

Aus dem Bereich der klinischen Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Altersspezifische Charakterisierung der zervikalen intraepithelialen
Neoplasie Grad 1 (CIN1) und Grad 2 (CIN2) mittels
epidemiologischer, morphologischer, virologischer und
molekularbiologischer Verfahren**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von

Franziska Miriam Eppers

geb. am 30.09.1994 in Saarbrücken

Kolloquium

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2026

Dekan Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Hannig

1. Berichterstatter Prof. Dr. med. Klaus Joachim Neis
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Zusammenfassung

Altersspezifische Charakterisierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie CIN1 und CIN2 mittels epidemiologischer, morphologischer, virologischer und molekularbiologischer Verfahren

Die vorliegende Arbeit analysiert die Dynamik und Charakteristika der zervikalen intraepithelialen Neoplasien CIN1 und CIN2. Eine altersspezifische Analyse zu diesen Entitäten liegt in Deutschland und weltweit bisher nicht vor. Grundlage der Auswertung bilden die im Rahmen einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde bis zum Jahre 2019 erhobenen Daten von 107 CIN1- sowie 203 CIN2-Fällen. Hierbei wurden die Altersverteilung, der HPV-Status, die Expression des Biomarkers CINtec plus sowie die Korrelation von zytologischen und histologischen Befunden betrachtet. Diese Parameter wurden einzeln altersabhängig evaluiert. Zusätzlich erfolgte eine Gegenüberstellung der zytologischen und histologischen Befunde im Zeitraum von 2015 bis 2019. Insgesamt konnte für die Altersverteilungskurven von CIN1 und CIN2 ein nahezu kongruentes Muster wie bei der CIN3 demonstriert werden. Ein positiver HPV-Nachweis zeigte sich bei 85,8% der CIN1- und bei 93,8% der CIN2-Fälle. Mit zunehmendem Schweregrad der Dysplasie stieg ebenfalls die Positivrate im CINtec-plus-Test. Die zytologischen Diagnosen IIID1 und IIID2 zeigen histologisch ein ausgeprägt heterogenes Bild mit 17,9% bzw. 28,4% CIN3. Eine ergänzende Literaturrecherche zum biologischen Verlauf von CIN1 und CIN2 ergab Remissionsraten von über 90% bei der CIN1 und rund 60% bei der CIN2. Die Progressionsraten betragen hierzu im Vergleich lediglich 10% bzw. 20%. Insgesamt weisen die Altersverteilungskurven von CIN1, CIN2 und CIN3 nahezu identische Verläufe auf. Die CIN1 und CIN2 zeigen beide ein geringes Progressionsrisiko. Die hohe CIN3-Rate innerhalb der zytologischen Gruppen IIID1 und IIID2 wirft jedoch die Frage auf, ob die gängige Vorstellung - wonach niedriggradige Dysplasien zu höhergradigen fortschreiten - tatsächlich zutrifft, oder ob sich die unterschiedlichen Läsionen zumindest teilweise unabhängig voneinander parallel entwickeln.

Age-specific characterization of cervical intraepithelial neoplasia CIN1 and CIN2 using epidemiological, morphological, virological and molecular biology techniques

This study investigates the dynamics and characteristics of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1 and 2. Until now no age-specific analyses of CIN1 and CIN2 have been published for Germany or globally.

As part of the certified dysplasia outpatient clinic, data from 107 CIN1 and 203 CIN2 cases up to 2019 were evaluated. Age distribution, HPV status, the CINtec® PLUS biomarker, and the correlation between cytological and histological findings were analyzed. Parameters were recorded separately and evaluated according to age. In addition, cytological and histological findings from the years 2015–2019 were compared between these groups.

The results show that the age distribution curves of both CIN1 and CIN2 closely resemble that of CIN3. HPV was detected in 85.8% of CIN1 cases and 93.8% of CIN2 cases. The CINtec® PLUS test response increased with the severity of the neoplasia. The cytological diagnoses IIID1 and IIID2 exhibited a markedly heterogeneous histological picture, with 17.9% and 28.4% of cases corresponding to CIN3, respectively.

A parallel literature review on the biological behavior of CIN1 and CIN2 showed regression rates of over 90% and 60%, respectively. The progression rates were only around 10% and 20%.

Cervical dysplasias CIN1, CIN2, and CIN3 exhibit almost identical age distribution curves in detail. CIN1 and CIN2 both demonstrate a low risk of progression. However, the high rate of CIN3 underlying the cytological groups IIID1 and IIID2 raises the question of whether the prevailing assumption—that low-grade lesions progress into high-grade lesions—is accurate, or whether these lesions may, at least in part, develop simultaneously and independently.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Humane Papillomviren	2
1.2.1 Allgemeines	2
1.2.2 HPV Transmission und der virale Lebenszyklus	3
1.2.3 HPV low risk und high risk	4
1.3 Zervixkarzinom	5
1.3.1 Epidemiologie	5
1.3.2 Histologische Subtypen	6
1.3.3 Prävention Zervixkarzinom	6
1.4 Gegenüberstellung Bethesda-System und München III sowie Zytologie- Methoden	8
1.4.1 Differentialzytologie	8
1.4.2 Die Dünnschichtzytologie, LBC	9
1.4.3 Bethesda-Klassifikation	10
1.4.4 München III	10
1.5 Zervikale intraepitheliale Neoplasien	13
1.5.1 Allgemeines	13
1.5.2 Epidemiologie	14

INHALTSVERZEICHNIS

1.5.3	Charakteristika und Dynamik der CIN	15
1.6	Biomarker	15
1.6.1	CINtec PLUS p16 Ki67	16
1.6.2	L1-Kapsidprotein	17
1.7	Operationsmethoden	17
1.7.1	Exzisionsverfahren	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Ablauf und Organisation	20
2.1.1	Kolposkopieprechstunde	20
2.1.2	Pseudonymisierung, Ethikvotum	21
2.2	Berücksichtigte Parameter	21
2.2.1	Epidemiologie und Altersverteilung der CIN1 und CIN2	21
2.2.2	Zytologie	22
2.2.3	Histologie	22
2.2.4	Korrelation Histologie und Zytologie	22
2.2.5	HPV-Diagnostik und Genotypisierung	22
2.2.6	Biomarker	23
2.3	Literaturrecherche	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Epidemiologie CIN 1 und CIN2	25
3.2	Literaturrecherche; Dynamik der CIN	27
3.2.1	Dynamik der CIN1	27
3.2.2	Dynamik der CIN2	28
3.2.3	Korrelation zytologischer und histologischer Befunde: Vergleich SCHENCK- NEIS	29
3.3	HPV high risk und Genotypisierung	33
3.3.1	HPV high risk und Genotypisierung bei CIN1	34
3.3.2	HPV high risk und Genotypisierung bei CIN2	36
3.4	Biomarker CINtec plus p16/Ki67	37
3.4.1	CIN1: CINtec plus p16/Ki67	38
3.4.2	CIN2: CINtec plus p16/Ki67	38
4	Diskussion	39
4.1	Altersverteilungskurve	40
4.2	Dynamik der CIN1 und CIN2	41
4.2.1	Dynamik CIN1	41

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.2	Dynamik CIN2	43
4.3	Histologische Diagnosen bei verschiedenen zytologischen Gruppen	45
4.4	HPV	46
4.4.1	HPV - CIN1	47
4.4.2	HPV - CIN2	48
4.4.3	CINtec PLUS	50
4.5	Schlusswort	51
Literaturverzeichnis		xii

Abbildungsverzeichnis

1.1	Doorbar: Evolutionäre Beziehung zwischen menschlichen Papillomviren [31]	2
1.2	Doorbar: HPV Lebenszyklus [31]	4
1.3	RKI: HPV-Impfquote Deutschland [51]	7
1.4	The National Institute for Health and Welfare: Helsinki. Report 28/2011. Die Inzidenz von CIN sowie AIS und ICC in Finland in den Jahren 2004-2008 [68]	14
1.5	Neis/Pöschel: Schematischer Weg HPV-Infektion zum invasiven Zervixkarzinom	15
1.6	Beispiel positiv, Doppelfärbung - zytologisches Labor, Frauenärzte am Staden	16
1.7	Beispiel negativ, keine Doppelfärbung - zytologisches Labor, Frauenärzte am Staden	17
3.1	Altersverteilung von CIN1 und CIN2 in Prozent	26
3.2	Spengler: Verteilung der Häufigkeit zytologischer Gruppen bei unterschiedlichen histologischen Diagnosen	31
3.3	Spengler: Verteilung der Häufigkeit histologischer Gruppen bei unterschiedlichen zytologischen Diagnosen	32
3.4	Altersverteilung von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 bei CIN1 und CIN2 - altersspezifische Verteilung in Prozent	33
3.5	Altersverteilung von HPV high risk und HPV 16,18,45 bei CIN1 in Prozent	35
3.6	Altersverteilung von HPV high risk und HPV 16,18,45 bei CIN2 in Prozent	37

Tabellenverzeichnis

1.1	Münchener Nomenklatur III [84]	11
1.2	CIN - zervikale intraepitheliale Neoplasie	13
3.1	Dynamik der CIN1; Literaturrecherche	27
3.2	Dynamik der CIN2; Literaturrecherche	28
3.3	CIN1: Korrelation mit zytologischen Befunden: Vergleich SCHENCK [109], NEIS	29
3.4	CIN2: Korrelation mit zytologischen Befunden: Vergleich SCHENCK, NEIS	30
3.5	Verteilung der Häufigkeit zytologischer Gruppen bei unterschiedlichen histologischen Diagnosen in Prozent	31
3.6	Verteilung der Häufigkeit histologischer Diagnosen in den zytologischen Gruppen in Prozent	32
3.7	CIN1: Positiver Nachweis von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 - altersspezifische Verteilung in Prozent	35
3.8	CIN2: Positiver Nachweis von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 - altersspezifische Verteilung in Prozent	37
3.9	CIN1: Biomarker CINtec plus - altersspezifische Verteilung in Prozent	38
3.10	CIN2: Biomarker CINtec plus - altersspezifische Verteilung in Prozent	38

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AGCPC	Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie
AIN	anale intraepitheliale Neoplasien
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasien
CINtec plus	Biomarker p16/Ki67
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
ges.	gesamt
HIV	humanes Human immunodeficiency virus)
HPV	humane Papillomviren
HSIL	high grade squamous intraepithelial lesions
IAC	Internationalen Akademie für Zytologie
IAP	Internationalen Akademie für Pathologie
LBC	Dünnschichtzytologie
LSIL	low grade squamous intraepithelial lesions
München III	Münchener Nomenklatur III
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
Pap-Test	Papanicolaou-Test

Abkürzungsverzeichnis

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Pers.	Persistenz
Progr.	Progression
p16	p16 Protein
Rem.	Remission
STI	Sexuell übertragbare Erkrankungen
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasien
vs.	versus
WHO	world health organization

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Motivation

Als weltweit vierthäufigstes Karzinom bei Frauen stellt das Zervixkarzinom und dessen Behandlung sowie die damit verbundene Prävention einen wesentlichen Bestandteil des Gesundheitswesens dar. [47] Unterschieden wird zwischen der primären und sekundären Prävention. Während die Primärprävention darauf abzielt, die Infektion mit HPV mittels Impfungen zu verhindern, liegt bei der Sekundärprävention, dem gesetzlich vorgesehenen Gebärmutterhalskrebs- Früherkennungsprogramm, der Schwerpunkt auf der Detektion von auffälligen zytologischen Befunden mittels des Pap-Tests und den damit assoziierten histologischen Vorläuferläsionen. [69]

Die Vorläuferläsionen entsprechen Präkanzerosen und stellen eine charakteristische Veränderung der Zellen des Gebärmutterhalses dar. Hierunter versteht man die sogenannten CIN - zervikale intraepitheliale Neoplasien. Je nach Ausprägung lassen sich diese in unterschiedliche Gruppen unterteilen: CIN1 - leichte Dysplasie, CIN2 - mäßige Dysplasie und CIN3 - schwere Dysplasie. [123]

Es deutet darauf hin, dass die CIN einer gewissen Dynamik unterliegen. Ein umfassenderes Verständnis dieser Dynamik ist essentiell, um die Karzinogenese des Zervixkarzinoms besser zu verstehen und somit die Prävention zu optimieren. Nachdem die Arbeitsgruppe von Professor K.J. Neis bereits die CIN3 beschrieben hat, setzt sich diese Arbeit mit der altersspezifischen Charakterisierung der CIN1 und CIN2 auseinander. Die eingehende Charakterisierung erfolgt mittels epidemiologischer, morphologischer, virologischer und molekularbiologischer Verfahren. Durch diese ganzheitliche Betrachtung der Vorläuferläsionen

Kapitel 1. Einleitung

sollen Erkenntnisse erlangt werden, inwiefern diese analoge aber auch diskrepante Eigenschaften und Ergebnisse aufweisen.

1.2 Humane Papillomviren

1.2.1 Allgemeines

Humane Papillomviren sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren und gehören zur Familie der Papillomaviridae. Es konnten bereits über 200 verschiedene Genotypen eruiert werden, welche anhand der DNA-Sequenzanalyse in fünf Genera unterteilt werden. Diese weisen unterschiedliche Charakteristika hinsichtlich des Lebenszyklus sowie denen mit ihnen assoziierten Krankheiten auf.

Die HPV-Genera sind wie folgt benannt: Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nu-HPV. Hierbei ist hervorzuheben, dass der Alpha-Genus neben dem kutanen auch den mukosalen Infektionsweg nutzen kann. [31].

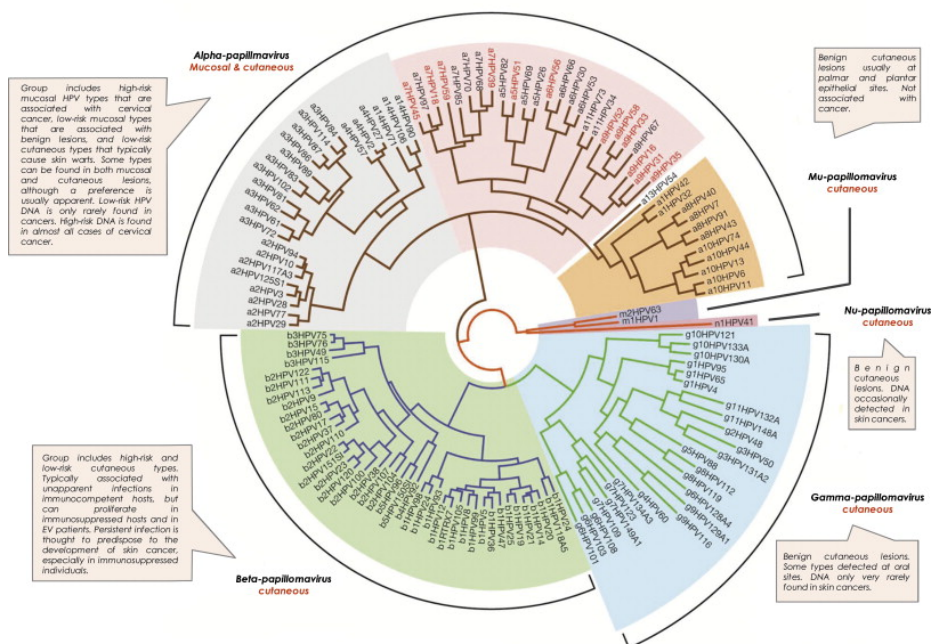


Abbildung 1.1: Doorbar: Evolutionäre Beziehung zwischen menschlichen Papillomviren [31]

Die Abbildung 1.1 ist aus Doorbar, John u. a. „The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses“. In: Vaccine 30 (2012) [31] entnommen und zeigt die zuvor beschriebenen Zusammenhänge. Einzelnen Gruppen des Alpha-Genus

wird ein großer Stellenwert hinsichtlich der Entwicklung des Zervixkarzinoms zugeschrieben. [31]

1.2.2 HPV Transmission und der virale Lebenszyklus

Die Transmission der HPV im Anogenitalbereich findet hauptsächlich über den Vaginal- oder Analverkehr statt, wobei ebenfalls eine orogenitale Übertragung möglich ist. Die Infektion mit HPV zählt somit zu den sexuell übertragbaren Infektionen (STI). Schmierinfektionen sowie perinatale - vertikale Infektionen können ebenfalls ursächlich sein, machen allerdings einen deutlich geringeren Anteil aus. [125]

Die Prävalenz von HPV bei jungen Frauen in Deutschland wurde im Rahmen einer repräsentativen Studie des Robert-Koch-Instituts von 2010 bis 2012 erfasst. Insgesamt 787 Proben von Frauen im Alter zwischen 20-25 Jahren entnommen und in die Studie mit einbezogen. Bei 38,1% der Probandinnen zeigte sich ein positives Ergebnis für HPV. HPV high risk konnte in 34,4% detektiert werden, sowie in 63 8,0% HPV low risk. 17,4 % zeigten sich positiv für mehr als einen Genotyp. [23] In den Jahren 2018-2019 erfolgte eine erneute Auswertung der Prävalenz der 20 bis 25-jährigen Frauen in Deutschland. Es konnte ein signifikanter Rückgang bemerkt werden. Im Vergleich zeigte sich lediglich bei 20% HPV high risk positiv. Bei der Betrachtung der Genotypen HPV16 konnte ein Rückgang von 11% auf 5% und bei HPV18 von 4% auf 1,5-2% festgestellt werden. Es wird vermutet, dass dies als Impfeffekt zu werten ist. [74]

Für eine Infektion mit HPV konnten verschiedene Risikofaktoren eruiert werden. Hierzu werden beispielsweise Promiskuität und neue Sexualpartner gezählt. Ein niedriger sozioökonomischer Status, welcher mittels Merkmale wie Alter, Einkommen, Familienstand oder geographischer Lage erfasst wurde, gilt ebenfalls als Risikofaktor. Umgekehrt zeigen zahlreiche Studien, dass ein hoher Bildungsstand sowie der Gebrauch von Kondomen einen protektiven Einfluss hinsichtlich einer HPV-Infektion darstellen. [138] [22] [140] [57] [81] [71]

Die Besonderheit des Lebenszyklus von HPV besteht darin, dass die Viren für ihre Replikation aktiv proliferierende epidermale oder mukosale Epithelzellen benötigen. Über Mikroläsionen gelingt es den Viren bis zur Basalmembran des mehrschichtigen Epithels vorzudringen. Im Gebärmutterhals hat das Virus einen kurzen Weg zu diesen Basalzellen über den squamocolumnaren Übergang. [30] Der Verlauf der Infektion unterliegt einer bestimmten Dynamik. Bei immunkom-

petenten Frauen ist zu beobachten, dass sich bei mehr als 90% eine Remission, also eine Rückbildung oder ein Ausheilen der Infektion zeigen. Bleibt eine Remission aus, persistieren die Viren und die Viruskapside werden in die Wirtszelle integriert. Anschließend gelangt die Virus-DNA in den Zellkern und repliziert das Genom einmal pro Zellzyklus. Dies wird als eine transformierende Infektion bezeichnet. Die beschriebenen Vorgänge führen zu Kernveränderungen, die sich als metaplastische Veränderungen im Bereich der Transformationszone und somit in den CIN zeigen. [85] [45]

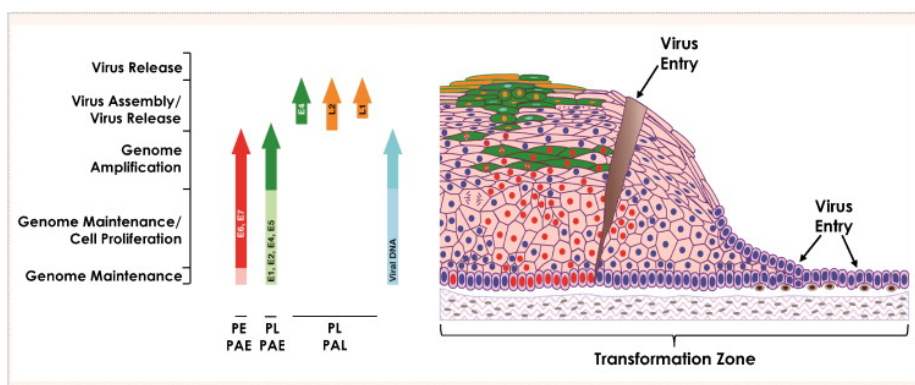


Abbildung 1.2: Doorbar: HPV Lebenszyklus [31]

1.2.3 HPV low risk und high risk

Bei dem Genus Alpha werden mukosale und kutane HPV-Typen unterschieden. Die mukosalen Typen werden nochmals in Abhängigkeit von deren onkogenen Potenzial in Niedrigrisiko- "low-risk" und Hochrisiko-Viren "high risk" subklassifiziert. [45] Ein entscheidender Unterschied bei den mukosalen low-risk und high-risk HPV stellt das Verhalten der Onkoproteine E6 und E7 dar. Bei den high-risk HPV zeigt sich eine Überexpression der HPV-Onkoproteine, durch welche wachstumsregulatorische intrazelluläre Signalkaskaden beeinflusst sowie Tumorsuppressor-Proteine inaktiviert werden. [31] Somit werden HPV high risk Infektionen mit einer Entartung von Epithelzellen assoziiert, die über Präkanzerosen wie CIN, VIN und AIN im weiteren Verlauf zu Zervix-, Vulva- und Analkarzinomen, aber auch Penis- und Oropharynxkarzinomen führen können. [38] Zu den high risk HPV werden aktuell 14 Typen gezählt: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, und 68. [11] In anderen Studien werden allerdings auch 15 Typen benannt. [86] Wird die Ursache der europaweiten Krebserkrankungen betrachtet, fällt auf, dass circa 2,5% auf eine HPV-Infektion zurückzu-

führen sind. [44] 99% der invasiven Zervixkarzinome stehen im Zusammenhang mit einer persistierenden HPV high risk-Infektion. [134] Die HPV high risk Typen 16 und 18 sind dabei ursächlich für die Mehrzahl der CIN und invasiven Zervixkarzinome. Somit besteht bei diesen Genotypen ein hohes onkogenes Potential mit schnellerer Progression zu einer höhergradigen Dysplasie oder dem invasiven Zervixkarzinom im Vergleich zu anderen Genotypen. [60] [10] Gefolgt davon sind in diesem Zusammenhang die HPV 31, 33 und 45 die am häufigsten festgestellten HPV - mit Ausnahme von Asien, wo die HPV 33, 52 und 58 einen relevanten Anteil darstellen. Bei dem Adenokarzinom der Zervix ist ebenfalls das HPV 16 der stärkste Vertreter mit 48% , gefolgt von HPV 18 mit 36% und HPV 45 mit 6%. Neben der Impfung ist damit die Detektion einer solchen Infektion von großer Relevanz für die Prävention des Zervixkarzinoms. [47] [118]

Zu den low risk HPV- Typen werden folgende Typen gezählt: HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81. [31] HPV 6 und HPV 11 gelten als Initiatoren von über 90% der auftretenden Genitalwarzen. Eine Co-Infektion mit high risk HPV muss allerdings bedacht und eine klinische oder auch therapeutische Konsequenz sollte erwogen werden. Es werden auch Fälle von niedrig-gradigen Dysplasien im Zusammenhang mit low risk HPV beschrieben. Diese führen allerdings nur selten zur Ausbildung eines Karzinoms. Low risk HPV gelten außerdem als Verursacher von Papillomatosen wie beispielsweise der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose. (RRP), welche gehäuft bei immunsupprimierten Patienten auftreten kann. [31] [42]

1.3 Zervixkarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist weltweit das vierthäufigste Karzinom der Frau. In Deutschland galt es bis 1971 sogar als das Häufigste. In den letzten Jahrzehnten hat sich durch die Einführung des Gebärmutterhalskrebs-Screenings dieses Verhältnis zugunsten der Gesundheit der Frau verschoben. [64]

In Deutschland konnten im Jahr 2022 1.413 Sterbefälle durch das Zervixkarzinom vermerkt werden. [64] Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 Jahren. Damit liegt es 17 Jahre früher als vor 25 Jahren. Das in-situ-Karzinom wird hingegen im Durchschnitt bei 20 Jahre jüngeren Frauen festgestellt. [53] [70]

1.3.2 Histologische Subtypen

Der prominenteste histologische Subtyp des invasiven Zervixkarzinoms ist das verhornende oder nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 80%. Das Adenokarzinom stellt den zweithäufigsten histologischen Subtyp dar, wobei in den vergangenen 25 Jahren eine prozentuale Zunahme von 10% zu verzeichnen war. Mögliche Einflussfaktoren werden kontrovers diskutiert. Damit ist fraglich, ob das aktuelle Gebärmutterhalskrebs-Screening zur Detektion dieses Subtyps geeignet ist, denn Vorläuferläsionen - bis auf das Adenokarzinoma in situ - sind bislang nicht bekannt. Weitere histologische Subtypen sind Mischformen (Adenosquamös), neuroendokrine (groß- oder kleinzellige), oder die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome. [53] [70] [131] [116] [133]

1.3.3 Prävention Zervixkarzinom

Die Prävention des Zervixkarzinoms hat sich als essentieller Bestandteil des deutschen Gesundheitswesens etabliert. Hierbei wird die primäre Prävention im Sinne einer HPV-Impfung von der sekundären Prävention im Rahmen der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung unterschieden. [69]

1.3.3.1 HPV-Impfung

Das Ziel der primären Prävention ist das Neuauftreten einer Krankheit zu verhindern. [103] In Bezug auf das Zervixkarzinom stellt dies die Impfung gegen eine Selektion der HPV dar. Die ständige Impfkommission - STIKO empfiehlt seit 2007 die HPV-Impfung für Mädchen. Seit 2018 wurde diese Impfeempfehlung auf Jungen ausgeweitet. [54] Modellstudien deuten darauf hin, dass das Impfen von Jungen die Inzidenz des Zervixkarzinoms und anderer HPV-assoziiertes Läsionen reduzieren wird. Die Immunisierung sollte möglichst zwischen dem 9. und 14. Lebensjahr und vor allem vor dem ersten sexuellen Kontakt erfolgen. Ist dies bis zum 14. Lebensjahr noch nicht geschehen, sollten impfnaive Jugendliche diese möglichst frühzeitig und bis zum 17. Lebensjahr nachholen. [1]

Die Abbildung 1.3 zeigt die regional unterschiedlichen HPV-Impfquoten für beide Geschlechter im Jahr 2021 in Deutschland. Die HPV-Impfabdeckung in Deutschland wird durch das Robert Koch-Institut (RKI) mittels Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen erfasst. Bei 15-jährigen Mädchen betrug die bundesweite Impfquote für eine abgeschlossene HPV-Impfserie 54%. Im Vergleich zu den Vorjahren kann ein kontinuierlicher Anstieg pro Jahr beobachtet werden. Die Impfquote fiel im Vergleich hierzu bei den Jungen mit 26,5% deutlich

geringer aus. Dies ist vermutlich mit der im Vergleich zu den Mädchen erst später ausgesprochenen Impfpfhlung zu erklären. [51] Europaweit fallen Deutschland und Frankreich als Länder mit niedrigen HPV-Impfquoten auf - im Gegensatz hierzu Portugal und Norwegen mit den im Vergleich höchsten Impfquoten. [93]

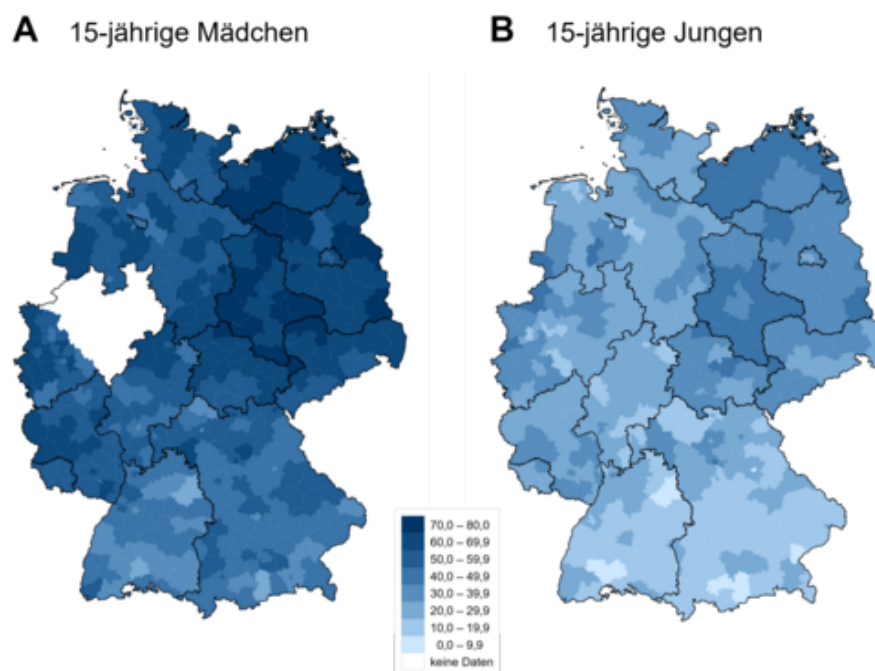


Abbildung 1.3: RKI: HPV-Impfquote Deutschland [51]

Zum jetzigen Zeitpunkt sind drei HPV-Impfstoffe von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen: ein bivalenter (2v-HPV-Impfstoff, Cervarix®), ein quadrivalenter (4v-HPV-Impfstoff, Gardasil-4®) und ein nonavalenter Impfstoff (9v-HPV-Impfstoff, Gardasil-9®). In Deutschland wird an 9 bis 14-jährige Jugendliche ein zwei-Dosen-Impfschema in einem Mindestabstand von 5-13 Monaten verimpft. Ab einem Alter von 15 Jahren oder bei Immunsuppression sind drei Teilimpfungen empfohlen. Der Impfschutz von Cervarix® richtet sich gegen die HPV high risk 16 und 18 Gardasil-9® zusätzlich gegen die HPV high risk 31, 33, 45, 52 und 58 sowie gegen die HPV low risk 6 und 11. [69]

Der Wirkmechanismus der Impfung beruht auf L1-Proteinen, die mittels rekombinanter-DNA-Technologie hergestellt werden und normalerweise das Kapsid des HPV

bilden. Es wird eine Serum-Antikörper-Reaktion induziert. Durch die Bindung der Antikörper an die Viruskapside und die Blockierung dieser Bindungsstelle wird eine Infektion der Epithelzellen unterbunden. [69]

Im Rahmen der Sekundärprävention wird die HPV-Impfung zunehmend diskutiert. Nach einer Operation mittels Exzisionsverfahren könnte eine adjuvante HPV-Impfung bei impfnaiven Frauen besprochen werden. Allerdings herrscht noch keine Einigkeit, inwiefern die Patientinnen davon profitieren können. Die S3-Leitlinie zur Impfprävention bei HPV-assoziierten Neoplasien nennt ebenfalls die Möglichkeit der Impfung bei bestehender CIN. [29] [92] [42] [93]

1.3.3.2 Gebärmutterhalskrebs: Früherkennung und Vorsorge

Im Januar 2020 wurde im deutschen Gesundheitswesen ein aktualisiertes Gebärmutterhalskrebs-Screening eingeführt. Hier werden die Patientinnen neuerdings in zwei Altersgruppen unterteilt, 20-34 Jahre und >35 Jahre. Für die erste Altersgruppe ist weiterhin einmal jährlich ein zytologischer Test - der Papanicolaou-Test - vorgesehen. Für Frauen ab 35 Jahren sieht die Leitlinie eine Ko-Testung vor - alle drei Jahre erfolgt zusätzlich zu dem zytologischen Test eine Testung auf HPV high risk. Frauen mit einem einmalig negativen HPV-Status sollten dennoch einer regelmäßigen Testung unterlaufen. Der initial negative Status kann, ohne Wechsel des aktuellen Sexualpartners, im Sinne einer Reaktivierung einer latenten Infektion zu einem positiven HPV-Status konvertieren. [76] Vor dieser Neugestaltung des gesetzlichen Gebärmutterhalskrebs-Screenings wurden die Patientinnen nicht in unterschiedliche Altersgruppen unterteilt und erhielten alle in jährlichen Abständen einen zytologischen Abstrich. 50% der Frauen nahmen jährlich die seit 1971 empfohlene Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) des Gebärmutterhalskrebses in Deutschland wahr, 70% mindestens einmal in drei Jahren. Es zeigte sich, dass Frauen mit einem niedrigerem sozioökonomischen Status, aber auch Frauen mit zunehmendem Alter seltener die Leistung in Anspruch nehmen. [108][69]

1.4 Gegenüberstellung Bethesda-System und München III sowie Zytologie-Methoden

1.4.1 Differentialzytologie

Die Differentialzytologie geht auf George Nicolas Papanicolaou zurück. Papanicolaou entdeckte in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts, dass man mittels

zytologischer Abstriche der Zervix und deren mikroskopischer Beurteilung Zellveränderungen erkennen kann. Diese Zellveränderungen ermöglichen frühzeitig die Verdachtsdiagnose eines invasiven Zervixkarzinoms zu stellen. Zur Risikostratifizierung für das Vorliegen eines Karzinoms unterscheidet man die Gruppen eins bis fünf. Mit zunehmender Gruppenzahl wächst die Wahrscheinlichkeit für ein invasives Zervixkarzinom. Diese Erkenntnis war ein großer Gewinn für die Medizin und somit wurde in Deutschland 1971 das Zervixkarzinomscreening gesetzlich eingeführt. Dadurch zeigte sich eine Abnahme der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms von 75%. Aufgrund der weitläufigen Zunahme des Screeningverfahrens und der damit verbundenen Erfahrungswerte gelang es, mithilfe von charakteristischen Bildern ebenfalls histologische Rückschlüsse auf die Vorläufer des invasiven Zervixkarzinoms - die sogenannten CIN zu ziehen. [96] [95]

1.4.2 Die Dünnschichtzytologie, LBC

Der konventionelle Pap-Test wurde in Deutschland weitgehend von der Dünnschichtzytologie (LBC) abgelöst. Der Abstrich entspricht dem ThinPrep® Pap-Test. Im Unterschied zu dem ursprünglichen Pap-Test werden die mittels Abstrich gewonnenen Zellen zunächst in einem flüssigen Medium fixiert und dann in der weiteren Bearbeitung maschinell in dünnen Schichten auf die Objektträger aufgetragen. Durch diese Methode zeigt sich eine verbesserte Präparat-Qualität hinsichtlich Zellüberlagerungen und Verunreinigungen. Ein weiterer Unterschied zum konventionellen Pap-Abstrich ist, dass die im Flüssigkeitsmedium fixierten Zellen darüber hinaus für die Tests zur HPV-Bestimmung geeignet sind. Somit ist zur HPV-Genotypisierung kein eigener weiterer Abstrich vonnöten. Dabei erleichtert die computerassistierte Zytologie die Befundung der Präparate, indem auffällige Zellen detektiert und markiert werden, um im Anschluss nochmals von ausgebildeten Zytologieassistentinnen begutachtet zu werden. Es wird in diesem Zusammenhang von dem Dual-Review-Verfahren gesprochen. Die Rhein-Saar-Studie zeigte, dass die LBC gegebenenfalls in Kombination mit der oben genannten ThinPrep Imaging-Technologie zu einer signifikant höheren Detektion von zervikalen intraepithelialen Neoplasien führt. Die LBC konnte ab Pap III 2,74-mal so viele mäßig- oder höhergradige Dysplasien (CIN2+) im Vergleich zu der konventionellen Zytologie detektieren. Unter Einsatz der Computerassistenz erhöhte sich dieser Faktor auf 3,17. [62] [32]

1.4.3 Bethesda-Klassifikation

Seit 2014 erfolgt die Einteilung der WHO zu plattenepithelialen intraepithelialen Neoplasien der Zervix uteri in zwei statt in die zuvor drei Gruppen. Es wird lediglich zwischen low-grade und high-grade Läsionen unterschieden. Im angloamerikanischen Raum findet die Bethesda-Klassifikation für die zervikale Zytologie Anwendung. Diese unterscheidet, analog der WHO-Einteilung, zwei Gruppen -die LSIL und HSIL-, welche niedriggradigen und höhergradigen Zellveränderungen entsprechen. Somit werden die mäßige Dysplasie - CIN2 und die schwere Dysplasie - CIN3 nicht mehr getrennt betrachtet und bewertet, sondern zur Gruppe der HSIL zusammengefasst. [69]

1.4.4 München III

In Deutschland wurde von einem Expertengremium an der dreistufigen Einteilung festgehalten, und zur weiteren Präzisierung wurde die Münchener Nomenklatur III entwickelt, die seit Juli 2014 Anwendung findet und die Münchener Nomenklatur II abgelöst hat. [69] Ein großer Fortschritt dieser Nomenklatur ist, dass es weitere Differenzierungen in den Gruppen Pap II und Pap III mit entsprechenden Untergruppen gibt. Außerdem wird die Gruppe Pap IIID untergliedert in die Gruppe Pap IIID1, die einer leichten Dysplasie – der CIN1 – und Pap IIID2, die einer mäßigen Dysplasie – der CIN2 – entspricht. [84] [69] Dies hat unter anderem den Vorteil, dass zytologische Befunde präziser definiert werden und in ihren spezifischen Untergruppen genauer analysiert und ausgewertet werden können. Die Tumorbilogie wird unter dieser Einteilung ebenfalls besser reflektiert. Umgekehrt kann an der Bethesda-Klassifikation kritisiert werden, dass mäßige Dysplasien nicht einzeln erfasst, sondern wie die schweren Dysplasien zu den sogenannten HSILs zusammengefasst werden. Da mäßige Dysplasien einen weitaus größeren Anteil an regressiver Dynamik aufweisen als schwere Dysplasien, droht eine Übertherapie der mäßigen Dysplasie mit den entsprechenden Folgen, wie beispielsweise dem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit nach operativen Exzisionsverfahren. [69] [34] Eine Errungenschaft der Ausarbeitung der Münchner Nomenklatur III ist, dass nun beide Klassifikationen ein klinisches und wissenschaftliches Korrelat darstellen. [112] [117] [50] [9] [84]

Tabelle 1.1: Münchner Nomenklatur III [84]

Gruppe	Definition	KBS
0	Unzureichendes Material -> Abstrichwiederholung	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde -> Abstrich im Vorsorgeintervall	NILM
Ila	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/ klinischer Befund)	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung	ASC-H

Continued on next page

Tabelle 1.1 – Fortsetzung

Gruppe	Definition	KBS
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs Weiterführende Diagnostik (zum Beispiel fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 Zytologische Kontrolle in sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr: ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 Zytologische Kontrolle in drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms Differentialkolposkopie und Therapie	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
Continued on next page		

Tabelle 1.1 – Fortsetzung

Gruppe	Definition	KBS
V	Malignome Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

1.5 Zervikale intraepitheliale Neoplasien

1.5.1 Allgemeines

Die CIN - zervikale intraepitheliale Neoplasie gilt als Präkanzerose des invasiven Zervixkarzinoms. Die CIN ist eine histologische Diagnose. Es präsentieren sich abnorme Zellproliferationen mit atypischen Mitosen, Zell- und Kernatypien sowie Reifungsstörungen. Abhängig von dem Schweregrad der Epitheldysplasie erfolgt die Einteilung in die Gruppen CIN1-3. Mit zunehmenden Schweregrad nehmen die dysplastischen Veränderungen von dem unteren Drittel bis hin zum oberen Drittel der Epithelschicht zu. Das Carcinoma in situ (Cis) unterscheidet sich vom invasiven Zervixkarzinom dadurch, dass die Basalmembran noch intakt ist. [123]

CIN Grad	Bezeichnung	Ausmaß Epithelveränderung
CIN1	leichte Dysplasie	Unteres Drittel des Epithels betroffen
CIN2	mäßige Dysplasie	Bis zu zwei Drittel des Epithels betroffen
CIN3	schwere Dysplasie	Gesamte Epithelhöhe betroffen

Tabelle 1.2: CIN - zervikale intraepitheliale Neoplasie

1.5.2 Epidemiologie

Dass sich die verschiedenen CIN-Schweregrade in ihrer Auftretenshäufigkeit in Bezug auf das Alter unterscheiden, konnte eine populationsbasierte Studie aus den USA zeigen. Hierfür wurden Pap-Abstriche von insgesamt 150.000 Frauen ausgewertet. Es fällt auf, dass niedriggradige Dysplasien tendenziell früher ihren Alterspeak erreichen als höhergradige: CIN1 tritt zwischen 20 und 24 Jahren mit einer Inzidenz von 5,1 pro 1.000 Frauen pro Jahr auf, während CIN2 und CIN3 zwischen 25 und 29 Jahren mit Inzidenzen von 3,8 und 4,1 pro 1.000 Frauen pro Jahr auftreten. Eine Studie aus Großbritannien stützte diese Beobachtung ebenfalls. [52] [99]

Die Abbildung 1.4. zeigt die Inzidenz von zervikalen intraepithelialen Neoplasien in Finnland in den Jahren 2004-2008. Hier scheint es, als würden sich die CIN1 bis CIN3 zeitlich versetzt entwickeln und dementsprechend nacheinander das Maximum der Inzidenz erreichen. [68]

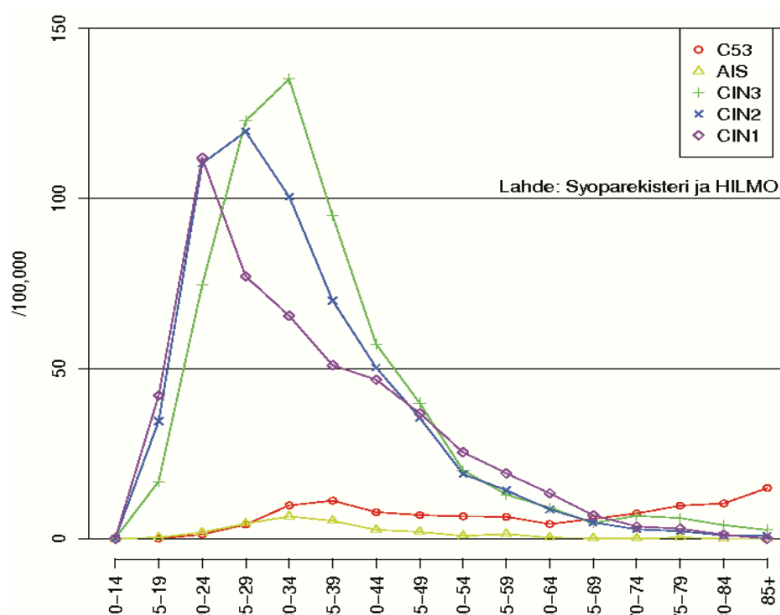


Abbildung 1.4: The National Institute for Health and Welfare: Helsinki. Report 28/2011. Die Inzidenz von CIN sowie AIS und ICC in Finnland in den Jahren 2004-2008 [68]

1.5.3 Charakteristika und Dynamik der CIN

Das zytologische Pendant der CIN1 ist die Pap IIID1. Die CIN1 hat eine hohe spontane Abheilungsrate. [110] [89] Die Abbildung 1.5 von K. Spengler stellt einen schematischen Weg von der initialen HPV-Infektion zum invasiven Zervixkarzinom dar. Die CIN1 zeigen sich zu 80-90% regredient, nur 10% entwickeln sich zu einer CIN2. [88] Bei den CIN2 nimmt die Anzahl der transformierenden Infektionen zur CIN3 mit einem Anteil von 20% zu. Das zytologische Pendant der CIN2 ist die Gruppe IIID2. Die CIN3 ist die unmittelbare Vorläuferläsion des Zervixkarzinoms und zeigt sich mit einem hohen Anteil von etwa 70% progressiv. Das zytologische Pendant ist die Gruppe IV. Abhängig von dieser Dynamik der einzelnen Vorläuferläsionen ergeben sich unterschiedliche Abklärungsalgorithmen. Auffällig ist, dass die CIN unter bestimmten Bedingungen eher eine Progression zeigt - so beispielsweise bei HPV16 positiven Frauen. Dies ist vermutlich auf das hohe onkogene Potenzial zurückzuführen. [132] In anderen Studien wird außerdem ersichtlich, dass die CIN2 und CIN3 bei jungen Frauen einen signifikant höheren Anteil an HPV16 positiven Dysplasien beanspruchen. Fraglich ist, ob bei älteren Frauen andere Faktoren die Karzinogenese beeinflussen oder auch andere histologische Subtypen vorliegen. [102] [5]

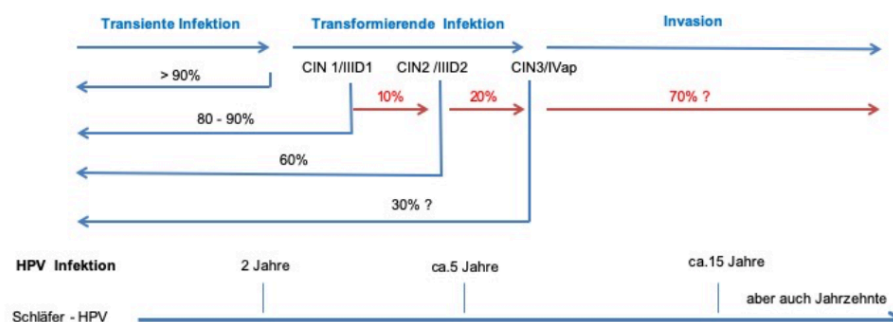


Abbildung 1.5: Neis/Pöschel: Schematischer Weg HPV-Infektion zum invasiven Zervixkarzinom

1.6 Biomarker

Biomarker sind messbare biologische Merkmale, die Auskunft über physiologische oder pathologische Vorgänge im Organismus geben können. Sie dienen als objektive Indikatoren zur Erkennung, Klassifikation und Prognose von Erkrankungen sowie zur Beurteilung therapeutischer Reaktionen. [120] Biomarker sind nach aktuellem Stand keine festen Komponenten des primären Screeningprogramms. Trotzdem können sie zu einem besseren Verständnis der Dynamik

von Dysplasien beitragen.

1.6.1 CINtec PLUS p16 Ki67

Der CINtec PLUS-Test ist ein immunzytochemisches Verfahren, das die Biomarker p16 sowie Ki67 in zervikalen Abstrichen detektiert. Als anti-proliferatives Protein führt p16 unter physiologischen Bedingungen zum Zellzyklusarrest. [55] Wird die Zellzykluskontrolle durch onkogene Transformationen gestört, zeigt sich eine Überexpression von p16, wobei die anti-proliferative Wirkung aufgehoben ist. Der Nachweis von p16 kann sowohl mittels zytologischer als auch histologischer Abstriche erfolgen. Klinisch zeigte sich, dass auch dysplasiefreie Zellen p16-positiv erscheinen können, bspw. bei Metaplasie- oder Endometriumzellen, sodass ein Kombinationstest mit Ki67 sinnvoll ist. [106] Das Protein Ki 67 wird im Zellkern von proliferierenden Zellen exprimiert. Eine p16 Überexpression stellt sich durch eine Braunfärbung des Zytoplasmas dar. Eine Expression von Ki67 zeigt sich hingegen durch die Rotfärbung des Zellkerns. Nur wenn beide Biomarker in mindestens einer selben Zelle positiv sind, ist der Test als positiv zu bewerten. [106]

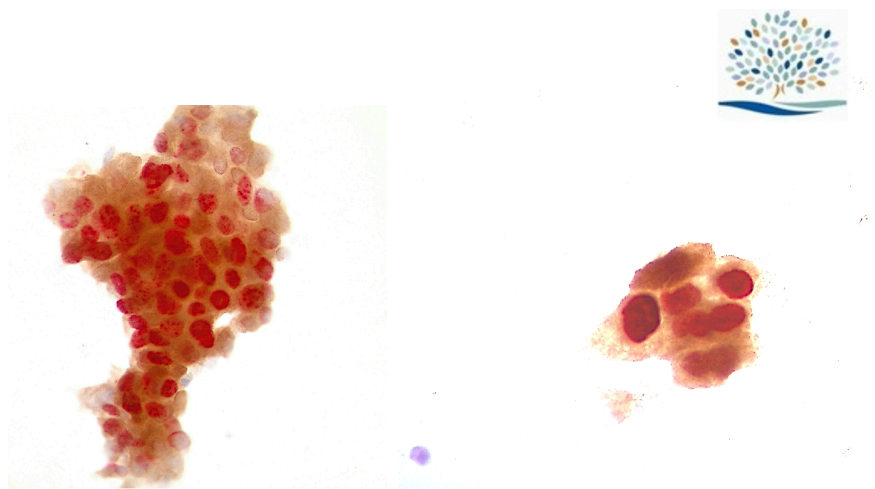


Abbildung 1.6: Beispiel positiv, Doppelfärbung - zytologisches Labor, Frauenärzte am Staden

Verglichen mit der HPV-Genotypisierung zeigte CINtec PLUS eine höhere Spezifität zur Detektion von CIN2 und CIN3, vor allem bei jüngeren Frauen. [101] Auch der positive und negative prädiktive Wert, um eine CIN2 bei einer LSIL voraus-

zusagen, zeigte sich in Untersuchungen signifikant besser. Die Notwendigkeit für diagnostische Kolposkopien und Biopsien könnte somit zukünftig besser eingeschätzt werden. [33] [63] [50] [101] [136]

1.6.2 L1-Kapsidprotein

L1-Proteine bilden das Kapsid der HPV und sind, wie bereits beschrieben, Teil des HPV-Impfstoffs. Bei Nachweis des Biomarkers im Zellkern kann in 80% der Fälle von einer Remission ausgegangen werden. Umgekehrt lassen L1-negative Befunde eine mögliche Progression vermuten. [80]

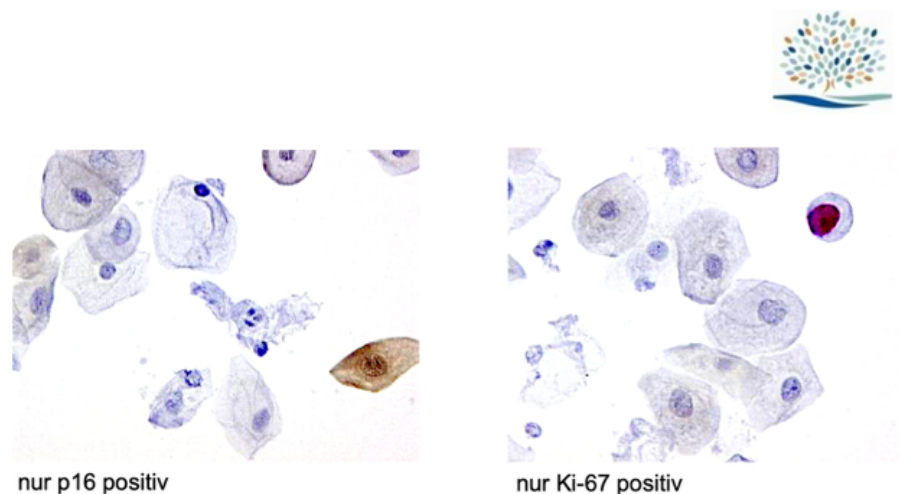


Abbildung 1.7: Beispiel negativ, keine Doppelfärbung - zytologisches Labor, Frauenärzte am Staden

1.7 Operationsmethoden

Die Konisation ist ein operatives Exzisionsverfahren, unter dem das kegelförmige Ausschneiden eines Gewebstücks der Cervix uteri verstanden wird. [127] Es gibt verschiedene klinische Situationen und Befundkonstellationen, die eine Exzision notwendig machen. Mögliche Indikationen können beispielsweise eine HSIL, eine Abweichung in der Zytologie und im kolposkopischen Befund oder eine mit der Kolposkopie nicht einsehbare Veränderung im Zervikalkanal sein. [127] [39]

1.7.1 Exzisionsverfahren

Die Exzision kann anhand verschiedener Operationsverfahren erfolgen. Es werden die Messer-, Laser- und Schlingenexzisionen unterschieden. Bei der Schlingenexzision wird nochmals zwischen der LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) und der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) differenziert. Die klassische Messerexzision wird kaum noch durchgeführt. Sie wurde weitgehend durch die Schlingenexzision ersetzt. Die LEEP ist bei jungen Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch die Methode der Wahl, da diese im Vergleich zur Messerexzision mit einer geringeren Rate an geburtshilflichen Komplikationen wie beispielsweise der Zervixinsuffizienz einhergeht. [127] [39] [56] [78]

Kapitel 2

Material und Methoden

Die in dieser Dissertation betrachteten und diskutierten Daten wurden im Rahmen einer zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde der Frauenärzte am Staden erhoben. Die Sprechstunde erfüllt somit die Anforderungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervix-Pathologie, AGCPC sowie der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und den Kriterien von ‚Onkozeit‘. Die Kolposkopie-Sprechstunde der Frauenärzte am Staden steht in enger Zusammenarbeit mit dem dazugehörigen Labor für Zytologie, HPV-Diagnostik und Molekularbiologie. Im Zuge der gesetzlich geregelten Vorsorgeuntersuchung zur Prävention des Zervixkarzinoms wurde bei den Patientinnen der PAP-Abstrich entnommen. Bei Screening-Auffälligkeiten konnten sich diese in der genannten Dysplasie-Sprechstunde vorstellen, und es wurde analog der Leitlinien für die Prävention des Zervixkarzinoms eine kolposkopische Abklärung angeboten. Aus diesem Patientenkollektiv ergab sich ein Datenpool, aus welchem im Zeitraum von 2008 bis 2020 insgesamt 107 CIN1 und 203 CIN2 mit vollständiger Dokumentation und Parametern ausgewertet werden konnten. Da ab Januar 2020 mit den neuen Leitlinien hinsichtlich des Gebärmutterhalskrebs-Screenings ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat und unsere Arbeitsgruppe sich stetig weiter mit der bestehenden Thematik der Dysplasien auseinandersetzt, wird nochmals ein Abschnitt abgeschlossen, welcher sich mit den seit 2020 gewonnenen Daten auseinandersetzt. Dadurch ergibt sich ein zusätzlicher Datensatz mit histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasien; 270 CIN1, 292 CIN2 sowie 1014 CIN3.

2.1 Ablauf und Organisation

2.1.1 Kolposkopiesprechstunde

Im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde wurde individuell mit jeder Patientin der Befund und das leitliniengerechte Vorgehen besprochen. Es erfolgte ein Aufklärungsgespräch für die kolposkopische Abklärung. Die Kolposkopie ist eine gynäkologische Untersuchungsmethode, bei der mithilfe einer 6- bis 40-fachen Vergrößerungsoptik die Vulva, Vagina und Portio betrachtet werden, um mögliche Auffälligkeiten festzustellen. [69] Dabei erfolgte in der Sprechstunde zunächst die Inspektion der Portio unter nativen Bedingungen. Falls noch keine HPV-Diagnostik vorlag, wurde diese mittels eines Abstrichs aus dem Zervikalkanal und der Transformationszone vorgenommen. Gleichzeitig konnte eine Genotypisierung durchgeführt werden. Anschließend erfolgte mithilfe des Essigsäuretests eine differenziertere Betrachtung. Hierzu wurde die Portio mit 0,3%-iger Essigsäure betupft. Je nach Ausprägung der Zellveränderungen zeigten sich Minor- oder Major-Läsionen. Die sich mit der Kolposkopie präsentierenden Befunde wurden mittels Fotoaufnahme dokumentiert. Es folgte die Entnahme eines zytologischen Abstrichs zur Erstellung einer Dünnschichtzytologie (LBC) mittels eines dafür entwickelten Abstrichpinsels. Das gewonnene Material wurde anschließend umgehend in ein Vial zur Flüssigfixierung gegeben. Aus diesem Vial kann neben der Liquid-Based-Cytology die Testung von molekulardiagnostischen Parametern - CINtec plus p16/ki67, L1- erfolgen. Anschließend wurden ein bis zwei Biopsien am Ort der kolposkopisch vermuteten gravierendsten Läsion entnommen, sowie eine Zervix-Abrasio durchgeführt. Es folgte die immunzytochemische Färbung der LBC nach einem standardisierten Protokoll zur Darstellung von L1i sowie von p16/ki67 (CINtec plus). Die Auswertung der Zytologie und Immunzytochemie wurde im zytologischen Labor nach den Vorgaben der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie (SGB5) vorgenommen. Sobald alle Befunde und Testergebnisse vorlagen, wurden diese im individuellen Zytoprofil zusammengefasst und in statistische Programme eingepflegt. Dies ermöglichte einen einheitlichen und umfassenden Überblick über die individuelle Konstellation jeder Patientin. Zur Befundbesprechung wurden die Patientinnen ein bis zwei Wochen nach der Kolposkopie erneut in die Dysplasiesprechstunde eingeladen. Im Arztgespräch erfolgte eine ausführliche Erläuterung der Befundkonstellation mit den verschiedenen Parametern, sodass die Patientin im Rahmen eines Shared-Decision-Makings differenziert und informiert das weitere Prozedere mitbestimmen konnte. Dies konnte je nach Befund einer operativen Therapie mit-

tels Hochfrequenzschlingenresektion unter ambulanten Bedingungen in Propofolnarkose oder einem Zuwarten mit regelmäßigen zytologischen und histologischen Kontrollen entsprechen. [65] . Bei der Hochfrequenzschlingenresektion wurde zwischen der Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) und der Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) unter kolposkopischer Sicht differenziert. Für die Arbeit erfolgte ausschließlich eine Selektion der Befunde, die bei Vorliegen der histologischen Diagnose CIN1 oder CIN2 erhoben wurden.

2.1.2 Pseudonymisierung, Ethikvotum

In dem Fall von histologisch gesicherten CIN1 oder CIN2 wurden die Daten nach Pseudonymisierung im Ursprung genauestens betrachtet, ausgewertet und analysiert. Ab Inkrafttreten der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) im Mai 2018 wurde allen Patientinnen eine Datenschutzerklärung vorgelegt, die unter anderem darüber informierte, dass die Praxis Forschung hinsichtlich einer Reformation der Krebsvorsorge betreibt. Patientinnen, die nicht wünschten ihre Daten in die Forschung einfließen zu lassen, hatten die Möglichkeit, dies abzulehnen. Außerdem wurden die Patientinnen darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit ihr Einverständnis widerrufen können. Vor dem Eintreten der DSGVO wurden die Patientinnen mittels mehrerer Aushänge darüber informiert, dass in der Praxis Forschung durchgeführt wird. Zusätzlich wurden alle Patientinnen, deren Daten in dieser Dissertation verwertet wurden, nochmals postalisch kontaktiert, um deren Zustimmung zur Auswertung der Daten zu erbitten. Dies wurde in keinem der Fälle abgelehnt. Die Ethikkommission des Saarlandes hat das Procedere der Dissertation genehmigt; Ethikantrag bei der Ärztekammer des Saarlandes: Kennnummer 250/19.

2.2 Berücksichtigte Parameter

2.2.1 Epidemiologie und Altersverteilung der CIN1 und CIN2

Bei dieser Arbeit wurden die Daten von den Patientinnen berücksichtigt, bei denen eine histologisch gesicherte CIN1 oder CIN2 vorlag. Dies entsprach bei der CIN1 einer Anzahl von 107 und bei der CIN2 einer Anzahl von 203 Fällen. Im Anschluss wurden diese beiden Hauptgruppen nochmals anhand des Patientinnenalters in Untergruppen zusammengefasst. Da die gesetzliche Vorsorge für das Zervixkarzinom ab dem 20. Lebensjahr beginnt, wurde die erste Altersgrup-

pe ab 20-34 Jahren erfasst. Ab einem Alter von 35 Jahren wird die bisherige Vorsorgeuntersuchung durch eine HPV-Cotestung alle drei Jahre ergänzt, dadurch ergibt sich die zweite Altersgruppe. Die dritte Gruppe entspricht Patientinnen ab 50 Jahren, also der postmenopausalen Zielgruppe.

2.2.2 Zytologie

Die gewonnenen zytologischen Abstriche wurden in dem zur Dysplasiesprechstunde dazugehörigen Einsendelabor ausgewertet. Dieses erfüllt die Ansprüche der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie, welches in regelmäßigen Abständen geprüft wird. [59] Anhand der Nomenklatur München III wurden die zytologischen Diagnosen gestellt. Die LBC selbst erfolgt nach der Thin-Prep-Technologie. [84]

2.2.3 Histologie

Die Beurteilung der histologischen Präparate erfolgte im pathologischen Institut Prof. Dr. H. Griesser in Köln. Die Tätigkeitsschwerpunkte liegen im Bereich der Gynäkopathologie, Zytopathologie, Molekularpathologie und Hämatopathologie. Zusätzlich weist das Institut Kooperationen und Mitgliedschaften in diversen spezialisierten Fachgesellschaften auf wie der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AGCPC), der Internationalen Akademie für Pathologie (IAP) sowie für Zytologie (IAC). Die histologischen Befunde wurden anhand des Vier-Augen-Prinzips eruiert. Das heißt der histologische Erstbefund wurde stets durch eine zweite Fachmeinung eines weiteren Pathologen bestätigt. Eine immunhistologische Diagnostik mit p16 wurde meist zusätzlich veranlasst. [66] [26]

2.2.4 Korrelation Histologie und Zytologie

Zusätzlich wurden analog der Jahresstatistiken der kassenärztlichen Vereinigungen die histologischen und zytologischen Befunde aus einem Vorsorgekollektiv von circa 190.884 Patientinnen aus den Jahren 2015-2019 miteinander korreliert.

2.2.5 HPV-Diagnostik und Genotypisierung

99% der invasiven Zervixkarzinome stehen im Zusammenhang mit einer persistierenden HPV high risk-Infektion. Die Bestimmung des HPV-Status der Patientinnen erfolgte mittels des Digene Hybrid Capture 2 HPV-DNA-Tests®. Hierbei

handelt es sich um einen Antikörper-Capture-Assay mit signalverstärkter Hybridisierung unter Verwendung einer Mikrotiterplatten-Chemilumineszenz. Der Test weist 13 der bekannten HPV high risk Genotypen nach. Diese sind: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68. Der Hybrid Capture 2 HPV-DNA-Test ist als Goldstandard unter den bestehenden HPV-Tests etabliert. Mit jeder zu untersuchenden Probe werden parallel Kontrollproben eingeschleust, um eine Qualitätskontrolle durchzuführen und die Qualitätsstandards zu gewährleisten. Dies wird im Anschluss in einem entsprechenden Kontrollbericht dokumentiert. [57] [10] [27]

Die HPV-Hochrisiko-Typen 16, 18 und 45 sind ursächlich für über 80% der CIN und invasiven Zervixkarzinome. Das bedeutet, dass sie ein besonders hohes onkogenes Potenzial aufweisen, weswegen ihr Status einer besonderen Betrachtung bedarf. Dies geschieht mittels der genauen Genotypisierung, welche ebenfalls mit der Hybridisierungstechnologie der HC2-Technologie von digene® erfolgte.

[57] [10] [107] [124]

2.2.6 Biomarker

2.2.6.1 CINtec plus p16/Ki67

Bei CINtec plus handelt es sich um einen immunzytochemischen Assay, welcher eine Co-Testung von den Biomarkern Ki67 und p16 ermöglicht. Hierzu werden die Zellen aus dem für die LBC vorgesehenen Vial der Firma Hologic® gewonnen. Ki67 als Proliferationsmarker und das Protein p16 als Regulator des Zellzyklus werden immunzytochemisch nach dem Schema der Firma ROCHE-Diagnostics® (manuelle CINtec plus Testkit (p/N:06595367001) dargestellt. Die Anfärbung von p16 erfolgt hier mittels eines braunen Farbstoffs (DAB ICH Detection Kit), Ki67 mittels eines roten Farbstoffs (Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit). Das bedeutet, p16 positive Zellen stellen sich mit einem bräunlich angefärbten Zytoplasma dar, während Ki67 positive Zellen mit einem rötlich gefärbten Zellkern erscheinen. Der Test ist nur dann als positiv - CINtec plus positiv - zu bewerten, wenn eine Anfärbung von Ki67 und p16 in derselben Zelle nachzuweisen ist. [106]

2.2.6.2 L1

L1-Proteine bilden das Kapsid der HP-Viren. Im Falle einer L1 Positivität stellt sich der Zellkern rot angefärbt dar. Eine einzige positive Zelle reicht aus, um das Präparat und somit den Test, als positiv zu bewerten. Die Testung wird gemäß den Vorgaben der Firma Cytoimmun® durchgeführt. [20] [80]

2.3 Literaturrecherche

Anhand der allerersten Erkenntnisse - den Grundlagen nach G. N. Papanicolaou - bis hin zu den aktuellsten Veröffentlichungen zur Zytodiagnostik wurde in dieser Arbeit die Literaturrecherche verfolgt. Somit sind Studien von dem Jahre 1928 bis 2023 eingeflossen. Durch diese umfassende Literaturrecherche, kritische Auseinandersetzung mit dem aktuellen Kenntnisstand sowie gleichzeitiger Betrachtung der Daten von nationalen und internationalen Krebsregistern ergab sich die Fragestellung zu dieser Dissertation. Zur Literaturrecherche wurde folgenden Schlagwörtern nachgegangen:

- Cervical cancer + risk factors, epidemiology
- HPV high risk, low risk + vaccination
- CIN 1, CIN 2 + remission
- CIN 1, CIN 2 + progression
- CIN 1, CIN 2 + histology
- CIN 1, CIN 2 + cytology
- CIN 1, CIN 2 + CINtec plus, L1
- CIN 1, CIN 2 + HPV high risk
- CIN 1, CIN 2 + HPV genotypes
- CIN 1, CIN 2 + treatment, check-ups.

Kapitel 3

Ergebnisse

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 310 Patientinnen eingeschlossen. Davon wiesen 107 den histologischen Befund einer CIN1 - einer leichten Dysplasie und 203 einer CIN2 - einer mäßigen Dysplasie auf. Diese Dysplasien als Präkanzerosen sollen die Hauptgruppen bilden unter welchen weitere Merkmale - HPV high risk, HPV 16,18,45, L1, CINtec plus - betrachtet werden. Das zytologische Korrelat zum histologischen Befund CIN1 sollte nach aktuellem Wissensstand die Gruppe IID1 sein, das der CIN2 die Gruppe IID2. Da dies nicht immer der Fall ist, wurden die Gruppen IID1 und IID2 ebenfalls unter der Betrachtung der verschiedenen Merkmale aufgeschlüsselt.

3.1 Epidemiologie CIN 1 und CIN2

Es wird davon ausgegangen, dass die CIN1 und CIN2 einer Dynamik unterliegen. Welche Merkmale die Läsionen aufweisen, soll im Folgenden dargestellt werden. Für die Strukturierung der Zervixkarzinom-Vorsorgeuntersuchungen ist die beschriebene Dynamik unter epidemiologischen Faktoren im Sinne einer Altersstratifizierung essenziell. Somit ergaben sich mit den Altersspannen von 20 bis 34 Jahren, 35 bis 49 Jahren und 50 Jahren und älter drei Subgruppen, die einzeln betrachtet wurden, um sie dann vergleichend gegenüberzustellen. Diese erscheinen sinnvoll, da ebenfalls in der sekundären Prävention des Zervixkarzinoms die ersten beiden genannten Altersgruppen separat betrachtet werden und dementsprechend mit unterschiedlichen Algorithmen und Testungen assoziiert sind. Die Altersgruppe der Patientinnen über 50 Jahre soll es ermöglichen, die Charakteristiken der postmenopausalen Frauen im Speziellen zu bewerten.

Somit wird in dieser Arbeit eine Altersstratifizierung in drei Gruppen durchgeführt: Gruppe eins mit Patientinnen im Alter von 20 bis 34 Jahren, Gruppe zwei mit einem Alter von 34 bis 49 Jahren sowie Gruppe drei ab 50 Jahren.

Die Abbildung 3.1. präsentiert die Altersverteilung der CIN1 und CIN2 bei einem Patientinnen-Kollektiv von 203 CIN2 sowie 107 CIN1. CIN1 und CIN2 zeigen einen analogen Verlauf mit einem steilen Anstieg bis zur Altersklasse zwischen 30 und 34 Jahren, gefolgt von einem zunächst steilen Abfall bis zum 50. Lebensjahr und einem Auslauf über eine Schulter mit einem leichten Anstieg um das 55. Lebensjahr, um dann in der späten Postmenopause asymptotisch auszulaufen. Diese Verläufe ähneln erstaunlich - sogar in den Details - der Altersverteilung der CIN3 bei größeren Fallzahlen, sodass diese als repräsentativ bewertet werden können.

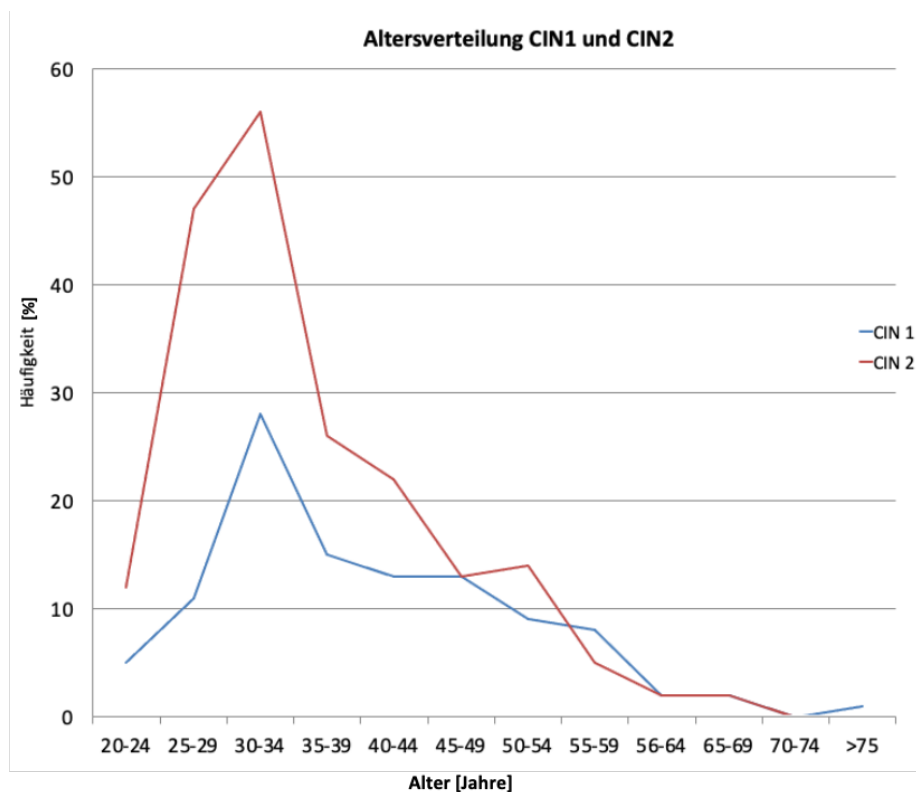


Abbildung 3.1: Altersverteilung von CIN1 und CIN2 in Prozent

3.2 Literaturrecherche; Dynamik der CIN

In dem folgenden Abschnitt werden Publikationen aus den Jahren 2004 bis 2025 betrachtet, welche sich schwerpunktmäßig mit der Dynamik der CIN1 und CIN2 auseinandersetzen.

3.2.1 Dynamik der CIN1

Zur Dynamik der CIN1 wurden Publikationen aus den Jahren 2004 bis 2025 gefunden. Der Beobachtungszeitraum der CIN1 liegt in den identifizierten Publikationen zwischen zwölf und sechzig Monaten, bei einer Patientenzahl von 143 bis 475. Verglichen mit der CIN2 liegen weniger Daten zur CIN1 vor. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die CIN2 als heterogene Gruppe zwischen CIN1 und CIN3 von höherem Interesse ist. Die CIN1 zeigt sich in der Summe in über 60% der Fälle und bis zu 91% regredient. In diesen Fällen ist dann keine Dysplasie mehr nachweisbar. Der Anteil der progredienten CIN1 zu einer CIN3 ist gering und wird mit 5 bis maximal 10% beschrieben. Verschiedene Autoren bezweifeln sogar, dass sich aus einer CIN1 eine CIN3 entwickeln kann. Sollte dies doch festgestellt werden, wird angenommen, dass die CIN3 in diesen wenigen Fällen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CIN1 an anderer Stelle der Zervix vorhanden war. [13]

Tabelle 3.1: Dynamik der CIN1; Literaturrecherche

Autor	Anzahl	Zeitraum	Rem.	Pers.	Progr.
-	n	Monate	%	%	%
Moscicki [83]	187	36	91	-	-
Ho [46]	143	12	70	-	-
Ciavattini [18]	434	60	-	-	7,4
Bruno [13]	475	48	82,1	-	1,5
Loopik [75]	6080	24	60	25	11
Chen [15]	264	1-60	-	-	3
Stefani [119]	256	6	75.5	-	-

3.2.2 Dynamik der CIN2

Zur Dynamik der CIN2 wurden Publikationen aus den Jahren 2010 bis 2022 gefunden. Dabei konnten in den einzelnen Publikationen Daten von 37 bis 6721 Patientinnen ausgewertet werden. Der Beobachtungszeitraum der Publikationen betrug zwischen sechs und sechzig Monaten. Bei zuwartender Beobachtung verhält sich mehr als die Hälfte, oftmals über sechzig Prozent, regredient.

Ein weiterer Teil der histologischen CIN2 persistiert zwischen 2 und 53%, und der kleinste Anteil zeigt sich progredient zwischen 17 und 30% und entwickelt sich zu einer CIN3.

Tabelle 3.2: Dynamik der CIN2; Literaturrecherche

Autor	Anzahl	Zeitraum	Rem.	Pers.	Progr.
-	n	Monate	%	%	%
Moscicki [82]	95	36	68	-	-
Discacciati [28]	42	12	74	2	24
Van Delft [129]	55	36	40	53	-
Ho [46]	63	12	54	-	-
McAllum [79]	157	6	62	-	-
Okadome [91]	87	24	56	-	27
Munro [87]	924	24	59	-	-
Tainio [122]	3160	24	50	32	18
Skorstengaard [115]	6721	12	46	35	17
Brun [12]	73	20	60	32	18
Loopik [75]	2909	24	55	23	19
Nourrisson [90]	128	25	59	-	-
Ehret [34]	34	60	88	10	-
Bark [8]	25	1,8-20	85	-	-
Sykes [121]	506	1,8-20	64	5	30

3.2.3 Korrelation zytologischer und histologischer Befunde: Vergleich SCHENCK- NEIS

Die histologische Diagnose einer CIN1 sollte nach landläufiger Vorstellung das histologische Korrelat der zytologischen Diagnose Pap IIID1 sein, während das der CIN2 eine Pap IIID2 ist. Mit zunehmendem Einsatz der Kolposkopie wird jedoch immer sichtbarer, dass die beiden Gruppen unterschiedlichen Ursprungs sind. Daher wurden die Fälle dieser Arbeit nach den jeweils zugehörigen zytologischen Diagnosen untersucht. Im Oktober 2023 wurde die Zusammenfassung der Jahresstatistik der einzelnen Bundesländer aus dem Jahr 2019, passend zu dem Kollektiv aus dieser Arbeit, veröffentlicht. [109] Es wurde daher ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit durchgeführt. Darüber hinaus wurden die gesamten Daten des Labors der Frauenärzte am Staden seit der Einführung der Münchner Nomenklatur III, beginnend ab dem Jahr 2015, unter diesem Gesichtspunkt erneut analysiert.

Die Tabelle 3.3 präsentiert die Korrelation der zytologischen Befunde beim Vorliegen einer CIN1 nach der Auswertung von Schenk und Neis im Vergleich. [109] Es fällt auf, dass die in beiden Auswertungen am stärksten vertretene Gruppe die Pap IIID1 ist, mit 38,7% und 39,3%. Diese stellt das in der Münchener Nomenklatur III genannte Korrelat dar. [84] Die Gruppe IIp/g ist in beiden Auswertungen analog die zweit-häufigste Gruppe bei der histologischen Diagnose einer CIN1, gefolgt von der Gruppe IIID2.

Tabelle 3.3: CIN1: Korrelation mit zytologischen Befunden: Vergleich SCHENCK [109], NEIS

CIN1			
Zytologie	Bethesda-System	Schenck	Neis
Pap IIp/g	ASC-US	16,6	12,8
Pap IIID1	LSIL	38,7	39,3
Pap IIID2	HSIL	12,7	17,3
Pap IIIp/g	ASC-H, AGC	7,7	8,9
Pap IVa/b	HSIL	2,5	2,5
Pap Vp/g	SCC, ECA	0,2	0

Die Tabelle 3.4 präsentiert die Korrelation der zytologischen Befunde beim Vor-

liegen einer CIN2 nach der Auswertung von Schenck und Neis im Vergleich. Bei der histologischen Diagnose einer CIN2 entsprach in beiden Auswertungen die häufigste zytologische Diagnose der Gruppe IIID2, mit 38,7% und 48,1%. [109] Die Gruppe stellt das in der Münchener Nomenklatur III genannte Korrelat dar. [84] Es ist zu vermerken, dass die CIN2 in Bezug auf den korrelierenden zytologischen Befund heterogener erscheint als die CIN1. Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit zeigt sich in 9% eine Pap IVa/b, im Vergleich dazu in den Daten von Schenck et al. 14,7%. [109] Die Pap IVa/b gilt als zytologisches Korrelat der CIN3 und somit der direkten Vorstufe des Zervixkarzinoms sowie Zielläsion des Screenings. Diese Beobachtung soll im Rahmen der Diskussion erörtert werden.

Tabelle 3.4: CIN2: Korrelation mit zytologischen Befunden: Vergleich SCHENCK, NEIS

CIN2			
Zytologie	Bethesda-System	Schenck	Neis
Pap IIp/g	ASC-US	13,8	12,8
Pap IIID1	LSIL	22,5	13,79
Pap IIID2	HSIL	38,7	48,1
Pap IIIp/g	ASC-H, AGC	13,1	28,5
Pap IVa/b	HSIL	9,0	14,7
Pap Vp/g	SCC, ECA	0,7	0

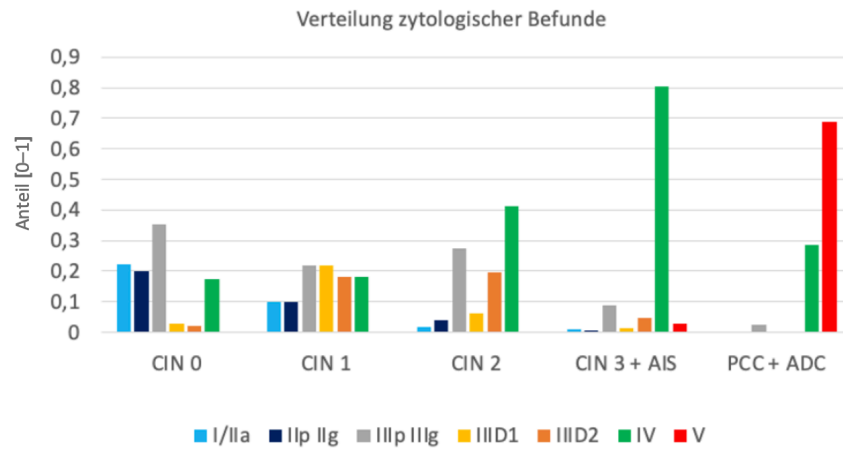


Abbildung 3.2: Spengler: Verteilung der Häufigkeit zytologischer Gruppen bei unterschiedlichen histologischen Diagnosen

Tabelle 3.5: Verteilung der Häufigkeit zytologischer Gruppen bei unterschiedlichen histologischen Diagnosen in Prozent

-	CIN0	CIN1	CIN2	CIN3	PCC/ADC
Pap I,IIa	22,4	10,0	1,6	1,1	0
Pap IIp,IIg	20,1	10,0	3,9	0,7	0
Pap IIIp,IIIg	35,1	22,0	27,3	8,8	2,3
Pap IIID1	3,0	22,0	6,3	1,5	0
Pap IIID2	2,2	18,0	19,5	4,6	0
Pap IV	17,2	18,0	41,4	80,5	28,6
Pap V	0	0	0	3,0	69,0
ges.	100	100	100	100,2	99,9

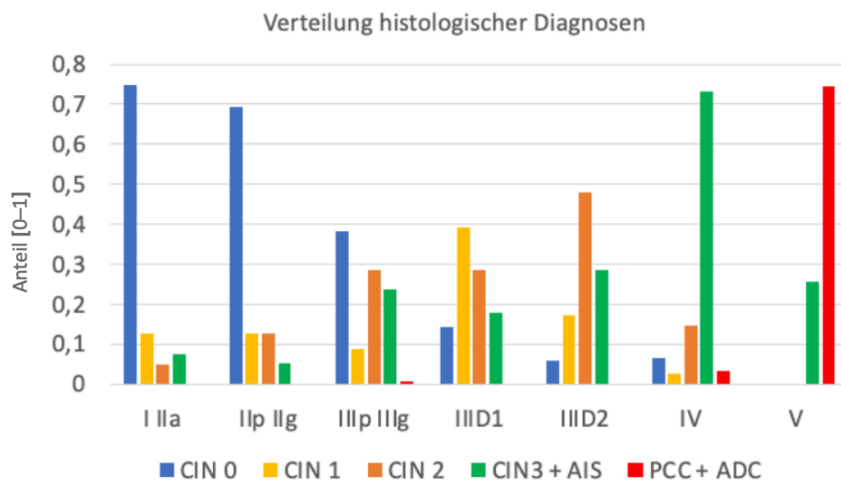


Abbildung 3.3: Spengler: Verteilung der Häufigkeit histologischer Gruppen bei unterschiedlichen zytologischen Diagnosen

Bei der Betrachtung der Tabelle 3.6 und der dazugehörigen Abbildung 3.3 fällt auf, dass die zytologischen Diagnosen Pap IIID1 und der Pap IIID2 histologisch ein ausgeprägt heterogenes Bild zeigen. Mit 17,9% und 28,4% präsentieren sie im kolposkopierten Kollektiv eine unerwartet hohe Rate an CIN3. Diese Daten bestätigen sich in den Untersuchungen aus den ersten drei Jahren der oKFE-RL, wo der Kolposkopie ein deutlich höherer Stellenwert zugewiesen wurde.

Tabelle 3.6: Verteilung der Häufigkeit histologischer Diagnosen in den zytologischen Gruppen in Prozent

-	CIN0	CIN1	CIN2	CIN3	PCC/ADC	ges.
Pap I,IIa	75,0	12,5	5,0	7,5	0	100
Pap IIp,IIg	69,2	12,8	12,8	5,1	0	99,9
Pap IIIp,IIIg	38,2	8,9	28,5	23,6	0,8	100
Pap IIID1	14,3	39,3	28,6	17,9	0	100,1
Pap IIID2	5,8	17,3	48,1	28,4	0	100
Pap IV	6,4	2,5	14,7	73,1	3,3	100
Pap V	0	0	0	25,6	74,4	100

3.3 HPV high risk und Genotypisierung

Für die Entstehung einer CIN3 sowie eines invasiven Zervixkarzinoms ist die Infektion mit einem HPV in fast allen Fällen Voraussetzung. Unterschiedliche Genotypen sind jedoch mit einem unterschiedlichen Risiko für die Entstehung dieser beiden Läsionen verbunden. [60] [10] In dieser Arbeit wurde mit dem zur Verfügung stehenden Test sowohl die gesamte HPV high risk Gruppe als auch die damit mögliche Genotypisierung der HPV 16, 18 und 35 durchgeführt.

Die Abbildung 3.4 zeigt die Altersverteilung und Häufigkeit von HPV high risk sowie der HPV Typen 16,18 und 45 in Prozent. Diese Ermittlung erfolgt anhand aller zur Verfügung stehenden Patientendaten, unabhängig von der histologischen Diagnose. Zur Analyse von HPV high risk ergibt sich eine Patientenzahl von n=294 und für die HPV Typen 16,18,45 von n=264. Es fällt auf, dass die HPV high risk im Vergleich zu den HPV Typen 16,18 und 45 eine deutlich höhere Auftretenshäufigkeit aufweisen. Somit sollten andere HPV high risk ebenfalls diskutiert und als Verursacher von Dysplasien beachtet werden. Des Weiteren zeigt sich bei zunehmendem Alter ein starker Abfall beider Kurven, unabhängig von dem Subtyp.

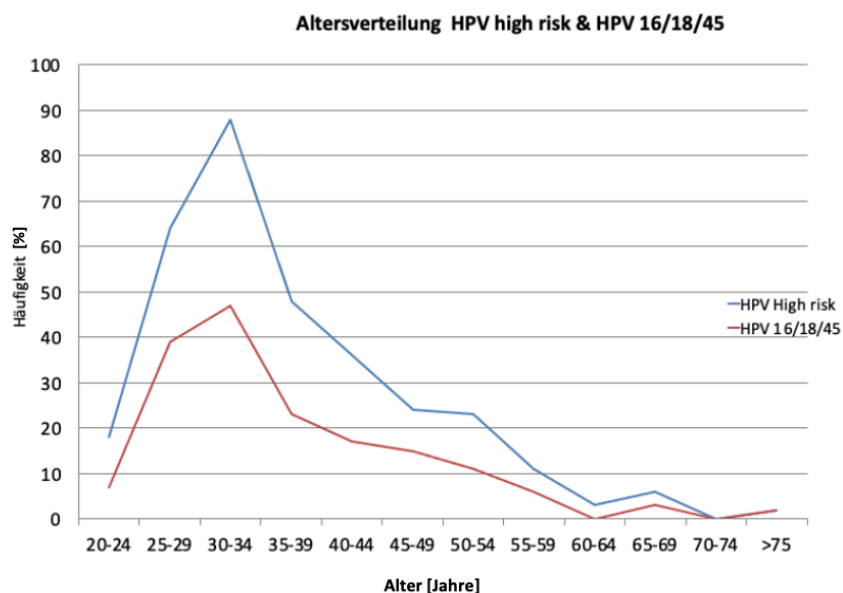


Abbildung 3.4: Altersverteilung von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 bei CIN1 und CIN2 - altersspezifische Verteilung in Prozent

3.3.1 HPV high risk und Genotypisierung bei CIN1

In dem Patientinnenkollektiv der CIN1 (n=107) wurden 93,4% auf HPV high risk getestet. Dies entspricht einer Anzahl von 99 Patientinnen. Insgesamt waren hierbei 85,8% der Patientinnen HPV high risk positiv. Wenn man den HPV high risk Status zusätzlich abhängig von den Altersgruppen betrachtet, zeigt sich, dass die Altersgruppe von 20 bis 34 Jahren in 92,8% (n=42) positiv ist. Vergleichbare Ergebnisse sind bei der Altersgruppe von 35 bis 49 Jahren erkenntlich, mit HPV high risk bei 91,8% (n=37). Die Altersgruppe der postmenopausalen Patientinnengruppe 50+ zeigt sich hierzu im Kontrast mit einer HPV high risk Positivität von nur 60% (n=20). Mit dem zunehmenden Alter scheint das Auftreten eines positiven HPV high risk Status bei gleichzeitig vorliegender CIN1 abzunehmen.

Die Genotypisierung für die HPV high risk Typen 16,18 und 45 erfolgte bei 90,6% der Patientinnen mit einer CIN1. Dies entspricht einer Anzahl von 91 Patientinnen. Insgesamt waren 49,4% der Patientinnen positiv für die HPV high risk Typen 16,18 und 45. Wird dies mit der Prozentzahl der HPV high risk positiven Patientinnen verglichen, präsentiert sich hier ein deutlicher Unterschied. Es sind dementsprechend ebenfalls andere HPV high risk Gruppen maßgeblich an der Entstehung geringgradiger Dysplasien beteiligt. Vergleichbar mit dem HPV high risk Status zeigen sich die HPV high risk Typen 16,18 und 45 mit zunehmendem Alter ebenfalls rückläufig: Altersgruppe 20-34 Jahre 55,2% (n=38), Altersgruppe 35-49 Jahre 50,0% (n=34), Altersgruppe 50+ Jahre 36,8% (n=19).

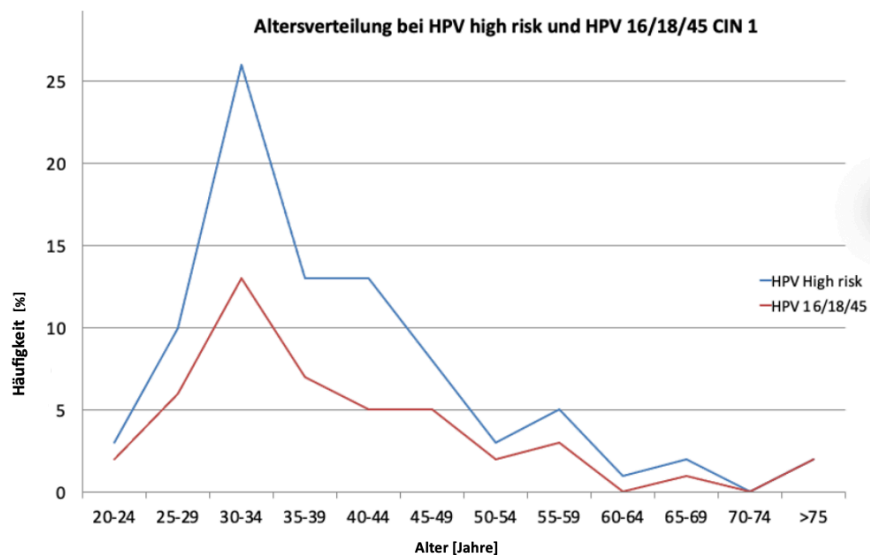


Abbildung 3.5: Altersverteilung von HPV high risk und HPV 16,18,45 bei CIN1 in Prozent

Tabelle 3.7: CIN1: Positiver Nachweis von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 - altersspezifische Verteilung in Prozent

CIN1				
Altersgruppe	20 – 34	35-49	50+	Gesamt
Patientenzahl (n)	42	37	20	99
HPV high risk positiv	92,8	91,8	60,0	85,8
Patientenzahl (n)	38	34	19	91
HPV 16,18,45 positiv	55,2	50,0	36,8	49,4

Die Abbildung 3.5 visualisiert die beschriebene Dynamik hinsichtlich des HPV high risk und der HPV Typen 16,18 und 45 Status bei CIN1, abhängig von den entsprechenden Altersgruppen. Die höchste Prävalenz zeigen die HPV high risk Viren, unabhängig vom Genotyp, bei den 20- bis 34 jährigen Patientinnen. Ein weiterer Trend ist die fallende Kurve mit zunehmendem Alter, sodass die HPV high risk bei weniger Patientinnen nachweisbar sind.

3.3.2 HPV high risk und Genotypisierung bei CIN2

In dem Patientinnenkollektiv der CIN2 (n=203) wurden 96% auf HPV high risk getestet. Dies entspricht einer Anzahl von 194 Patientinnen. Wird die Gesamtheit der Patientinnen mit einer histologischen CIN2 betrachtet, so zeigen sich 93,8% HPV high risk positiv. Nach der Unterteilung in die Altersgruppen zeichnet sich ab, dass der HPV high risk Status keine weitgehenden Differenzen aufweist: 95,5% (n=111) in der Altersgruppe von 24 bis 34 Jahren, 81,8% (n=52) in der Altersgruppe von 35 bis 49 Jahren und 95,4% (n=22) bei 50+ Jahren.

Die Genotypisierung für die HPV high risk Typen 16,18 und 45 erfolgte bei 89,6% der Patientinnen mit einer CIN2. Dies entspricht einer Anzahl von 172 Patientinnen. Hinsichtlich der Genotypisierung fällt auf, dass die jüngste Altersgruppe von 20 bis 34 Jahren mit 59,8% (n=102) HPV 16,18,45 positiv ist. Wohingegen mit zunehmendem Alter, vergleichbar zur CIN1, die Positivität mit 51,9% in der Altersgruppe von 35 bis 49 Jahren und 50% (n=18) bei 50+ Jahren abnimmt. Die Ursache hinter dieser Dynamik sollte erörtert werden.

Die Abbildung 3.6 visualisiert die beschriebenen Zusammenhänge der altersabhängigen Verteilung von HPV high risk und HPV 16,18 und 45 bei einer CIN2. Ebenso wie bei der CIN1 zeigt sich die höchste Prävalenz für HPV bei den 20- bis 34 jährigen Patientinnen. Die HPV Subtypen 16,18 und 45 sind unabhängig vom Alter häufiger verglichen mit den restlichen HPV high risk Subtypen. Beide Kurven zeigen sich nach dem beschriebenen Peak bei zunehmendem Alter deutlich fallend.

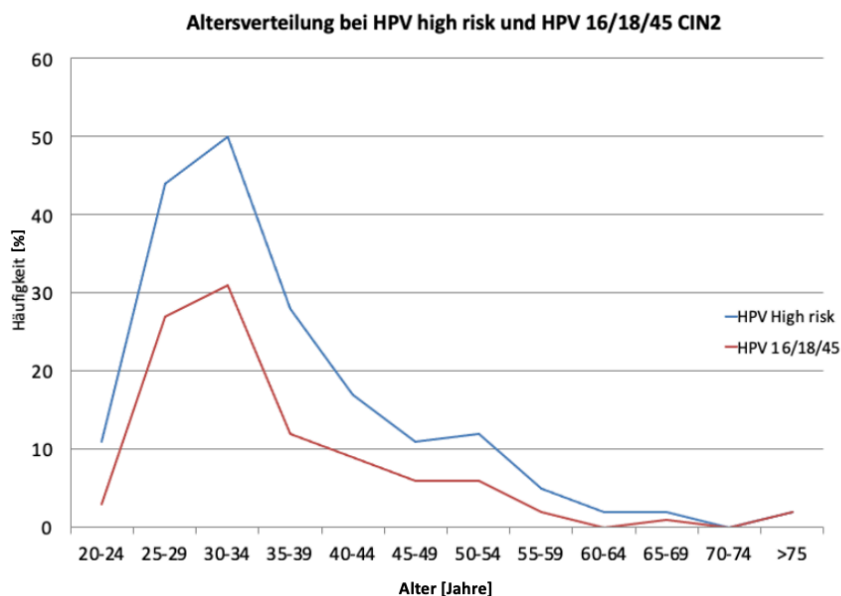


Abbildung 3.6: Altersverteilung von HPV high risk und HPV 16,18,45 bei CIN2 in Prozent

Tabelle 3.8: CIN2: Positiver Nachweis von HPV high risk und HPV Typ 16,18,45 - altersspezifische Verteilung in Prozent

CIN2				
Altersgruppe	20 – 34	35-49	50+	Gesamt
Patientenzahl (n)	111	61	22	194
HPV high risk positiv	95,5	91,8	95,4	93,8
Patientenzahl (n)	102	52	18	172
HPV 16,18,45 positiv	59,8	51,9	50,0	56,0

3.4 Biomarker CINtec plus p16/Ki67

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des Biomarkers CINtec plus betrachtet werden. Wie bereits beschrieben, wird davon ausgegangen, dass anhand des Status die weitere Dynamik der Dysplasie, eine Progression oder Regression, abgeschätzt werden kann. Die Erarbeitung einer Triage bei einer CIN1 und CIN2 im Sinne eines Leitfadens war jedoch noch nicht möglich, sodass weitere Untersu-

chungen angestrebt werden. [72] [136] [17]))))

3.4.1 CIN1: CINtec plus p16/Ki67

Bei 64,5% der Patientinnen mit einer CIN1 wurde der CINtec plus durchgeführt, dies entspricht einer Anzahl von 69 Patientinnen. Unabhängig von der Altersgruppe zeigten sich 50,7% (n=35) der Patientinnen positiv. Die Altersgruppe mit den Patientinnen von 36 bis 49 Jahren zeigte sich mit 58,3% (n=) am stärksten positiv, gefolgt von 55,1% (n=29) bei der Altersgruppe von 20 bis 34 Jahren. Die Gruppe der postmenopausalen Frauen 50+ hingegen zeigt eine deutliche Abnahme von nur 31,2% (n=16) Positivität bei CINtec plus.

Tabelle 3.9: CIN1: Biomarker CINtec plus - altersspezifische Verteilung in Prozent

CIN1				
Altersgruppe	20 – 34	35-49	50+	Gesamt
Patientenzahl (n)	29	24	16	69
CINtec plus positiv	55,1	58,3	31,2	50,7

3.4.2 CIN2: CINtec plus p16/Ki67

Insgesamt wurde der CINtec plus bei 173 Patientinnen durchgeführt, der in 84,3% positiv ausfiel. Die einzelnen Altersgruppen repräsentierten sich in 83,6% (n=98) 20 bis 34 Jahre, 85,9% (n=57) 35 bis 49 Jahre und 83,3% (n=18) Jahre positiv.

Tabelle 3.10: CIN2: Biomarker CINtec plus - altersspezifische Verteilung in Prozent

CIN2				
Altersgruppe	20 – 34	35-49	50+	Gesamt
Patientenzahl (n)	98	57	18	173
CINtec plus positiv	83,6	85,9	83,3	84,3

Kapitel 4

Diskussion

1971 wurde in Deutschland die Krebsvorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms gesetzlich implementiert. [108] Basierend auf den Vorarbeiten von Papanicolaou [96] wurde eine Nomenklatur für die Befundnomenklatur der gynäkologischen Zytologie erstellt. Danach sollen neben der Beschreibung des mikroskopischen Befundes eine Klassifizierung in die Gruppen I, II, IIID, IVA, IVB und V erfolgen. Dieses sogenannte Münchener Schema wurde 1995 dem neuesten Kenntnisstand angeglichen und zur Münchener Nomenklatur II überarbeitet. [4]

2013 erfolgte auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine tiefgreifende Überarbeitung dieser Nomenklatur, welche künftig als Münchner Nomenklatur III Grundlage für die Befund-Wiedergabe zytologischer Diagnosen im Rahmen der Krebsvorsorge dienen sollte. [84] Berücksichtigt wurden die neuen Erkenntnisse hinsichtlich der HPV-Infektionen sowie Angaben zur Progredienz und der speziellen zytologischen Subtypen (platteneithelial, glandulär, endometrial oder unbekannt). Von entscheidender Bedeutung war jedoch die Aufteilung des früheren Pap IIID in die Gruppen IIID1 und IIID2 entsprechend dem histologischen Korrelat der CIN1 und CIN2. Die Gruppe IVa ist weiterhin der CIN3 vorbehalten.

Die CIN3 wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits in einer vorherigen Arbeit evaluiert und differenziert beschrieben. [88] Nun sollen die Gruppen CIN1/IIID1 und CIN2/IIID2 in gleicher Weise untersucht werden. Die Daten wurden im Rahmen einer zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde bis 2019 erfasst, das heißt vor Einführung der oKFE-RL. Die Kolposkopie wurde damals noch nicht vergütet und somit nur durch wenige, meist wissenschaftlich engagierte Ärzte durchgeführt.

Die Rate der Kolposkopien in Deutschland lag damals lediglich bei 0,35%. Nach der Einführung des Algorithmus der oKFE-RL stieg die Rate um das Fünffache an.

Für die vorliegende Arbeit wurden analog zu der Arbeit zur CIN3 Altersverteilungskurven für die CIN1 und CIN2 erstellt, der HPV-Status analysiert sowie die Reaktion mit dem Biomarker CINtec plus untersucht. Die Korrelation zwischen zytologischen und histologischen Befunden wurde sowohl in den einzelnen von uns untersuchten Gruppen als auch in einem Kollektiv betrachtet, das die Ergebnisse seit der Einführung der Münchner Nomenklatur III im Jahre 2015 bis zum Jahr 2019 und somit in den letzten Jahren vor Beginn des neu organisierten Zervixkarzinom-Screenings umfasst. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen der zusammengefassten Jahresstatistik im Rahmen der Qualitätssicherung der Zytodiagnostik im Jahr 2019 verglichen. Somit ist einerseits ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der Vorarbeit, welche sich nur auf die CIN3 bezieht, als auch die Verteilung der leichten und mäßigen Dysplasien in den neugeschaffenen Gruppen der Münchner Nomenklatur III möglich. Zusätzlich wurde eine Literaturrecherche zum biologischen Verhalten der CIN1 und der CIN2 durchgeführt.

4.1 Altersverteilungskurve

Die Altersverteilungskurve der CIN3 wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits ausführlich beschrieben; die Altersverteilungskurven der CIN1 und der CIN2 wurden unseres Wissens in Deutschland bislang noch nicht erstellt oder publiziert. Es zeigt sich erstaunlicherweise für beide Entitäten ein analoger Verlauf wie bei der CIN3. Beobachtet wird ein steiler Anstieg bis zum 35. Lebensjahr mit dem Peak im selben Altersbereich, gefolgt von einem zunächst steilen Abfall bis zum 50. Lebensjahr und Auslaufen über eine Schulter mit einem nochmaligen leichten Anstieg um das 55. Lebensjahr. Anschließend läuft die Altersverteilungskurve der CIN1 und CIN2 asymptotisch in der späten Menopause aus.

Der analoge Verlauf der Altersverteilungskurve der CIN1 und CIN2 im Vergleich zu der CIN3 ist bemerkenswert. Besonders hervorzuheben ist der zweite Anstieg im Alter zwischen 50 und 60 Jahren, welcher ebenfalls bei der CIN3 beobachtet wurde. Der Grund für diesen Anstieg ist bislang unbekannt. Dass der Anstieg in dieser Arbeit ebenso nachgewiesen werden konnte, ist ein Beleg dafür, dass die Kurven bei relativ kleiner Fallzahl dennoch insgesamt repräsentativ sind. Da im deutschsprachigen Raum keine Vergleichskurven zu diesen Gruppen vorlie-

gen, wurde eine weitgehende Literatursuche durchgeführt, welche schließlich zu einer Dissertation aus Finnland führte [68], die ebenfalls sehr ähnliche Kurven präsentierte.

Eine Erkenntnis ist der simultane Verlauf der unterschiedlichen Dysplasien allemal. Denn entsprechend der Vorstellung, dass sich die geringgradige über die mittelgradige Dysplasie letztendlich zur schweren Dysplasie (CIN3) entwickelt, ist dies nun nicht in Gänze nachvollziehbar. Bei dieser Annahme würde eine Rechtsverschiebung der Alterskurven mit zunehmendem Schweregrad der Dysplasie und den damit verbundenen Peaks entlang der x-Achse erwartet werden. Von der Altersverteilungskurve der CIN3 wissen wir, dass sie das Endergebnis aus einer gut gescreenten Bevölkerung darstellt. Ein Screeningeffekt ist bei der CIN2 und noch viel weniger bei der CIN1 anzunehmen, da beide im opportunistischen Screening keine Zielläsionen darstellen und somit nur in Einzelfällen kolposkopisch abgeklärt wurden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass diese Altersverteilungskurven der CIN1 und CIN2 auf dem Boden von Spontanremissionen beider Läsionen entstanden sind. Eine präzisere Aussage wäre nur in kontrollierten Fallstudien mit entsprechend großer Fallzahl möglich. Größere Fallzahlen sind jedoch durch die Einführung der oKFE-RL zu erwarten, da hier ein deutlich größerer Teil kolposkopisch und histologisch abgeklärt und weiter verfolgt wird. Dieser Gesichtspunkt wurde bei den Empfehlungen zur Nachverfolgung auffälliger Befunde explizit berücksichtigt. [61]

4.2 Dynamik der CIN1 und CIN2

Es ist bekannt, dass sowohl die CIN1 als auch die CIN2 in hohem Maße spontan Remissionen zeigen. Die Angaben hierüber weichen jedoch nicht unerheblich voneinander ab. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei erfolgte eine separate Betrachtung der CIN1 und CIN2.

4.2.1 Dynamik CIN1

Moscicki et al. analysierten die Dynamik der CIN1 und konnten bei einer Beobachtungszeit von 36 Monaten eine Regression von 91% feststellen. So ist ebenfalls die Arbeit von Bruno et al. zu nennen, welche eine Regression der CIN1 zu ca. 81% innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten nachweisen konnte. [13] Nach 12 Monaten konnten in 70% der Fälle Ho et al. eine Regression der CIN1 nachweisen. [46] Es ist anzunehmen, dass die Prozentzahl nach

einem längeren Beobachtungsintervall von beispielsweise 24 Monaten, entsprechend der Arbeit von Bruno et al., noch höher ausfallen würde. Hervorzuheben ist außerdem der Zusammenhang zwischen Regression und dem jeweils zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden HPV-Status. Ein negativer HPV-Status ging in der Arbeit von Moscicki et al. und auch in noch aktuelleren Arbeiten wie der von Baasland et al. mit einer höheren Regressionsrate einher. [83] [6] Dies stützt die seit 2020 umgesetzte Änderung in der Früherkennung des Zervixkarzinoms, in der dem HPV-Status neben der zytologischen Gruppe eine essentielle Bedeutung zukommt. [69] Zusammenfassend lässt sich anhand der von uns durchgeführten Literaturrecherche feststellen, dass die CIN1 in 80-90% spontan rückläufig ist. Der Anteil, der sich progredient zu einer höhergradigen Dysplasie entwickelt, ist äußerst klein. So wurde durch Bruno et al. die Dynamik des Dysplasieschweregrads bei Patientinnen mit einer histologisch gesicherten CIN1 in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren betrachtet. Eine CIN3 entwickelte sich in dem beschriebenen Zeitraum lediglich in 1,5%. [13]

Es gibt verschiedene Studien, die anzweifeln, dass aus einer CIN1 eine CIN3 oder gar ein invasives Zervixkarzinom entstehen kann. Interessant sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen, wonach eine CIN1 und CIN3 simultan nebeneinander zeitgleich entstehen können. Demnach wäre es möglich, dass im Rahmen einer Untersuchung lediglich eine CIN1 erfasst wird, während an einer anderen Stelle bereits eine CIN3 koexistiert. [58] Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass in der nachfolgenden Diagnostik mit histologischer Sicherung einer CIN3 somit eine Progredienz der CIN1 vorgetäuscht werden könnte. Im Rahmen der Arbeit von Bruno et al. erfolgte die ausführliche histopathologische Analyse der Konisationspräparate bei zuvor mit CIN1 diagnostizierten Patientinnen und nun scheinbarem Progress zu CIN3. Hier konnte in allen Konisaten eine simultane Präsenz von CIN1- und CIN3-Arealen festgestellt werden. [13] Eine Koexistenz intraepithelialer Läsionen unterschiedlicher Schweregrade ist somit möglich und stellt die aktuell geltende Annahme einer linearen Progression infrage.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor ist die diagnostische Ungenauigkeit in der histologischen Befundung und damit fälschlicherweise suggerierte Progression einer CIN. Beispielhaft kann hierfür die Arbeit von Chen et al. genannt werden, in welcher eine initiale Progressionsrate der CIN1 zu einer höhergradigen Dysplasie von initial 11 % nach erneuter unabhängiger Zweitbefundung auf ca. 3 % reduziert werden konnte. [15] Demnach ist eine hochwertige Bewertung in zertifizierten zytologischen Laboren obligat.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die CIN1 nur ein sehr geringes Potenzial für die Entstehung einer CIN3 und noch viel weniger für ein invasives Zervixkarzinom besitzt. Entsprechend wurde in der neuen oKFE-RL festgelegt, dass bei Persistenz einer CIN1 frühestens nach zwei Jahren eine erneute Kolposkopie notwendig ist. Sollte sich hier eine Persistenz der histologischen Diagnose einer CIN1 zeigen, ist nicht zwingend eine Exzision notwendig. Für das weitere Prozedere sollte die Patientin im Sinne des shared-decision-makings differenziert und aufgeklärt in die weitere Entscheidungsfindung miteinbezogen werden. Für dieses Vorgehen besteht internationaler Konsens.

4.2.2 Dynamik CIN2

Im Gegensatz zu der CIN1 besteht bezüglich des Vorgehens bei Vorliegen einer CIN2 international kein Konsens. Im angloamerikanischen Raum sowie in den Ländern, in denen das Bethesda-System Anwendung findet, wird das zytologische Korrelat zur CIN2 und zur CIN3 in einer Gruppe zusammen erfasst und insgesamt als „high risk“ klassifiziert. [69] Die WHO vertritt seit 2014 ebenfalls das zweistufige Modell. [104] Da in Deutschland weiterhin an der dreistufigen Klassifikation festgehalten wird, sollte zur besseren Vergleichbarkeit hierzulande dennoch die WHO-Einteilung mit HSIL oder LSIL mit einem zusätzlichen Kommentar versehen werden. [69]

In den Vereinigten Staaten von Amerika wird von der American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) und dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) bereits bei Vorliegen einer CIN2 zu einer operativen Therapie mittels Exzision geraten. [97] [128] Allerdings setzt sich dennoch zunehmend die Auffassung durch, dass bei Vorliegen einer histologisch gesicherten CIN2 ein konservatives Management in Erwägung gezogen werden kann. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch und Bedenken hinsichtlich möglicher Komplikationen, wie beispielsweise der Zervixinsuffizienz und damit verbundener Frühgeburtlichkeit. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist, dass die Transformationszone vollständig einsehbar ist und endozervikale Proben keine höhergradigen Läsionen zeigen. Das konservative Management basiert auf der Kombination von HPV-Tests sowie Kolposkopien im Sechs-Monats-Intervall über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Bleiben zwei konsekutive Untersuchungen unauffällig (unterhalb CIN2/ASC-H), erfolgt eine weitere jährliche Kontrolle mittels HPV-Test. Nach drei konsekutiven negativen Jahreskontrollen ist ein Übergang in die Langzeitüberwachung möglich. Bei Persistenz der CIN2 über zwei Jahre wird eine therapeutische Intervention emp-

fohlen. [98] Dieses Vorgehen zeigt Ähnlichkeit zu dem Vorgehen in Deutschland. Es ist zu erwarten, dass sich dieses Vorgehen nach der Auswertung der dadurch gewonnenen Daten auf weitere Patientengruppen ausweiten wird. So zeigte beispielsweise die retrospektive Kohortenanalyse von Silver et al. von 2.417 jungen Frauen mit initial unbehandelter CIN1 und CIN2, dass die CIN2 nur in 0,2% zu einem Zervixkarzinom fortschreitet. Die meisten Karzinome traten bei Patientinnen mit vorangegangener hochgradiger Zytologie auf, keines jedoch nach einem negativen HPV-Co-Test. [114]

In Deutschland wird bei Vorliegen einer CIN2 ein zunächst abwartendes Vorgehen mittels regelmäßiger zytologischer Kontrollen empfohlen. [69] Eine wichtige Arbeit, welche das abwartende Verhalten in Deutschland sowie die Unterteilung in die drei Gruppen - IIID1, IIID2 und IVa - hierzulande stützt, wird von Marquardt et al. ausführlich belegt. [77]

Die Zielsetzung dieser in 2019 veröffentlichten Analyse bestand in der Risikobewertung für die Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie CIN2 oder CIN3 auf Grundlage der am Startpunkt vorliegenden zytologischen Diagnosen der Gruppen IIp, IIID1, IIIp und IIID2 entsprechend der Münchener Nomenklatur III und der Erarbeitung der sich daraus ergebenden Behandlungsempfehlungen. Hierbei wurden die über mehrere Jahre ermittelten Daten von 4321 Patientinnen betrachtet und hinsichtlich der Dynamik der zytologischen Diagnosen und korrelierenden Histologie in Kaplan-Meier-Kurven ausgewertet. [77] Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass, falls im Verlauf die Zielläsionen der CIN2 oder CIN3 diagnostiziert wurden, dies ebenfalls mit dem fortschreitenden Schweregrad der nun vorliegenden Pap-Gruppe korrelierte. Es ergaben sich bei den zytologischen Gruppen IIp, IIID1 und IIID2 keine altersspezifischen Risikounterschiede, sodass das weitere klinische Management nicht differenziert werden sollte. Bei der Gruppe IIIp ist hingegen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine höhergradige Dysplasie beschrieben, welche nochmals altersspezifisch für die jüngere Patientengruppe höher erscheint. Unsere Untersuchungen ergeben, dass bei Vorliegen einer CIN2 in 60 % mit einer Remission, in 20 % mit einer Persistenz und bei weiteren 20 % mit einer Progression in eine CIN3 zu rechnen ist. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die zytologisch-histologischen Zusammenhänge anhand der in Deutschland geführten dreistufigen Dysplasiegruppen präzise abgebildet werden. Bei Vorliegen einer unter kolposkopischen Sicht gewonnenen Biopsie mit der histologischen Diagnose einer CIN2 erfolgt entsprechend in Deutschland derzeit lediglich eine Kontrolle mit Zy-

tologie und HPV-Co-Test intermittierend im halbjährlichen Intervall. Bei Persistenz erfolgt eine Kolposkopie im Gegensatz zur CIN1 bereits nach einem Jahr.

Es sollte sowohl eine Überdiagnostik als auch eine Übertherapie vermieden werden und unerwünschte Spätfolgen - insbesondere bei jungen Frauen mit prospektivem Kinderwunsch - möglichst klein gehalten werden. Für die weitere Risikostratifizierung wird in dem seit 2020 etablierten Management bereits die HPV high risk-Bestimmung etabliert. Eine zusätzliche Evaluierung von CINtec plus könnte die Betrachtung und den Handlungsalgorithmus weiter präzisieren. Dieser immunzytochemische Assay ermöglicht die Co-Testung der beiden Biomarker Ki67 und p16. Die gleichzeitige Expression von p16 und Ki-67 in derselben Zelle weist auf eine HPV-induzierte zelluläre Transformation mit erhöhter Proliferationsaktivität hin und gilt als zuverlässiger Marker für klinisch relevante zervikale Dysplasien ab dem Schweregrad einer CIN2. [135]

Unabhängig davon müssen individuellen Risikosituationen Beachtung geschenkt werden. [77] So zeigen Patientinnen mit einer bestehenden Immunschwäche ein höheres Risiko für das Fortschreiten einer zervikalen Dysplasie und letztendlich für die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms. Ursachen für die bestehende Immunsuppression sind unter anderem eine HIV-Infektion, der Zustand nach einer Organtransplantation oder die Therapie im Rahmen einer rheumatischen Grunderkrankung. [37] [111] [48] [24] In all diesen Fällen müsste gegebenenfalls von dem Algorithmus abgewichen werden, wenn die Situation es erfordert.

4.3 Histologische Diagnosen bei verschiedenen zytologischen Gruppen

Analog zu den Jahresstatistiken der kassenärztlichen Vereinigungen wurden die histologischen und zytologischen Befunde aus einem Vorsorgekollektiv von ca. 190.884 Patientinnen miteinander korreliert. Die zytologischen Diagnosen der Gruppe IIID1 und Gruppe IIID2 zeigen histologisch ein ausgeprägt heterogenes Bild. Mit 17,9% und 28,4% präsentieren sie im kolposkopierten Kollektiv eine unvermutet hohe Rate an CIN3. Diese Daten bestätigen sich in den Untersuchungen aus den ersten drei Jahren der oKFE-RL, wo der Kolposkopie ein deutlich höherer Stellenwert zugewiesen wurde. Im Rahmen der oKFE-RL konzentrierter halbjährlicher Kontrolle auffälliger Befunde (Gruppe I/HPV-pos,CIN1,CIN2) und den damit verbundenen differenzierten Empfehlungen zur Abklärungskolposkopie im Verlauf sind weitere umfassende Informationen, die dann Grundlage

für die Optimierung des Algorithmus sein könnten, zu erwarten.

4.4 HPV

Die HPV high risk gelten als fast ausschließlicher Verursacher des Zervixkarzinoms und der vorhergehenden dysplastischen Zellveränderungen. [93] [40] Für die Entstehung einer höhergradigen CIN sowie eines invasiven Zervixkarzinoms ist eine persistierende HPV-Infektion Voraussetzung. [143]

In einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie von Iftner et al. wurden Frauen im Alter von 10 bis 30 Jahren hinsichtlich der Prävalenz von HPV-Infektionen untersucht. Es erfolgte eine HPV-Testung einschließlich spezieller Genotypisierungsverfahren. Insgesamt waren 22,3% der Teilnehmerinnen HPV-positiv. Die höchste Prävalenz zeigte sich mit 28,3% in der Altersgruppe von 20–22 Jahren. Die am häufigsten nachgewiesenen HPV high risk-Genotypen waren HPV 16, 51 und 31. Interessanterweise zeigten sich in über 95% der Fälle bei positivem HPV-Test keine intraepithelialen zervikalen Läsionen. Somit verlaufen die Mehrzahl der HPV-Infektionen primär asymptomatisch. Als signifikante Risikofaktoren für eine HPV-Infektion wurden eine höhere Anzahl an Sexualpartnern, aktives Rauchen sowie eine fehlende HPV-Impfung identifiziert. Patientinnen mit HPV-Impfung waren mit einer signifikant niedrigeren Infektionsrate assoziiert. [49] Insgesamt ist in etwa 90% nach zwei Jahren der initialen HPV-Infektion mit einer durch das Immunsystem vermittelten Elimination zu rechnen. [40] [126] Dies deckt sich mit der Annahme dieser Arbeit, dass sich die CIN1 in ca. 80-90% und die CIN2 in ca. 60-80% der Fälle zurückbildet.

Wird der altersspezifische Höhepunkt der Inzidenz der HPV high risk von Iftner et al. [49] mit dem zeitlich nach rechts verschobenen Maximum in der Altersverteilungskurve für die CIN1 und CIN2 aus dieser Arbeit verglichen, erscheint dies sinnvoll und stützt die These, dass eine über mehrere Jahre persistierende HPV-Infektion Voraussetzung für die Entwicklung einer echten Dysplasie ist. Demnach tritt auch der Höhepunkt der HPV-Infektion zeitlich vor dem Höhepunkt der Inzidenz der dysplastischen Zellveränderungen auf.

Es ist außerdem bekannt, dass unterschiedliche Genotypen mit einem unterschiedlichen Progressionsrisiko verbunden sind. [137]

Ein weiterer Schwerpunkt sollte auf der primären Prävention mittels HPV-Impfung liegen. In Deutschland gilt die HPV-Impfempfehlung für Mädchen seit 2007 und für Jungen besteht diese Empfehlung seit 2018. [2] [35] Die für das Jahr 2023

erfasste bundesweite HPV-Impfrate bis einschließlich zum 15. Lebensjahr lag in Deutschland bei 54,6% für Mädchen und 34,0% bei Jungen. [139] Grieger et al. haben basierend auf den Daten aus den Jahren 2004–2018 der Landeskrebsregister Deutschlands eine Auswertung hinsichtlich der Inzidenz von HPV-assoziierten Zervixkarzinomen vorgenommen. Circa ein Jahrzehnt nach der Einführung der HPV-Impfung ließ sich ein signifikanter Rückgang der Inzidenz von HPV-assoziierten Zervixkarzinomen bei Frauen unter 30 Jahren feststellen. Besonders ausgeprägt ist dieser Rückgang in den impfberechtigten Kohorten mit hoher Durchimpfungsrate, beispielsweise bei Frauen des Geburtsjahrgangs 1992, die im Vergleich zur Referenzkohorte (1989) ein um 24% reduziertes relatives Risiko aufwiesen. Die Ergebnisse belegen einen klaren Zusammenhang zwischen Impfstatus und verringerter Erkrankungshäufigkeit und unterstützen die Effektivität der HPV-Impfung auf Bevölkerungsebene. [41] Als weiteres Beispiel kann die in 2020 von Lei et al in Schweden publizierte bevölkerungsbasierte Kohortenstudie genannt werden, welche die Patientinnen in zwei Kohorten unterteilte und ein signifikant niedrigeres Risiko für die Patientinnen verifizieren konnte, welche den quadrivalenten HPV-Impfstoff erhielten. [67] Es gibt außerdem Hinweise dafür, dass die prophylaktische HPV-Impfung im Falle einer im Verlauf auftretenden CIN1 positive Auswirkungen auf die weitere Dynamik haben könnte. So zeigte eine retrospektive Studie in Italien, dass bei Patientinnen mit einer CIN1 und in der Vergangenheit erfolgter HPV-Impfung eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Regression bestand als bei den Patientinnen, die impfnaiv waren. Gardella2023- Nach der Einführung der HPV-Impfprogramme zeigt sich in vielen Ländern weltweit eine stabile oder rückläufige Dynamik bezüglich der Inzidenz von Zervixkarzinomen. Umgekehrt zeigt sich in Ländern wie beispielsweise Japan, in denen die Impfquote unter einem Prozent liegt, eine steigende Dynamik. [41]

Weitere Studien zur Auswirkung der Impfung - auch unter Berücksichtigung der Neuerung hinsichtlich der Impfempfehlung für Jungen ab 2018 - sind notwendig, um ein umfassenderes Bild bezüglich der Folgen der Impfung und eines eventuellen kollektiven Immunschutzes zu bewerten. [43]

4.4.1 HPV - CIN1

Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, dass die CIN1 in 85,8% der Fälle HPV high risk positiv ist. Die Testung auf die HPV-Genotypen 16, 18 und 45 ist in 49,9% positiv ausgefallen. Diese hohe Prävalenz von HPV high risk ist aus der Literatur bekannt. [142] [113] [130] Auffallend ist, dass HPV high risk in der Gruppe der über 50-jährigen von über 80% auf lediglich 60% abfällt. Prinzipiell kann

gelten, dass die Diagnose CIN1/HPV negativ das Vorliegen einer echten Dysplasie ausschließt. Diese leicht aggravierende Diagnose erklärt sich am ehesten durch entzündliche oder degenerative Veränderungen, da in der Altersklasse über 50 Jahren, in der atrophische Veränderungen des Epithels das zytologische Bild beherrschen, durchaus eine leichte Dysplasie vorgetäuscht werden kann. Dies erklärt ebenfalls, warum die HPV-Genotypen 16/18/45 in dieser Altersgruppe deutlich seltener nachweisbar sind. Bei dem insgesamt geringen Progressionsrisiko einer CIN1 fällt diese dennoch höher aus, wenn ein simultaner HPV high risk-Nachweis vorliegt. [73] Baasland et al. konnten zeigen, dass für die Dynamik einer CIN1 nicht lediglich der HPV-Status alleine, sondern die speziellen HPV-Genotypen unterschieden werden sollten. Die Genotypen HPV 16/18/45 sind mit einem höheren Progressionsrisiko als die anderen HPV high risk Genotypen assoziiert. [7] So analysierten Castle et al. ebenfalls das Verhalten der CIN1 und stellten fest, dass allein die histologische Diagnose CIN1 kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung zu einer CIN3 darstellt, sondern die zugrunde liegende HPV-Infektion und der entsprechende Genotyp und hier vor allem HPV16-positive CIN1-Läsionen mit einem erhöhten Progressionsrisiko korrelieren. [14] Demnach ist die alleinstehende histologische Diagnose nicht aussagekräftig genug, um das individuelle Risiko für die weitere Dynamik abzuschätzen. Dies deckt sich mit dem Vorgehen und der HPV-Genotypisierung in unserem zytologischen Labor.

4.4.2 HPV - CIN2

Die histologische Diagnose CIN2 sowie die zytologische Diagnose IIID2 können sowohl nach oben als auch nach unten in ihrer Abgrenzung schwierig sein. Je nachdem würden sich allerdings unterschiedliche Handlungs- und Therapiekonsequenzen ergeben, sodass es als Ziel gilt, die Diagnose und das mit ihr verbundene Risiko weiter zu präzisieren. Im Gegensatz zur CIN1 kann bei 93,8% der CIN2 aus dem Kollektiv dieser Arbeit HPV high risk nachgewiesen werden und der Abfall der HPV high risk-Typen zeigt mit zunehmendem Alter keinen nennenswerten Effekt.

Eine weitere Präzisierung in der individuellen Risikobewertung könnte durch die HPV-Genotypisierung erreicht werden. Die unterschiedlichen Genotypen scheinen einen weitaus größeren Einfluss auf die jeweilige Dynamik zu haben, als es noch vor einiger Zeit erwartet wurde. [137] So analysierten Damgaard et al. im Rahmen einer dänischen Kohortenstudie den Einfluss verschiedener HPV-Genotypen auf die Persistenz oder Progression einer CIN2. Eine HPV16-Infektion

war im Vergleich mit anderen HPV high risk-Genotypen signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Persistenz oder Progression der initialen Dysplasie assoziiert. [21] In der Arbeit von Cheng et al. konnte HPV 16 als der am stärksten mit einer Krankheitsprogression assoziierte Genotyp identifiziert werden. HPV 16 war bei 36,8% der CIN2, 53,2% der CIN3 und in 73,3% der invasiven Zervixkarzinome nachweisbar. Bei invasiven Karzinomen war HPV 18 nach HPV 16 am häufigsten vertreten. [16] In dem Kollektiv dieser Arbeit zeigte sich zwar die Prävalenz von HPV high risk bei Vorliegen einer CIN2 konstant, die HPV-Prävalenz der HPV high risk Genotypen 16 und 18 nahm allerdings mit zunehmendem Alter ab. Dies lässt die These von Cheng et al. bezüglich der Kanzerogenität sinnhaft erscheinen. Es ist demnach davon auszugehen, dass die Kombination CIN2/HPV16-18 positiv in einem kürzeren zeitlichen Intervall zu einer höheren Dysplasie oder gar zu einem invasiven Karzinom führt und somit eher mittels Exzision therapiert wird. Die CIN2 in der Altersgruppe 50+ sind demnach eher durch andere, weniger kanzerogene HPV-Genotypen verursacht. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer differenzierten Risikobewertung basierend auf der HPV-Genotypisierung. Zukünftige Algorithmen oder Risiko-Scores könnten dementsprechend anhand des HPV-Genotyps weiter spezifiziert werden, um eine individualisierte klinische Entscheidungsfindung zu gewährleisten.

Wird davon ausgegangen, dass alle CIN1- und CIN2-Fälle HPV-positiv sein müssten, so zeigt sich, dass die histologische Diagnose ebenso subjektiven Einflüssen unterworfen ist. Aufgrund dessen sollten zur Objektivierung der histologischen Diagnose weitere präzisierende Verfahren zum Einsatz kommen. Dies kann insbesondere durch die immunzytologische Darstellung des Biomarkers p16 erreicht werden, welcher signifikant die Detektion höhergradiger Dysplasien optimiert. [25]

Reich et al. betrachten beispielsweise in einer Studie 388 Fälle, in denen höhergradige Dysplasien ohne Nachweis eines HPV high risk, jedoch mit positivem p16 vorlagen. Die initiale Aussage "HPV high risk-negativ" wurde anhand von zwei negativen üblichen HPV-Tests (Aptima, Cobas) getroffen. In der weiterführenden Genotypisierung konnten bei der Hälfte dieser Fälle HPV-Typen detektiert werden, wie beispielsweise HPV 73, 53 und 82. Diese wurden durch die Standardtests nicht abgedeckt und so wurde "HPV high risk-negativ" lediglich vorgetäuscht. 10 % fielen nach der Genotypisierung weiterhin negativ aus, zeigten allerdings somatische Mutationen (PIK3CA bzw. APC), was auf alternative onkogene Mechanismen hinweisen könnte. [105] Dies stützt erneut die These

dieser Arbeit, dass eine wahrhaftig vorliegende Dysplasie bei negativem HPV high risk und ergänzender Genotypisierung eher ausgeschlossen werden kann. Eine Zweitbeurteilung der Histologie kann in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.

Welche Faktoren letztlich die Dynamik einer HPV-Infektion beeinflussen, ist nicht gänzlich geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass das vaginale Mikrobiom - beziehungsweise eine vaginale Dysbiose - einen Einfluss auf die Dynamik hat und als Mitfaktor im Rahmen der Karzinogenese zu werten ist. [36] Umgekehrt konnte in einer weiteren Studie die Behandlung einer Dysbiose mit Lactobazillen als Langzeit-Probiotika mit 31,2% eine signifikant höhere HPV-Clearance im Vergleich zu der Kohorte der Kurzzeit-Probiotika-Anwenderinnen mit 11,6 % erreicht werden [94] Der Behandlung einer bestehenden Dysbiose könnte zukünftig im Rahmen der Sekundärprävention Bedeutung zukommen. Eine weitere Vertiefung des bisherigen Kenntnisstands ist notwendig, um die tatsächliche Relevanz des Mikrobioms zu prüfen.

4.4.3 CINtec PLUS

Der CINtec® Plus Cytology-Test basiert auf einer dualen Biomarker Technologie, welche eine gleichzeitige Detektion von p16 INK4a und Ki-67 ermöglicht. [106] Das Tumorsuppressorprotein p16 INK4a wird bei HPV-induzierten zellulären Veränderungen - insbesondere bei HPV16 und 18 - überexprimiert, wohingegen Ki-67 als Proliferationsmarker für die Zellteilung gilt. [55] [33]

Im Rahmen dieser Arbeit ist CINtec Plus bei Patientinnen in den zytologischen Präparaten bei der histologischen Diagnose einer CIN1 in durchschnittlich 51% und bei der CIN2 in 84% nachweisbar. Bei der CIN3 betrug der Wert 95%. Somit zeigt sich bei zunehmendem Schweregrad der zervikalen intraepithelialen Neoplasie ein höherer Anteil an positiven Reaktionen von CINtec Plus. Dass sich CINtec Plus zur Risikostratifizierung bewährt hat, haben Wentzensen et al. in ihrer Arbeit ebenfalls dargelegt. [135] Es erfolgte ein direkter Vergleich mit der konventionellen Zytologie. Letztlich zeigte sich eine vergleichbare Sensitivität für die Detektion von CIN2, jedoch eine signifikant höhere Spezifität, ein verbessertes positives Vorhersagevermögen sowie ein gesteigertes negatives Vorhersagevermögen. Es existieren zahlreiche weitere Arbeiten, welche den hohen Nutzen des CINtec Plus bekräftigen. [19] [141] Bei negativem CINtec Plus und histologischer Diagnose einer CIN1 kann ein Progress dieser Läsion ebenfalls eher ausgeschlossen werden. [100]

Demnach schließt sich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit die Auffassung an, dass Patientinnen im Sinne der Risikostratifizierung von dem CINtec Plus profitieren können und bei negativem Test eine höhergradige dysplastische Zellveränderung nicht zu erwarten ist. Des Weiteren kann der Test bei Nachweis von HPV high risk und negativer Zytologie im Sinne einer differenzierten Betrachtung erkenntnisreich sein. Dennoch weisen die Zahlen aus dieser Arbeit darauf hin, dass das alleinige Vorliegen einer positiven CINtec Plus-Reaktion derzeit noch keine Grundlage für eine Therapie sein kann. Die aktuelle Annahme, dass der Test schon dann als positiv zu werten sei, wenn nur eine einzige Zelle eine Doppelfärbung aufweist, kann nicht mehr aufrechterhalten werden. Bei positivem CINtec Plus und dem Verdacht für das Vorliegen einer höhergradigen zervikalen Dysplasie sollte die Auswertung nicht lediglich qualitativ, sondern zusätzlich quantitativ durchgeführt werden. Dies würde bedeuten, dass um die Verdachtsdiagnose einer höhergradigen Dysplasie zu stellen, eine Mindestzahl an Zellen oder Zellkomplexen nachweisbar sein müsste, die diesen Verdacht stützen können. Eine aktuelle Studie zu dieser Problematik, die die qualitativen und quantitativen Aspekte zusammenführt, wird derzeit von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Der Nachweis des Biomarkers ist entsprechend dem vorliegenden Dysplasiegrad bei der CIN1 im unteren Drittel, bei der CIN2 bis zu zwei Dritteln und nur bei der CIN3 in der gesamten Höhe des Epithels zu erwarten. [3] [144]

4.5 Schlusswort

Im Rahmen der zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde wurden Daten von 107 CIN1- und 203 CIN2-Fällen bis 2019 hinsichtlich verschiedener Parameter betrachtet. Es wurden Altersverteilungskurven erstellt, sowie die Korrelation zwischen zytologischen und histologischen Befunden in den einzelnen in dieser Arbeit betrachteten Gruppen als auch aus einem Kollektiv, das die Ergebnisse seit Einführung der Münchner Nomenklatur im Jahre 2015 bis zum Jahr 2019 - dem letzten Jahr vor Beginn des neuen organisierten Screenings beschreibt. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen der zusammengefassten Jahresstatistik im Rahmen der Qualitätssicherung der CT-Diagnostik im Jahr 2019 verglichen.

Für die CIN1, CIN2 und CIN3 konnte eine bis ins Detail ähnliche Altersverteilungskurve demonstriert werden. Die CIN1 weist nur ein geringes, die CIN2 ein mäßiges Progressionsrisiko auf. Die hohe CIN3-Rate von 17,9% und 28,4% innerhalb der zytologischen Gruppen IIID1 und IIID2 wirft jedoch die Frage auf, ob die gängige Vorstellung wonach niedriggradige Dysplasien zu höhergradigen

fortschreiten tatsächlich zutrifft, oder ob sich die unterschiedlichen Läsionen zumindest teilweise unabhängig voneinander parallel entwickeln. Eine Progredienz der CIN1 oder CIN2 könnte demnach nur vorgetäuscht werden.

Die Diagnose CIN1/HPV negativ schließt das Vorliegen einer echten Dysplasie eher aus. Diese Diagnose erklärt sich am ehesten durch entzündliche oder degenerative Veränderungen und begründet, warum in der Altersklasse über 50 Jahren - wenn atrophische Veränderungen des Epithels das zytologische und histologische Bild beherrschen - eine Dysplasie vorgetäuscht werden kann. Dem entspricht auch, dass die HPV-Genotypen 16/18/45 in dieser Altersgruppe deutlich seltener nachweisbar sind.

Bei negativer CINtec plus Reaktion ist eine hochgradige Dysplasie nicht zu vermuten. Dennoch sollte die Auswertung des CINtec plus nicht lediglich qualitativ, sondern auch quantitativ erfolgen, um die Risikobewertung weiter zu spezifizieren. Eine aktuelle Studie zu dieser Problematik wird derzeit von unserer Arbeitsgruppe aufgelegt.

Literatur

- [1] <https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025>. Accessed: 2025-5-19.
- [2] AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO). „Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV- Diese Woche 26/2018 Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren“. In: (2018).
- [3] Agoff, S Nicholas u. a. „p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types“. en. In: *Mod. Pathol.* 16.7 (Juli 2003), S. 665–673.
- [4] „Arbeitsgemeinschaft für Zervixzytologie der Deutschen Gesellschaft für Zytologie: Münchner Nomenklatur II zur zytologischen Diagnostik der Cervix uteri“. In: *Gynäkologe* 28 (1995), S. 445–449.
- [5] Baandrup, L. u. a. „HPV16 is associated with younger age in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3“. In: *Gynecologic Oncology* 124.2 (Feb. 2012), S. 281–285.
- [6] Baasland, Ingrid u. a. „Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and long-term risk of progression and treatment“. en. In: *PLoS One* 20.4 (Apr. 2025), e0320739.
- [7] Baasland, Ingrid u. a. „Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and long-term risk of progression and treatment“. en. In: *PLoS One* 20.4 (Apr. 2025), e0320739.
- [8] Bark, V, Mondal, A und Hampl, M. „Regressionsraten von CIN 2/CIN 3 bei Frauen unter 25 Jahren“. In: *Kongressabstracts zur Tagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*. München: © 2020. Thieme. All rights reserved., Okt. 2020.
- [9] Bergeron, Christine u. a. „Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results“. In: *Cancer Cytopathology* 123.6 (Apr. 2015), S. 373–381.

- [10] Bonde, Jesper u. a. „HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 Human Papillomavirus genotype microarray system“. In: *BMC Infectious Diseases* 14.1 (Juli 2014).
- [11] Bouvard, Véronique u. a. „A review of human carcinogens—Part B: biological agents“. en. In: *Lancet Oncol.* 10.4 (Apr. 2009), S. 321–322.
- [12] Brun, Jean-Luc u. a. „Factors predicting the spontaneous regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2)“. en. In: *Arch. Gynecol. Obstet.* 303.4 (Apr. 2021), S. 1065–1073.
- [13] Bruno, Maria Teresa u. a. „Progression of CIN1/LSIL HPV persistent of the cervix: Actual progression or CIN3 coexistence“. en. In: *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2021 (März 2021), S. 6627531.
- [14] Castle, Philip E u. a. „The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy“. en. In: *Obstet. Gynecol.* 118.6 (Dez. 2011), S. 1222–1229.
- [15] Chen, Eleanor Y u. a. „Histological 'progression' from low (LSIL) to high (HSIL) squamous intraepithelial lesion is an uncommon event and an indication for quality assurance review“. en. In: *Mod. Pathol.* 23.8 (Aug. 2010), S. 1045–1051.
- [16] Chen, Shimin u. a. „Ranking the attribution of high-risk genotypes among women with cervical precancers and cancers: a cross-sectional study in Ningbo, China“. en. In: *Infect. Agent. Cancer* 19.1 (Sep. 2024), S. 43.
- [17] Choi, Young Sam u. a. „Human Papillomavirus L1 Capsid Protein and Human Papillomavirus Type 16 as Prognostic Markers in Cervical Intraepithelial Neoplasia 1“. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 20.2 (Feb. 2010), S. 288–293.
- [18] Ciavattini, Andrea u. a. „Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study“. en. In: *BMJ Open* 9.7 (Juli 2019), e024920.
- [19] Clarke, Megan A u. a. „Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women“. en. In: *JAMA Oncol.* 5.2 (Feb. 2019), S. 181–186.
- [20] *Cytoimmun, Arbeitsanleitung L1*. 2023. url: https://www.cytoimmun.de/images/pdf-files/Tech-Tipps_de/Arbeitsanleitung_Screening_Set_Version_3_280209.PDF (besucht am 26. 01. 2023).

- [21] Damgaard, Rikke Kamp u. a. „Human papillomavirus genotypes and risk of persistence and progression in women undergoing active surveillance for cervical intraepithelial neoplasia grade 2“. en. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 230.6 (Juni 2024), 655.e1–655.e10.
- [22] De Vries, Thomas B. „Erhebung der HPV-Prävalenz und des Sexualverhaltens bei Frauen von 20 bis 30 Jahren“. Diss. 2014. url: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/13885>.
- [23] Deleré, Yvonne u. a. „Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling“. In: *BMC Infectious Diseases* 14.1 (Feb. 2014).
- [24] Denslow, Sheri A u. a. „Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review“. en. In: *Int. J. STD AIDS* 25.3 (März 2014), S. 163–177.
- [25] Denton, Karin J u. a. „The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results“. en. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 134.1 (Juli 2010), S. 12–21.
- [26] *Deutsche Gesellschaft für Zytologie*. 2022. url: <https://http://www.zytologie.org/vorstand/> (besucht am 24. 01. 2023).
- [27] *digene HC2 High-Risk HPV DNA Test*. 2013. url: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/sexual-reproductive-health/cervical-cancer-screening/digene-hc2-high-risk-hpv-dna-test> (besucht am 26. 01. 2023).
- [28] Discacciati, Michelle G u. a. „Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months“. en. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 155.2 (Apr. 2011), S. 204–208.
- [29] Donato, Violante Di u. a. „Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis“. In: *Vaccines* 9.5 (Apr. 2021), S. 410.
- [30] Doorbar, John. „The papillomavirus life cycle“. en. In: *J. Clin. Virol.* 32 Suppl 1 (März 2005), S7–15.
- [31] Doorbar, John u. a. „The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses“. In: *Vaccine* 30 (2012). Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases, F55–F70. issn: 0264-410X. url: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12009735>.

- [32] *Dünnschichtzytologie: Die Weiterentwicklung des Pap-Tests*. 2020. url: <https://www.hologic.de/diagnostik/zervixkarzinom/> (besucht am 14.01.2023).
- [33] Edgerton, Neil, Cohen, Cynthia und Siddiqui, Momin T. „Evaluation of CINtec PLUS® testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath® preparations“. In: *Diagnostic Cytopathology* 41.1 (Juni 2011), S. 35–40.
- [34] Ehret, Anne u. a. „Regression rate of high-grade cervical intraepithelial lesions in women younger than 25 years“. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics* 307.3 (Juli 2022), S. 981–990.
- [35] Ettinger, Jakob u. a. *Complete genome sequence of the English isolate of rat Cytomegalovirus (Murid Herpesvirus 8)*. Okt. 2012.
- [36] Finzer, Patrick, Küppers, Volkmar und Griesser, Henrik. „Dysbiotic co-factors in cervical cancer. How the microbiome influences the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)“. en. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 83.8 (Aug. 2023), S. 1017–1021.
- [37] Fonseca, Fernanda Villar u. a. „The role of HIV as an independent risk factor to cervical HSIL recurrence“. en. In: *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 46 (Okt. 2024).
- [38] Forman, David u. a. „Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases“. In: *Vaccine* 30 (Nov. 2012), F12–F23.
- [39] *Gebärmutterhalskrebs, eine Leitlinie für Patientinnen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Patientinnenleitlinie, Gebärmutterhalskrebs, eine Leitlinie für Patientinnen, 2015*. Accessed: 15-01-2021.
- [40] Gravitt, Patti E. „The known unknowns of HPV natural history“. en. In: *J. Clin. Invest.* 121.12 (Dez. 2011), S. 4593–4599.
- [41] Grieger, Paula u. a. „Initial evidence of a possible effect of HPV vaccination on cancer incidence in Germany—focus on cervical cancer“. en. In: *Dtsch. Arztebl. Int.* 121.13 (Juni 2024), S. 415–421.
- [42] Gross, Gerd E. u. a. „German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions“. In: *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 19.3 (Feb. 2021), S. 479–494.
- [43] Guo, Fangjian u. a. „Incidence of human papillomavirus-related cancers among males and females aged 15-34 years in the United States“. en. In: *JNCI Cancer Spectr.* 7.2 (März 2023).

- [44] Häufigkeit HPV-bedingter Krebsarten in Deutschland. 2018. url: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege> (besucht am 16. 10. 2023).
- [45] Hausen, Harald zur. „Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application“. In: *Nature Reviews Cancer* 2.5 (Mai 2002), S. 342–350.
- [46] Ho, Gloria Y F u. a. „Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting“. en. In: *J. Low. Genit. Tract Dis.* 15.4 (Okt. 2011), S. 268–275.
- [47] *Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer.* 2025. url: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (besucht am 19. 05. 2025).
- [48] Ibrahim Khalil, Ahmadaye u. a. „Age-specific burden of cervical cancer associated with HIV: A global analysis with a focus on sub-Saharan Africa“. en. In: *Int. J. Cancer* 150.5 (März 2022), S. 761–772.
- [49] Iftner, Thomas u. a. „Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study“. en. In: *J. Med. Virol.* 82.11 (Nov. 2010), S. 1928–1939.
- [50] Ikenberg, Hans u. a. „Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study“. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 105.20 (Okt. 2013), S. 1550–1557.
- [51] Impfen, Nationale Lenkgruppe. *Aktuelle Situation in Deutschland.* de. <https://www.nali-impfen.de/hpv-schwerpunkt/hintergrundwissen/hpv-aktuelle-situation-in-deutschland/>. Accessed: 2025-5-19.
- [52] Insinga, Ralph P, Glass, Andrew G und Rush, Brenda B. „Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study“. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191.1 (Juli 2004), S. 105–113.
- [53] Institut, Robert Koch. *Krebsdaten Gebärmutterhalskrebs.* Accessed: 25-8-2021.
- [54] Institut, Robert Koch. *Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren.* Accessed: 25-8-2021.

- [55] Ishikawa, M u. a. „Overexpression of p16 INK4a as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia“. en. In: *Int. J. Gynecol. Cancer* 16.1 (Jan. 2006), S. 347–353.
- [56] Jiang, Yanming, Chen, Changxian und Li, Li. „Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis“. In: *PLOS ONE* 12.1 (Jan. 2017). Hrsg. von Gupta, Sudeep, e0170587.
- [57] Kahn, Jessica A., Lan, Dongmei und Kahn, Robert S. „Sociodemographic Factors Associated With High-Risk Human Papillomavirus Infection“. In: *Obstetrics & Gynecology* 110.1 (Juli 2007), S. 87–95.
- [58] Kałużyński, Andrzej u. a. „Cervical glandular intraepithelial neoplasia topography and the risk of conisation“. pl. In: *Ginekol. Pol.* 76.10 (Okt. 2005), S. 763–769.
- [59] *Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri.* Accessed: 14-01-2023.
- [60] Khan, Michelle J. u. a. „The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice“. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 97.14 (Juli 2005), S. 1072–1079.
- [61] KJ Neis, C Albring. „Zwei Jahre oKFE-RL - eine Zwischenbilanz“. In: *Der Frauenarzt* 11 (2021), S. 746–750.
- [62] Klug, Stefanie J. u. a. „A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance“. In: *International Journal of Cancer* 132.12 (Dez. 2012), S. 2849–2857.
- [63] Knebel Doeberitz, Magnus von u. a. „Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16INK4a to highlight transforming HPV infections“. In: *Expert Review of Proteomics* 9.2 (Apr. 2012), S. 149–163.
- [64] *Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom).* de. Accessed: 2025-5-19. url: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs.html>.
- [65] Langer, David A. und Jensen-Doss, Amanda. „Shared Decision-Making in Youth Mental Health Care: Using the Evidence to Plan Treatments Collaboratively“. In: *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 47.5 (Dez. 2016), S. 821–831.

- [66] *Lebenslauf Prof. Dr. Henrik Griesser*. 2021. url: https://www.virtuelle-pathologietage.de/wp-content/uploads/2021/05/GriesserCV_DGP.pdf (besucht am 24. 01. 2023).
- [67] Lei, Jiayao u. a. „HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer“. en. In: *N. Engl. J. Med.* 383.14 (Okt. 2020), S. 1340–1348.
- [68] Leinonen, Maarit K u. a. „Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papilloma-virus DNA testing: prospective randomised trial in Finland“. en. In: *BMJ* 345.v29 3 (Nov. 2012), e7789.
- [69] *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebs-hilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 015/027OL*. Accessed: 5-8-2021.
- [70] *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebs-hilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Pati-ent(in) mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.1, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL*, Accessed: 5-8-2021.
- [71] Leon, Sara Soto-De u. a. „Distribution Patterns of Infection with Multi-ple Types of Human Papillomaviruses and Their Association with Risk Factors“. In: *PLoS ONE* 6.2 (Feb. 2011). Hrsg. von Peterson, Karin E., e14705.
- [72] Liu, Chong u. a. „HPV L1 and P16 Expression in CIN1 to Predict Fu-ture CIN2“. In: *International Journal of Gynecological Pathology* 36.3 (Mai 2017), S. 281–288.
- [73] Liu, Mingzhu u. a. „Influence of human Papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A Meta-analysis“. In: *Biomed Res. Int.* 2017 (2017), S. 1–9.
- [74] Loenenbach, Anna u. a. „Human papillomavirus prevalence and vaccine effectiveness in young women in Germany, 2017/2018: results from a na-tionwide study“. en. In: *Front. Public Health* 11 (Aug. 2023), S. 1204101.
- [75] Loopik, Diede L u. a. „The natural history of cervical intraepithelial neo-plasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis“. en. In: *J. Low. Genit. Tract Dis.* 25.3 (Juli 2021), S. 221–231.
- [76] Malagón, Talía u. a. „Proportion of Incident Genital Human Papillomavirus Detections not Attributable to Transmission and Potentially Attributable to Latent Infections: Implications for Cervical Cancer Screening“. In: *Clinical Infectious Diseases* 75.3 (Nov. 2021), S. 365–371.

- [77] Marquardt, Katrin u. a. „Risikobewertung von Zytologiebefunden im Zervixkarzinom-Screening“. de. In: *Gynakologe* 52.12 (Dez. 2019), S. 937–944.
- [78] Martin-Hirsch, Pierre PL, Paraskevaidis, Evangelos und Kitchener, Henry C. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. Hrsg. von Martin-Hirsch, Pierre PL. Juli 1999.
- [79] McAllum, Bree u. a. „Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old?“ en. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205.5 (Nov. 2011), 478.e1–7.
- [80] Mehlhorn, Grit u. a. „HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study“. In: *Modern Pathology* 26.7 (Feb. 2013), S. 967–974.
- [81] Miranda, P.M. u. a. „Human papillomavirus infection in Brazilian women with normal cervical cytology“. In: *Genetics and Molecular Research* 11.2 (2012), S. 1752–1761.
- [82] Moscicki, Anna-Barbara u. a. „Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women“. en. In: *Obstet. Gynecol.* 116.6 (Dez. 2010), S. 1373–1380.
- [83] Moscicki, Anna-Barbara u. a. „Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women“. en. In: *Lancet* 364.9446 (Nov. 2004), S. 1678–1683.
- [84] *Münchener Nomenklatur III*. Accessed: 5-8-2021.
- [85] Muñoz, Nubia u. a. „Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer“. In: *Vaccine* 24 (Aug. 2006), S1–S10.
- [86] Muñoz, Nubia u. a. „Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer“. en. In: *N. Engl. J. Med.* 348.6 (Feb. 2003), S. 518–527.
- [87] Munro, Aime u. a. „Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18–24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia“. en. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 95.3 (März 2016), S. 291–298.
- [88] Neis, Christine. *Altersspezifische Charakterisierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad 3 (CIN3) mittels epidemiologischer, morphologischer, virologischer und molekularbiologischer Verfahren*. 2019.
- [89] Nobbenhuis, Mariëlle AE u. a. „Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear“. In: *The Lancet* 358.9295 (Nov. 2001), S. 1782–1783.

- [90] Nourrisson, Audrey u. a. „Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly“. en. In: *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 51.8 (Okt. 2022), S. 102442.
- [91] Okadome, Masao u. a. „Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2“. en. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 40.2 (Feb. 2014), S. 561–569.
- [92] Origoni, M. u. a. „Extending Human Papillomavirus (HPV) vaccination beyond female adolescents and after treatment for High Grade CIN: the Italian HPV Study Group (IHSG) review and position paper“. In: *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 24.16 (Aug. 2020), S. 8510–8528. issn: 1128-3602, 2284-0729.
- [93] Osmani, Vanesa und Klug, Stefanie J. „HPV-Impfung zur Prävention von Genitalwarzen und Krebsvorstufen – Evidenzlage und Bewertung“. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 64.5 (Apr. 2021), S. 590–599.
- [94] Palma, Ettore u. a. „Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection“. In: *BMC Infect. Dis.* 18.1 (Dez. 2018).
- [95] PAPANICOLAOU, G. N. „A NEW PROCEDURE FOR STAINING VAGINAL SMEARS“. In: *Science* 95.2469 (Apr. 1942), S. 438–439.
- [96] Papanicolaou, G. N. „New Cancer Diagnosis“. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 23.3 (Mai 1973), S. 174–179.
- [97] Perkins, Rebecca B u. a. „2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors“. en. In: *J. Low. Genit. Tract Dis.* 24.2 (Apr. 2020), S. 102–131.
- [98] Perkins, Rebecca B u. a. „2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors“. en. In: *J. Low. Genit. Tract Dis.* 24.2 (Apr. 2020), S. 102–131.
- [99] Peto, J u. a. „Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort“. In: *British Journal of Cancer* 91.5 (Aug. 2004), S. 942–953.
- [100] Pino, Marta del u. a. „Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1“. en. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201.5 (Nov. 2009), 488.e1–7.

- [101] Pirtea, Laurentiu u. a. „p16/Ki-67 dual staining has a better accuracy than human papillomavirus (HPV) testing in women under 30 years old“. In: *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* (Juni 2018).
- [102] Porras, Carolina u. a. „Human Papillomavirus Types by Age in Cervical Cancer Precursors: Predominance of Human Papillomavirus 16 in Young Women“. In: *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18.3 (März 2009), S. 863–865.
- [103] *Prävention*. 2019. url: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de> (besucht am 05. 12. 2023).
- [104] Reich, O u. a. „Precancerous lesions of the cervix, vulva and vagina according to the 2014 WHO classification of tumors of the female genital tract“. en. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 75.10 (Okt. 2015), S. 1018–1020.
- [105] Reich, Olaf, Regauer, Sigrid und Kashofer, Karl. „Possibly carcinogenic HPV subtypes are a cause of HSIL and negative clinical HPV tests - A European prospective single center study“. en. In: *Gynecol. Oncol.* 158.1 (Juli 2020), S. 112–116.
- [106] *Roche, CINtec plus*. 2022. url: <https://www.roche.de/diagnostik/produkte-loesungen/tests-parameter/cintec-plus> (besucht am 19.05.2025).
- [107] Sanjose, Silvia de. „Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study“. In: *The Lancet Oncology* 11.11 (Nov. 2010), S. 1048–1056.
- [108] Saß, A. Starker · A.-C. *Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen*. Accessed: 25-8-2021.
- [109] Schenck, Ulrich u. a. „Evaluations of the 2019 annual statistics under the Cervical Cytology Quality Assurance Agreement: 2019 annual statistics for cervical cytology from 15608413 women“. en. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 83.10 (Okt. 2023), S. 1235–1249.
- [110] Schlecht, N. F. „Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia“. In: *Cancer Spectrum Knowledge Environment* 95.17 (Sep. 2003), S. 1336–1343.
- [111] Schmalzing, M u. a. „Gynäkologische Malignome bei Patientinnen mit rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen“. de. In: *Z. Rheumatol.* 75.1 (Feb. 2016), S. 63–67.
- [112] Schmidt, D. und Neumann, H.H. „Wer macht die gynäkologische Zytologie und wie?“ In: *Der Pathologe* 36.6 (Okt. 2015), S. 553–558.

- [113] Seong, Jaehyun u. a. „Enhanced disease progression due to persistent HPV-16/58 infections in Korean women: a systematic review and the Korea HPV cohort study“. en. In: *Virolog. J.* 18.1 (Sep. 2021), S. 188.
- [114] Silver, Michelle I u. a. „Clinical outcomes after conservative management of Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21–39 years“. en. In: *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 11.3 (März 2018), S. 165–170.
- [115] Skorstengaard, M u. a. „Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study“. en. In: *BJOG* 127.6 (Mai 2020), S. 729–736.
- [116] Smith, Harriet O. u. a. „The Rising Incidence of Adenocarcinoma Relative to Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix in the United States—A 24-Year Population-Based Study“. In: *Gynecologic Oncology* 78.2 (Aug. 2000), S. 97–105.
- [117] Solomon, Diane. „The 2001 Bethesda System SUBTITLE Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology/SUBTITLE“. In: *JAMA* 287.16 (Apr. 2002), S. 2114.
- [118] Stanley, Margaret. „Pathology and epidemiology of HPV infection in females“. In: *Gynecologic Oncology* 117.2 (Mai 2010), S5–S10.
- [119] Stefani, C u. a. „Spontaneous regression of low-grade cervical intraepithelial lesions is positively improved by topical bovine colostrum preparations (GINEDIE®). A multicentre, observational, italian pilot study“. en. In: *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18.5 (2014), S. 728–733.
- [120] Strimbu, Kyle und Tavel, Jorge A. „What are biomarkers?“ en. In: *Curr. Opin. HIV AIDS* 5.6 (Nov. 2010), S. 463–466.
- [121] Sykes, Peter H u. a. „Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years“. en. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 226.2 (Feb. 2022), 222.e1–222.e13.
- [122] Tainio, Karoliina u. a. „Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis“. en. In: *BMJ* (Feb. 2018), k499.
- [123] Thomas, Carlos. *Grundlagen der klinischen Medizin. Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik / Pathologie - Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differentialdiagnostik*. Schattauer, 2005, S. 244–245.
- [124] Tjalma, Wiebren A. „Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical

- cancer in Europe“. In: *International Journal of Cancer* 132.4 (Juli 2012), S. 854–867.
- [125] Trottier, Helen u. a. „Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study“. In: *Papillomavirus Research* 2 (Dez. 2016), S. 145–152.
- [126] Tuerxun, Gulixian, Abudurexiti, Guligeina und Abulizi, Guzalinuer. „Prevalence, persistence, clearance and risk factors for HPV infection in rural Uyghur women in China“. en. In: *BMC Womens. Health* 23.1 (Aug. 2023), S. 433.
- [127] Uhl, Bernhard. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, 2004, S. 143–145.
- [128] US Preventive Services Task Force u. a. „Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement“. en. In: *JAMA* 320.7 (Aug. 2018), S. 674–686.
- [129] VAN Delft, K W M und Mertens, H J M M. „Treatment strategies in intermediate cervical neoplasia: Implications of radical surgery“. en. In: *Oncol. Lett.* 2.3 (Mai 2011), S. 575–578.
- [130] Veijalainen, Olga u. a. „High risk HPV testing in the triage of repeat ASC-US and LSIL“. en. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 94.9 (Sep. 2015), S. 931–936.
- [131] Vinh-Hung, Vincent u. a. „Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study“. In: *BMC Cancer* 7.1 (Aug. 2007).
- [132] Vink, Margaretha A. u. a. „Clinical Progression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: Estimating the Time to Preclinical Cervical Cancer From Doubly Censored National Registry Data“. In: *American Journal of Epidemiology* 178.7 (Juli 2013), S. 1161–1169.
- [133] Visioli, Carmen B. u. a. „Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite Extensive Screening Programme, 1985–2000“. In: *Cancer Detection and Prevention* 28.6 (Jan. 2004), S. 461–464.
- [134] Walboomers, J M u. a. „Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide“. en. In: *J. Pathol.* 189.1 (Sep. 1999), S. 12–19.

- [135] Wentzensen, Nicolas u. a. „P16/Ki-67 dual stain cytology for detection of cervical precancer in HPV-positive women“. en. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 107.12 (Dez. 2015), djv257.
- [136] Wentzensen, Nicolas u. a. „Performance of p16/Ki-67 Immunostaining to Detect Cervical Cancer Precursors in a Colposcopy Referral Population“. In: *Clinical Cancer Research* 18.15 (Juni 2012), S. 4154–4162.
- [137] Wheeler, Cosette M u. a. „The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States“. en. In: *Int. J. Cancer* 135.3 (Aug. 2014), S. 624–634.
- [138] Winer, Rachel L. u. a. „Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women“. In: *New England Journal of Medicine* 354.25 (Juni 2006), S. 2645–2654.
- [139] *Workbook: VacMap — public.data.rki.de*. [Accessed 13-02-2025]. url: <https://public.data.rki.de/t/public/views/VacMap/HPV>.
- [140] Working group, iaRc. *Biological Agents IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B*. IARC, 2012, S. 255–296.
- [141] Yu, Lu-Lu u. a. „Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China“. en. In: *Oncotarget* 7.16 (Apr. 2016), S. 21181–21189.
- [142] Zhao, Dongman u. a. „Outcomes of prior cervical cytology and HR-HPV testing in women subsequently diagnosed with CIN1, CIN2/3, and invasive cervical cancer: a 4-year routine clinical experience after implementation of systematic training and quality control programs“. en. In: *BMC Cancer* 20.1 (Aug. 2020), S. 810.
- [143] Zollner, U und Schwarz, T. „Erkrankungen durch humane Papillomviren“. In: *Aktuelle Derm.* 37.07 (Juli 2011), S. 243–248.
- [144] Zummeren, Marjolein van u. a. „Three-tiered score for Ki-67 and p16ink4a improves accuracy and reproducibility of grading CIN lesions“. en. In: *J. Clin. Pathol.* 71.11 (Nov. 2018), S. 981–988.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Klaus Joachim Neis, bedanken, der mir nicht nur in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens einführte, sondern auch eine Bereicherung und Inspiration für die Menschlichkeit in der Betreuung von onkologischen Patientinnen ist.

Ich danke außerdem Frau Dr. med. Karoline Spengler herzlich für ihre stets offene Art, auf meine Fragen einzugehen und die Bereitstellung der in den Abbildungen 3.2 und 3.3 dargestellten Graphen auf Grundlage noch unveröffentlichter Daten und für die Erlaubnis, diese in meiner Arbeit zu verwenden.

Ich danke meiner Schwester und meinem Vater, die mich auf meinem Weg immer unterstützten, mich auf meine Stärken hinwiesen und mich mit ihrer persönlichen Perspektive bereicherten.

Ich danke Robin für seine wertvollen Gedanken, die mich weit über diese Arbeit hinaus bereichern, und für seine wunderbar ruhige Art, Herausforderungen anzugehen.

Diese Doktorarbeit widme ich meiner Mutter.