254, doi 10.1007//s00292-011-1517-0
- [35] Verma I, Jain V Application of Bethesda System for Cercical Cytology in Unhealthy Cervix, Journal of Clinical and Diagnostic research 2014, Vol-8(9): OC26-OC30, doi: 10.7860/JCDR/2014/9620.4893
- [36] [Li](#) Y, [Wang](#) H Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade, International Journal of Gynecology and Obstetrics 2020, <https://doi.org/10.1002/ijgo.13406> (Zuletzt abgerufen am 01.11.2021)
- [37] Wang M, Hou B Diagnostic value of high-risk human papillomavirus viral load on cervical lesion assessment and ASCUS triage, Cancer Medicine 2020, DOI: 10.1002/cam4.3653 (Zuletzt abgerufen am 01.11.2021)
- [38] Arbyn M, Weiderpass E Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, Lancet Glob Health 2020; 8: e191-203, [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- [39] zur Hausen H Papillomaviruses and Cancer: from basic studies to clinical application, Nature 2002, Vol. 2:342-350, doi: 10.1038/nrc789
- [40] Aro K, Nieminen P Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women, Gynecologic Oncology 2019; 154: 354-359, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.024> (Zuletzt abgerufen am 29.12.2021)
- [41] Banik U, Bhattacharjee P Pattern of epithelial cell abnormality in Pap smear: A clinicopathological and demographic correlation, Cytojournal 2011;8:8, doi: 10.4103/1742-6413.80527 (Zuletzt abgerufen am 29.12.2021)
- [42] Petignat P, Faltin D Age-Related Performance of Human Papillomavirus Testing Used as an Adjunct to Cytology for Cervical Carcinoma Screening in a Population with a Low Incidence

- of Cervical Carcinoma, *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2005;105:126 –32, DOI 10.1002/cncr.21060 (Zuletzt abgerufen am 29.12.2021)
- [43] Jach R, Mazurec M Cervical cancer screening in Poland in current SARS-CoV-2 pandemic: Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology — a summary January 2021, *Ginekologia Polska* 2021, vol. 92, no. 2, 165–173, DOI 10.5603/GP.2021.0043 (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [44] Suzuki S, Hayata E Current status of cervical cytology during pregnancy in Japan. *PLoS ONE* 2021; 16(1): e0245282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245282> (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [45] Thompson, Erika L "Who Should Decide? Decision-Making Preferences for Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening Among U.S. Women," *Health Behavior Research* 2021; Vol. 4: No. 1, <https://doi.org/10.4148/2572-1836.1106> (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [46] Kudelova M, Krivos V Occurrence of human papillomavirus 16 and 18 in smears from the two cervix regions of onco-gynecological patients in Slovakia, *Acta Virologica* 2008; 52(1):17-22, <https://www.researchgate.net/publication/5392860> (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [47] Gupta R, Sardana S [Impact of introduction of endocervical brush on cytologic detection of cervical epithelial cell abnormalities: A clinical audit of 13-years' experience at a cancer research centre. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2020; Band 250, Seite\(n\) 126–129, doi 10.1016/j.ejogrb.2020.04.061](https://doi.org/10.1007/s12885-021-08523-y) (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [48] Rubeša-Mihaljević R, Vrdoljak-Mozetič D Diagnostic Three Slides Pap Test Compared to Punch Biopsy and Endocervical Curettage in Confirmed HSIL+ Diagnosis, *Diagnostics* 2021; 11(6):942. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11060942> (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [49] Li Y, Luo H Development and validation of a clinical prediction model for endocervical curettage decision-making in cervical lesions, *BMC Cancer*. 2021 Jul 13;21(1): 804.doi: 10.1186/s12885-021-08523-y. (Zuletzt abgerufen am 30.12.2021)
- [50] Luzzato R, Boon M Contribution of the endocervical Cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions, *Acta Cytol*, Nov-Dec 1996;40(6):1143-7, doi: 10.1159/000333972 (Zuletzt abgerufen am 04.01.2022)
- [51] Ureyen I, Toptas T Is routine ECC necessary in patients with HPV16 and normal cytology?, *Diagnostic cytopathology* 2018, Band 46 (12): 1031-1035, doi 10.1002/dc.24096 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353715> (Zuletzt abgerufen am 04.01.2022)
- [52] Pierson R, Johnson B Utility of Endocervical Sampling at Time of Colposcopy when Referral Cytology Is Low Grade or Better, *Reproductive sciences* 2020, 27 (1): 55-60, doi 10.1007/s43032-019-00135-z, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32046412> (Zuletzt abgerufen am 04.01.2022)

- [53] Song Y, Zhao Y A retrospective analysis of the utility of endocervical curettage in screening population, *Oncotarget*. 2017; 8:50141-50147. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15658>,<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404931> (Zuletzt abgerufen am 04.01.2022)
- [54] Liu A, Walker J Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology *Obstetrics & Gynecology* 2017, [Volume 130 \(6\), 1218-1225](#) doi: 10.1097/AOG.0000000000002330 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112672> (Zuletzt abgerufen am 04.01.2022)
- [55] Aleksioska-Papestiev I, Chibisheva V Prevalence of Specific Types of Human Papilloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women, *MED ARCH*. 2018 FEB; 72(1): 26-30, doi: 10.5455/medarh.2018.72.26-30 (Zuletzt abgerufen am 06.01.2022)
- [56] Beyazit F, Silan F The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology, *Ginekologia Polska* 2018, vol. 89, no. 2, 62–67, DOI: 10.5603/GP.a2018.0011 (Zuletzt abgerufen am 06.01.2022)
- [57] Hashim D, Engesæter B Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening, *British Journal of Cancer* (2020) 122:1715–1723; <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0790-1> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2022)
- [58] Çalışkan E, Kantarcioğlu Coşkun S Analysis of HPV Genotypes and Liquid-Based Cervical Cytology: Results from a Tertiary Academic Center in Northwestern Turkey, *Jpn J Infect Dis* 2021; 74(1):69-72, doi:10.7883/yoken.JJID.2020.072 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32611975> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2022)
- [59] Bahramabadi R, Honarvar Z Epidemiological study of various hpv strains in cervical fluid samples in south-eastern Iran, 2018–2020. *Arch Iran Med*. 2021;24(9):678-683. doi: 10.34172/aim.2021.97 (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)
- [60] Jacome-Galarza I, Ito-Nakashimada M Prevalence of human papillomavirus in women from the state of Michoacan, Mexico, showed high frequency of unusual virus genotypes, *Revista de investigacion clinica* 2017; 69: 262-269, doi: 10.24875/RIC.17002065 (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)
- [61] Syler L, Stobaugh C Cervical cancer screening in South Florida veteran population, 2014 to 2020: Cytology and high-risk human papillomavirus correlation and epidemiology, *Cureus* 2021; 13 (8): e17247, doi: 10.7759/cureus.17247 (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)
- [62] Bruno M, Scalia G Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression, *BMC Cancer* (2020) 20:444 <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06946-7> (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)

[63] Li L, Chen Y Prevalence and Genotype Distribution of High-Risk Human Papillomavirus among Chinese Women in Sichuan Province, *Jpn. J. Infect. Dis.* 2020; 73: 96–101 DOI: [10.7883/yoken.JJID.2019.181](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2019.181) (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)

[64] Stuebs F, Gass P Human papilloma virus genotype distribution in women with premalignant or malignant lesions of the uterine cervix. *Archives of gynecology and obstetrics* 2021 Band 304, Heft 3, Seite(n) 751–758, doi: 10.1007/s00404-021-059986-z (Zuletzt abgerufen am 07.01.2022)

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kolposkopischer Befundbogen, Dysplasie-Einheit, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität zu Köln, Stand: 21.08.2013.....	23
Abbildung 2: Verteilung aller Patientinnen nach Altersklassen (n = 1133) in 5er Schritten....	31
Abbildung 3a: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien nach Altersklassen (n = 1133) (Absolutwerte)	33
Abbildung 4: Absolute Verteilung der ekto- und endozervikalen IVa-p Befunde nach Altersklassen.....	34
Abbildung 5: Altersabhängige relative Steigerungsrate der endozervikalen Pap IVa-p Befunde in Prozent.....	35
Abbildung 6: Verteilung aller Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 1133)	37
Abbildung 7: Verteilung der Dysplasien in den Altersklassen und nach den zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 921)	38
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung aller ekto- und endozervikalen Zytologien (n=1133)	40
Abbildung 9: Ekto- und endozervikale Verteilung aller Atypien/ Dysplasien (II p, IIID1, IIID2, IVa-p), (n = 921)	40
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung aller zytologischen Befunde in den Befundkategorien: I: EKTO > ENDO, II: EKTO = ENDO, III: ENDO > EKTO.....	41
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Dysplasien in den Befundkategorien: I: EKTO > ENDO, II: EKTO = ENDO, III: ENDO > EKTO	42
Abbildung 12: Ekto- und endozervikale Verteilung der Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO > ENDO (n=73).....	43
Abbildung 13: Ekto- und endozervikale Verteilung der Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO (n=468).....	43
Abbildung 14: Verteilung der zytologischen Ergebnisse in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO (n=380).....	44
Abbildung 15: Verteilung aller endozervikaler Zytologien nach den Befundkategorien I: EKTO>ENDO, II: EKTO=ENDO, III: ENDO>EKTO (n=1133) mit linearen Trendlinien.....	45
Abbildung 16: Ektozervikale Zytologie = I/II-a und endozervikaler Befund in Prozent	46
Abbildung 17:Ektozervikale Zytologie = II-p und endozervikaler Befund in Prozent	47
Abbildung 18: Ektozervikale Zytologie = IIID1 und endozervikaler Befund in Prozent.....	48
Abbildung 19: Ektozervikale Zytologie = IIID2 und endozervikaler Befund in Prozent.....	49
Abbildung 20: Ektozervikale Zytologie = IVa-p und endozervikaler Befund in Prozent.....	50

Abbildung 21: Endozervikale Zytologie = I/II-a und ektozervikaler Befund (n = 258) in Prozent	51
Abbildung 22: Endozervikale Zytologie = II-p und ektozervikaler Befund (n = 51) in Prozent	51
Abbildung 23: Endozervikale Zytologie = IIID1 und ektozervikaler Befund (n = 201)	52
Abbildung 24: Endozervikale Zytologie = IIID2 und ektozervikaler Befund (n = 269) in Prozent	53
Abbildung 25: Endozervikale Zytologie = IVa-p und ektozervikaler Befund (n = 353) die Verteilung in Prozent	54
Abbildung 26: Altersbezogene Verteilung der HPV-Monobefunde: HR, LR, pHR (n = 538) ..	57
Abbildung 27: Altersbezogene Verteilung der HPV-negativen und HPV-Mono- und Kombinationsbefunde (n = 923).....	57
Abbildung 28: Verteilung der HR-HPV- nach Altersklassen (n = 558).....	58
Abbildung 29: Verteilung der HPV-negativen Befunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 210) in Prozent	60
Abbildung 30: Verteilung aller HPV-Monobefunde in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 538)	60
Abbildung 31: Verteilung der HPV-Kombinationsbefunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 385).....	61
Abbildung 32: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde in Bezug zur ektozervikalen Zytologie	62
Abbildung 33: Verteilung aller HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde nach der endozervikalen Zytologie	62
Abbildung 34: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR,neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO (n= 47).....	64
Abbildung 35: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR) sowie der HPV-negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie II: EKTO=ENDO (n=461) ..	65
Abbildung 36: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR,LR) sowie der HPV negativen Befunde in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie III: ENDO>EKTO (n=240) ..	66
Abbildung 37: Gesamtzahl aller LR-HPV-Monobefunde (n = 56)	68
Abbildung 38: Einfluss der Gruppe der LR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 56)	69
Abbildung 39: Verteilung aller pHR-HPV	69
Abbildung 40: Einfluss der Gruppe der pHR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 49).....	70
Abbildung 41: Gesamtzahl der HR-HPV-Monobefunde (n = 433)	71
Abbildung 42: Verteilung aller Gruppe der HR-HPV-Monobefunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologien (n = 433).....	72

Abbildung 43: Einfluss der Gruppe der R-HPV-Monobefunde ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 185).....	73
Abbildung 44: Verteilung der Gruppe der HPV 16-Kombinationen in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 128).....	74
Abbildung 45: Einfluss der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde (HPV 16 plus mind. 1 HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 71).....	75
Abbildung 46: Einfluss der Gruppe HR-HPV-Kombinationsbefunde (+ > 1 HR-HPV in der Kombination ohne HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 117).....	77
Abbildung 47: Verteilung der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 373)	78
Abbildung 48: Verteilung der HR HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 125)	79
Abbildung 49: Verteilung der HPV 16 - Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 248)	81
Abbildung 50: Verteilung der HPV 18-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie.....	82
Abbildung 51: Verteilung der HPV 31- Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 39)	82
Abbildung 52: Verteilung der HPV 33-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 17)	83
Abbildung 53: Verteilung der HPV 52-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 23)	84
Abbildung 54: Verteilung der HPV 58-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20)	85
Abbildung 55: Verteilung der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde in Bezug auf die ekto- und endozervikalen Zytologien (n = 59).....	87
Abbildung 56: "Endozervikaler Shift" - Relative Steigerungsraten: Anzahl der endozervikalen Zytologie im Vergleich zur Anzahl der ektozervikalen Zytologie (100%) in Abhängigkeit vom HPV-Status	88
Abbildung 57: Der Anteil der HR-HPV in Gruppen in Abhängigkeit zu der ekto- und endozervikalen schweren Dysplasie = IVa-p	88

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamtzahl (n = 1224) und Teilmengen der zytologischen Befunde.....	20
Tabelle 2: Einteilung der humanen Papillomaviren nach Risikogruppen.....	24
Tabelle 3: Einführung der Bezeichnungen mit deren Erklärung und Anzahl.....	28
Tabelle 4: Gesamtzahl aller Patientinnen nach Altersklassen (n = 1133).....	30
Tabelle 5: Verteilung der ektozervikalen zytologischen Befunde nach Altersklassen (n = 1133)	32
Tabelle 6: Verteilung der endozervikalen zytologischen Befunde nach Altersklassen (n = 1133)	33
Tabelle 7: Altersabhängige Verteilung der ekto- und endozervikalen Pap IVa-p Befunde (Absolutwerte) mit Angabe der relativen Steigerungsrate in Prozent	35
Tabelle 8: Verteilung aller Zytologien nach Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I, II, III (n = 1133)	37
Tabelle 9: Verteilung der Atypien/ Dysplasien in den Altersklassen und nach zytologischen Befundkategorien I,II,III (n = 921)	38
Tabelle 10: Ekto- und endozervikale Verteilung ALLER plattenepithelialer zytologischer Befunde (n=1133) sog. Ekto- und endozervikaler Shift.....	39
Tabelle 11: Ekto- und endozervikale Verteilung ALLER Zytologien nach Befundkategorien (n=1133).....	41
Tabelle 12: Ekto- und endozervikale Verteilung der Atypien/ Dysplasien (II-p, IIID1, IIID2, IVa- p) nach Befundkategorien (n = 921)	41
Tabelle 13: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie I: EKTO > ENDO (n=73)	42
Tabelle 14: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie II: EKTO = ENDO (n=680).....	43
Tabelle 15: Verteilung der ekto- und endozervikalen Zytologien in der Befundkategorie III: ENDO > EKTO (n=380).....	44
Tabelle 16: Korrelation des ektozervikalen Befundes I/II-a zur endozervikalen Zytologie (n=388).....	46
Tabelle 17: Korrelation der ektozervikalen Befunde II-p zur endozervikalen Zytologie (n=49)	46
Tabelle 18: Korrelation der ektozervikalen Befunde IIID1 zur endozervikalen Zytologie (n=268)	47
Tabelle 19: Korrelation der ektozervikalen Befunde IIID2 zur endozervikalen Zytologie (n=234)	48
Tabelle 20: Korrelation der ektozervikalen Befunde IVa-p zur endozervikalen Zytologie (n=194)	49

Tabelle 21: Korrelation der endozervikalen Befunde I/II-a zur ektozervikalen Zytologie (n=258)	50
Tabelle 22: Korrelation der endozervikalen Befunde II-p zur ektozervikalen Zytologie (n=51)	51
Tabelle 23: Korrelation der endozervikalen Befunde IIID1 zur ektozervikalen Zytologie (n=201)	52
Tabelle 24: Korrelation der endozervikalen Befunde IIID2 zur ektozervikalen Zytologie (n=269)	53
Tabelle 25: Korrelation der endozervikalen Befunde IVa-p zur ektozervikalen Zytologie (n=353)	53
Tabelle 26: Prozentuale und absolute Verteilung aller HPV-Befunde (HR, pHR, LR, negative Befunde, Kombinationen) nach Altersklassen (n = 1133)	56
Tabelle 27: Prozentuale und absolute Verteilung von HPV 16 Mono- und Kombinationsbefunde, HPV der Gardasil®9-Reihe und HPV der Nicht-Gardasil®9-Reihe nach Altersklassen (n = 558)	58
Tabelle 28: Verteilung der Gesamtzahl der HPV-Mono- und -Kombinationsbefunde sowie der HPV negativen Befunde in Bezug zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n=1133)	59
Tabelle 29: Verteilung aller HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR) und der HPV-negativen Befunde nach der ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 748)	61
Tabelle 30: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie I: EKTO>ENDO (n= 47) die Einteilung von HPV in HR, pHR ,LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die ektozervikalen zytologischen Befunde	63
Tabelle 31: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie II: EKTO=ENDO (n=461) die Einteilung von HPV in HR, pHR ,LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die endozervikalen zytologischen Befunde	64
Tabelle 32: Verteilung der HPV-Monobefunde (HR, pHR, LR, neg.) in Bezug zur Pap-Klassifikation in der Befundkategorie III: ENDO>EKTO (n=240) die Einteilung von HPV in HR, pHR ,LR und neg bezieht sich ausschließlich auf die endozervikalen zytologischen Befunde	66
Tabelle 33: Verteilung aller HPV-Monobefunde in Relation zur ekto- und endozervikalen Zytologie (n = 538)	67
Tabelle 34: Einfluss der Gruppe der LR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 56)	68
Tabelle 35: Einfluss der Gruppe der pHR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 49)	70

Tabelle 36: Einfluss der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 433)	71
Tabelle 37: Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 185).....	73
Tabelle 38: Einfluss der Gruppe der HPV 16-Kombinationsbefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 128).....	74
Tabelle 39: Einfluss der Gruppe der HPV 16+-Kombinationsbefunde (HPV 16 plus mind. 1HR-HPV) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 71).....	75
Tabelle 40: Einfluss der Gruppe HR-HPV-Kombinationsbefunde (+ > 1 HR-HPV in der Kombination ohne HPV 16) auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 117).....	76
Tabelle 41: Einfluss der Gruppe aller HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 373)	78
Tabelle 42: Einfluss der Gruppe der HR-HPV-Monobefunde aus der Gardasil®9-Reihe ohne HPV 16 auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 125)	79
Tabelle 43: Einfluss der HPV 16-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 248).....	80
Tabelle 44: Einfluss der HPV 18-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20).....	81
Tabelle 45: Einfluss der HPV 31-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 39).....	82
Tabelle 46: Einfluss der HPV 33-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 17).....	83
Tabelle 47: Einfluss der HPV 52-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 23).....	84
Tabelle 48: Einfluss der HPV 58-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 20).....	85
Tabelle 49: Einfluss der HR-HPV der Gardasil®9-Gruppe auf das Verhältnis der ekto- und endozervikalen Zytologien ("ektozervikaler Shift versus endozervikaler Shift")	85
Tabelle 50: Einfluss der Gruppe der „Nicht-Gardasil®9“ HR-HPV-Monobefunde auf die ekto- und endozervikale Zytologie (n = 59).....	86
Tabelle 51: Einfluss der HR-HPV der „Nicht-Gardasil®9“-Gruppe auf das Verhältnis der ekto- und endozervikalen Zytologien ("ektozervikaler Shift versus endozervikaler Shift")	87
Tabelle 52: Relative Steigerungsraten: Anzahl der endozervikalen Zytologie im Vergleich zur Anzahl der ektozervikalen Zytologie (100%) in Abhängigkeit vom HPV-Status.....	88