

Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie,
der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für
Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen

Elektronischer Sonderdruck für W. Kühn

Ein Service von Springer Medizin

Pathologe 2011 · 32:497–504 · DOI 10.1007/s00292-011-1480-9

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

W. Kühn

Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Pathologie 2011 · 32:497–504
DOI 10.1007/s00292-011-1480-9
Online publiziert: 8. Oktober 2011
© Springer-Verlag 2011

Schwerpunktherausgeber
D. Schmidt, Mannheim

W. Kühn

Zytologie und Gynäkologische Morphologie der Charité,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin

Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Die Kolposkopie wurde in den 1920er-Jahren durch den Gynäkologen Hinselmann inauguriert. Die Methode konnte sich allerdings in Deutschland im Gegensatz zu anglo-amerikanischen Ländern nicht durchsetzen. Die Ursache lag in einer Überbewertung der Zytologie, ausgehend von einer nicht realistischen Sensitivität von über 80% und einer abrechnungstechnischen Unterbewertung im Punktesystem der ärztlichen Vergütung und Gebührenordnung. In neuerer Zeit gewinnt die Kolposkopie in Deutschland jedoch wieder an Bedeutung.

Kolposkopie als diagnostische Methode

Das zytologische Screening hat weltweit die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms um mehr als die Hälfte gesenkt, in Deutschland sogar um 70%. Nach wie vor erkranken hierzulande allerdings immer noch 6000 Frauen jährlich am Zervixkarzinom, sodass weitere ergänzende oder alternative Methoden wie die Flüssigkeitszytologie, das HPV (humanes Papillomvirus)-Screening und die Kolposkopie auf ihren Einsatz diskutiert werden. Länder, in denen neben der Zytologie die Kolposkopie als diagnostische Methode gepflegt wird, weisen eine deutlich niedrigere Inzidenz und Mortalität an Zervixkarzinom auf. In den USA und Großbritannien haben die entsprechenden Fachverbände und Gesellschaften, orientiert an der wissenschaftlichen

Datenlage, am jeweiligen Gesundheitssystem und an der zytologischen Bethesda-Klassifikation Leitlinien und Handlungsempfehlungen für die individuelle zytologische und klinische Situation („low grade squamous intraepithelial lesion“, LSIL; „high grade squamous intraepithelial lesion“, HSIL; „atypical squamous cells of undetermined significance“, ASC-US, Schwangerschaft, Immunsuppression) publiziert und sie mit Evidenzleveln versehen [25, 44].

Leitlinienentwicklung in Deutschland

Nach Auffassung der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC), einer der mitgliederstärksten wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), würde ein leitlinienorientierter Einsatz der Kolposkopie die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms weiter senken. In den Jahren 2009 und 2010 hat die AG-CPC, adaptiert an das deutsche Gesundheitssystem und die deutschsprachige zytologische Klassifikation (München II) unter Einbeziehung der Kolposkopie Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des unteren Genitaltrakts der Frau veröffentlicht ([18]; <http://www.ag-cpc.de>). Es ist geplant, diese in Bearbeitung und auf höchstem Evidenzniveau befindlichen S-3-Leitlinien „Zervixkarzinom“ und „Prävention des Zervixkarzinoms“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-

hilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) einzuarbeiten. Da auch die Gesundheitspolitik (Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA) Gutachten zur Prävention des Zervixkarzinoms und zur Konisation in Auftrag gegeben hat [2, 17], ist davon auszugehen, dass die Kolposkopie ihren festen Platz in der Abklärung und Therapie auffälliger oder unklarer zytologischer Abstriche finden wird.

Grundlagen der Kolposkopie

Die Kolposkopie ist eine stereoskopische Methode zur Begutachtung der Oberfläche der Organe des unteren weiblichen Genitaltrakts. Die binokulare Betrachtung mit einem klassischen Kolposkop, neuerdings auch mit endoskopischer Technik (VITOM®) unter unterschiedlichen optischen Vergrößerungen erlaubt, normale und gestörte funktionelle und hormonell bedingte Veränderungen an der Ektozervix während der Kindheit, Adoleszenz sowie Prä-, Peri- und Postmenopause zu beschreiben. Kenntnisse der Embryologie und Anatomie der Ektozervix und deren enorme Wandlungsfähigkeit im Verlauf des Lebens sind für das Verständnis der Methode von großer Bedeutung.

Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze und Transformationszone

Die Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG; „squamocolumnar junction“, SCJ) der Ektozervix ist mit der Transfor-

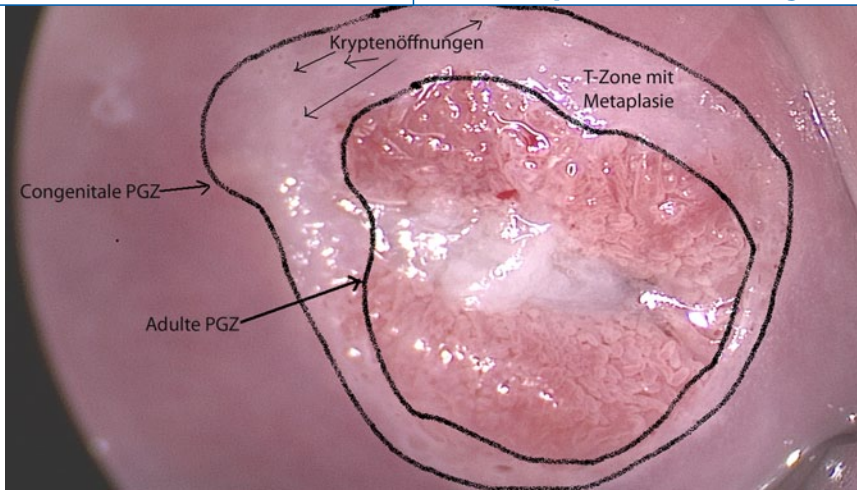


Abb. 1 ▲ Kongenitale und adulte Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PGZ) und Kryptenöffnungen innerhalb der Transformationszone

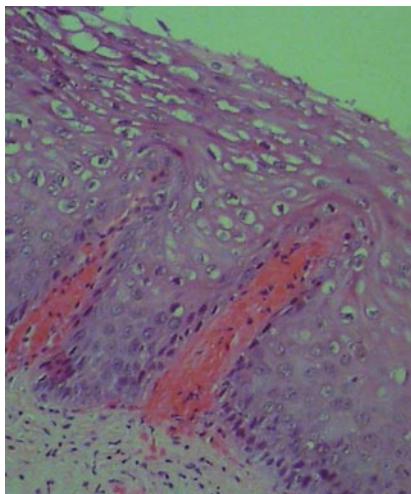


Abb. 2 ▲ Elongierte Stromapapillen mit Kapillaren (kolposkopisch Punktierung)

mationszone (T-Zone) nicht identisch. Die PGZ ist bereits intrauterin angelegt und angeboren. In der späten Fetalphase bedeckt das originäre Zylinderepithel der Müller-Gänge die Uterushöhle und stülpt sich bis in den Zervixkanal aus. Hier kommt es in Kontakt mit dem Plattenepithel der Vagina, das sich vom Urogenitalsinus ableitet. Die Grenze zwischen diesen beiden Epithelarten wird als PGZ bezeichnet. Nahe dem Geburtstermin liegt sie an der Ektozervix (originale oder kongenitale PGZ). Je nach Ausmaß der intrauterin abgelaufenen, vom unteren Drittel der Vagina ausgehenden plattenepithelialen Überhäutung der Scheide ist die kongenitale PGZ mehr oder weniger stark umgestülpt. Im Extremfall dehnt sie sich bis in das Vaginalgewölbe aus. Mädchen vor der

Pubertät weisen in 50% eine ausgeprägte Ektopionierung der Zervixschleimhaut auf. Durch das Uteruswachstum in der Pubertät kommt es unter Östrogenen zu einem Ausstülpen (nicht Wachstum) der Zervixschleimhaut auf die Portio und damit auch zu einer weiteren Eversion der PGZ.

Bei den meisten Mädchen unter 20 Jahren findet sich eine deutliche Ektopie, die klinisch als tiefrotes zervikales Drüsenfeld auf der Ektozervix imponiert. Früher wurde sie fälschlicherweise als Erosio bezeichnet. Durch Gestagene (u. a. die „Pille“) kann die Ektopie verstärkt werden. Kolposkopisch finden sich weintraubenähnliche, papilläre Exkreszenzen. Die Ektopie ist bei jungen Mädchen nach der Pubertät gegenüber äußeren Einflüssen wie Traumata und humanen Papillomviren wenig resistent. Es kommt häufig zu Kontaktblutungen und in 70% zu einer Infektion mit humanen Papillomviren, die nach kürzerer Zeit im Verlauf der Überhäutung der Ektozervix durch Metaplasie- und Plattenepithel wieder verschwindet (Clearance). Nach Reinfektionen, insbesondere bei anatomischen Varianten mit Persistenz der Ektopie, kann die Infektion chronisch werden.

Im Verlauf des weiteren Lebens verändert sich die PGZ, beeinflusst durch Lebensalter, pH-Wert der Vagina, Steroidhormone, „Pille“, Schwangerschaft, Östrogene, Traumata und Pessare. Diese neu gebildete, adulte Grenzzone wird als physiologische, adulte oder funktionelle PGZ bezeichnet. Die Fläche zwischen

der kongenitalen und funktionellen PGZ stellt die T-Zone dar. Sie ist etwa 2–6 mm breit und wird im weiteren Verlauf des Lebens durch metaplastische Vorgänge und meistens eine komplette Überhäutung durch reifes Plattenepithel beeinflusst (Abb. 1). Damit nimmt sie an Breite zu. Im Kolposkop lässt sich die funktionelle PGZ leicht erkennen, vielfach nach Spreizen des Zervixkanals. Das Zylinderepithel grenzt sich vom metaplastischen Epithel und Plattenepithel deutlich ab. Die kongenitale PGZ ist hingegen nur über indirekte Zeichen und damit nicht immer sicher auszumachen. Reste und Inseln metaplastischen Epithels innerhalb eines ausgereiften, glykogenhaltigen Plattenepithels oder nicht plattenepithelial überhäutete Zervixkrypten bzw. Ovula Nabothi weisen auf die frühere Grenzzone hin.

Die HPV-Infektion und die Dysplasien entstehen vorwiegend an der adulten PGZ. Die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) weist hier ihren höchsten Schweregrad auf. Richtung kongenitaler PGZ nimmt sie noch innerhalb der T-Zone an Schwere ab. Mit dem Kolposkop lässt sich dieses Phänomen leicht erkennen.

Zytologische Befunde

Wird bei einer höhergradigen Dysplasie (CIN II/III) bzw. einem Karzinom der Abstrich nicht korrekt an der adulten PGZ abgenommen und werden damit lediglich die Zellen geringer Atypie auf den Objektträger übertragen, kann dies zu einer fehlerhaften Beurteilung der Zytologie führen. Autoren, die in bestimmten Regionen in Deutschland eine sehr niedrige Sensitivität der Zytologie und ein Übersehen zahlreicher Zervixkarzinome durch die Zytologie beschreiben und als Konsequenz eine Änderung des bisherigen Screenings propagieren [29], haben in ihren Studiendesigns und Protokollen diese wichtige Erkenntnis zur Embryologie und Anatomie der Ektozervix und die Notwendigkeit einer korrekten Abstrichtechnik nicht immer bedacht. Regionen in Deutschland, die sich durch eine hohe Abstrichqualität mit Orientierung an den anatomischen Strukturen der Ektozervix auszeichnen, weisen eine niedrige Inzidenz an Zervixkarzinomen aus [21]. Es kann als gesichert angenommen werden,

dass eine einwandfreie Abstrichtechnik unter Benutzung von Spatel und Bürste die Korrektheit des zytologischen Ergebnisses verbessert.

Kolposkopische Merkmale und Befunde

Klinisch bedeutsam ist, dass durch kolposkopische Merkmale auf Präkanzerosen, frühinvasive Karzinome und klinisch nicht sichtbare Karzinome geschlossen werden kann. Die kolposkopischen Befunde orientieren sich hierbei an den Funktionszuständen und der Morphologie derartiger Läsionen. Ausgereiftes, glykogenhaltiges Plattenepithel unterscheidet sich im Kolposkop klar von Zylinderepithel, atrophischem, metaplastischem, abnormem, dysplastischem und neoplastischem Epithel.

Die Jodprobe erlaubt, innerhalb der meistens breiten T-Zone Inseln der Ausreifung glykogenhaltigen Plattenepithels zu identifizieren. Bei der postmenopausalen Frau reift nach lokaler oder systemischer Östrogengabe bereits nach wenigen Tagen das atrophische, jodnegative oder jodhelle Plattenepithel zu glykogenhaltigem, tief dunkelbraunem Epithel aus. Die Spezifität der Kolposkopie zur Erkennung einer höhergradigen Dysplasie beträgt bei jodpositivem Epithel in diesem Areal damit annähernd 100%. Es ist hierbei selbstverständlich, dass eine Dysplasie an anderer Lokalisation mit dieser Probe nicht ausgeschlossen ist. Eine jodnegative Färbung bedeutet hingegen nicht zwangsläufig einen krankhaften Prozess.

Ähnlich verhält es sich mit der Essigsäureprobe mit 5%iger Essigsäure. Erst eine intensive Weißfärbung, verbunden mit weiteren kolposkopischen Kriterien, erlaubt einen Rückschluss auf einen pathologischen Befund. Die Weißfärbung am metaplastischen und intensiver am dysplastischen Epithel wird durch eine Dehydratation der Zellen und Koagulation der Kernproteine durch die Essigsäure erklärt. Ausgereiftes Plattenepithel zeigt dieses Phänomen nicht. Hinzu kommt eine erhöhte Zell- und Kerndichte (vermehrt Zellen/Fläche) bei abnormem Epithel. Bei höhergradigen Dysplasien (CIN II/III) nehmen Kernaktivität und nukleärer DNA-Gehalt weiter zu. An den Zellen und Kernen bricht sich hier-

bei das einfallende Licht. Es wird reflektiert, sodass die rötlichen Gefäße im bindegewebigen Stroma nicht durchschimmern können, während es in reifem Plattenepithel mit seiner geringen Kerndichte absorbiert wird. Kolposkopisch imponiert an dysplastischem Epithel eine blasse, farblose und undurchsichtige, d. h. opake Schleimhaut. Die intensive Weißfärbung einer CIN III setzt typischerweise rasch ein und klingt erst nach einem längeren zeitlichen Intervall wieder ab. Bei einer Verhornung imponiert das Epithel hingegen heller, bei stärkerer Hornschicht weiß wie die Haut der Körperoberfläche, die Essigsäureprobe fällt negativ aus.

In der Kolposkopie werden nach Applikation von Essigsäure charakteristische Oberflächenmuster (Punktierungen, Mosaik) erkennbar, die eine strenge Korrelation zu histologischen Merkmalen wie Epitheldicke, Tiefe der Stromapapillen, Kerndichte und Gefäßstrukturen im Stroma aufweisen. Die Intensität der Färbung, die Zeit bis zum Weißumschlag und deren verzögertes Verschwinden stellen weitere Parameter zur Graduierung der Läsion dar („minor“ und „major changes“).

Bei der Punktierung des Plattenepithels an metaplastischen bzw. dysplastischen Herden der Ektozervix schimmern an der Oberfläche der elongierten Stromapapillen die Blutgefäße mit ihren zuführenden und abführenden Schenkeln punktförmig durch das nur aus wenigen Zelllagen bestehende Epithel durch (Abb. 2). Kommt eine Stauung des Blutes in den Kapillaren der Stromapapillen hinzu, wird kolposkopisch aus einer zarten Punktierung („minor change“) eine

grobe („major change“). Beim Mosaik verlaufen dicht unterhalb des Epithels parallel zu den Basalmembranen prominente und gestaute Kapillaren, die zu den elongierten Stromapapillen führen (Abb. 3). Morphometrisch nimmt die Gefäßdichte im Stroma mit zunehmendem Dysplasiegrad zu. Aus einem zarten Mosaik (kolposkopisch „minor change“) wird damit ein grobes (kolposkopisch „major change“; Abb. 4).

Die kolposkopische Nomenklatur

In Barcelona wurde 2002 die auch für Deutschland verbindliche internationale Kolposkopienomenklatur der International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) verabschiedet ([43]; Tab. 1). Sie orientiert sich an den entwicklungsgeschichtlichen, anatomischen, histologischen, physiologischen und pathologischen Befunden der Transformationszone der Cervix uteri und den Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenzen (kongenitale bzw. adulte PZG). Die Nomenklatur unterscheidet normale Befunde von abnormalen, die sich in leichtgradige („minor changes“) und schwere („major changes“) untergliedern.

Noch nicht in die Nomenklatur aufgenommen sind hochgradige, auf eine CIN II/III verdächtige kolposkopische Merkmale wie das „ridge sign“, eine an der funktionellen SCJ aufgeworfene Gewebeproliferation, die an einen Bergrücken erinnert ([37]; Abb. 5) und „inner border“, eine scharfe Demarkation atypischen Epithels am inneren Rand der T-Zone [36]. Kolposkopische Befunde,

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

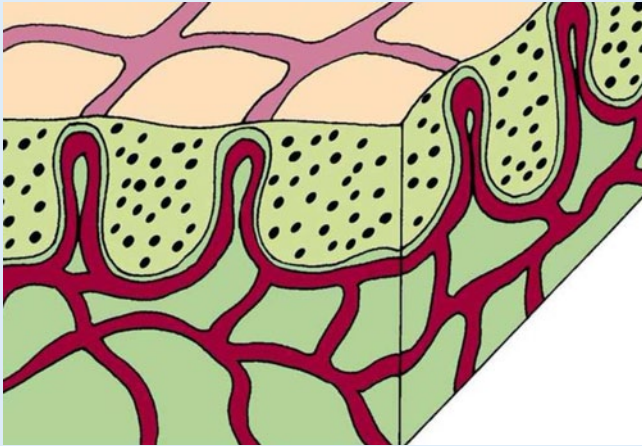


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung eines Mosaiks

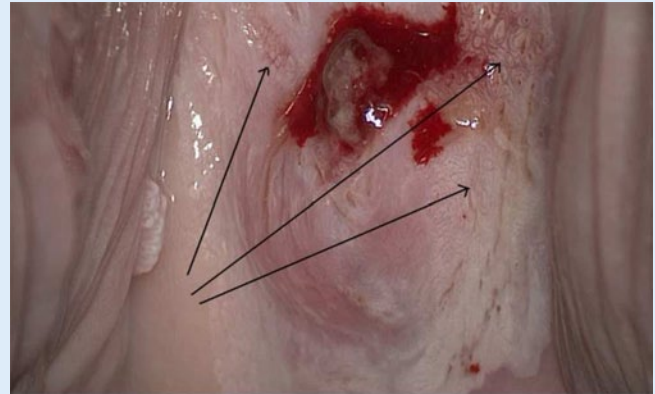


Abb. 4 ▲ Grobes Mosaik bei 2, 4 und 10 Uhr (histologisch CIN III)

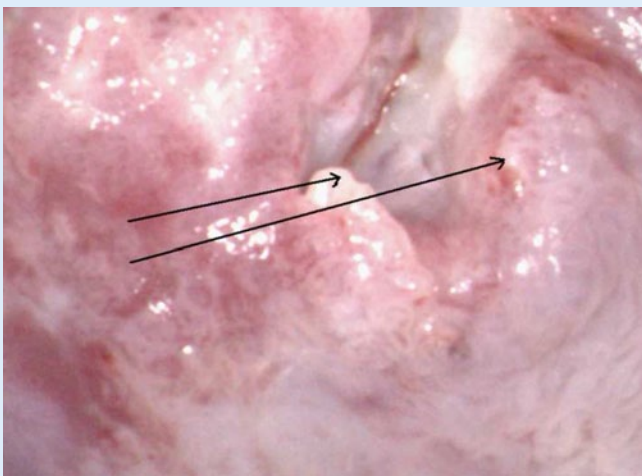


Abb. 5 ▲ „Ridge sign“ an der hinteren Muttermundslippe bei 3 und 8 Uhr (histologisch CIN III)

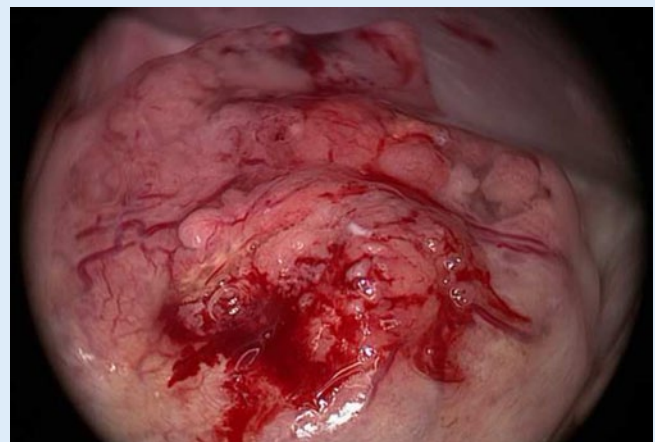


Abb. 6 ▲ Atypische Gefäße bei einem invasiven Adenokarzinom

die verdächtig auf ein invasives Karzinom sind (Korkenziehergefäße, Gefäßkaliberschwankungen, aus Zervixkrypten quellende Schleimpfröpfe bei Adenokarzinomen; **Abb. 6**) und Polypen, Entzündungen und verhornende Veränderungen werden separat aufgeführt. Kann die T-Zone nicht komplett übersehen werden und ist damit die funktionelle PZG nicht sichtbar, liegt eine T3-Zone vor. Sie wird im Gegensatz zu den T1- und T2-Zonen mit Einsehbarkeit der funktionellen PZG als unzureichende oder inadäquate Kolposkopie bezeichnet und findet sich insbesondere bei älteren bzw. postmenopausalen Frauen oder nach Traumata (Geburt, Konisation). Eine ausgedehnte lokale Östrogenisierung kann die Einsehbarkeit wiederherstellen.

Wissenschaftliche Datenlage zur Kolposkopie

Übereinstimmungsrate der Befunde

Die Übereinstimmungsrate (Reproduzierbarkeit, Reliabilität) kolposkopischer Befunde wird mit Werten zwischen 30 und über 95% und κ -Werten von 0,4–0,6 angegeben [10, 11–13, 15, 33, 38, 39]. Kolposkopische „major changes“ >10 mm, durch Kolposkopie gestellte Indikationen zu einer Biopsie bzw. endozervikalen Kürettage (ECC) und das klinische Procedere in Abhängigkeit von der Kolposkopie weisen bessere Übereinstimmungsrate auf [3, 11, 13]. Eine zunehmende Erfahrung in Kolposkopie verbessert die Übereinstimmungsrate auf über 90%. Bereits ein

zweitägiger Weiterbildungskurs, unter der Voraussetzung von Grundkenntnissen in Kolposkopie, führt zu einer signifikanten Verbesserung der Detektionsrate hochgradiger Dysplasien [10]. Digitale Techniken in der Kolposkopie (u. a. Telekolposkopie) eignen sich sowohl für Ausbildungszwecke als auch für Befundüberprüfungen durch Experten und die Dokumentation kolposkopischer Befunde [34].

Die adulte PZG und eine abnorme T-Zone sind in der Kolposkopie gut reliabel, während die Reproduzierbarkeit essigweißer Läsionen, HPV-Infektionen, eine CIN I und die Abgrenzung einer Metaplasie von einer niedriggradigen Dysplasie gering ist [4, 39]. Kolposkopische Befunde werden in ihrer Schwere häufiger überbewertet als unterbewertet, insbesondere wenn es sich um „minor changes“ handelt

nicht korrekt, siehe Erläuterung im nächsten Artikel

[5, 33]. Fasst man unauffällige und leicht auffällige kolposkopische Befunde zusammen und grenzt sie von auffälligen und grob auffälligen ab, beträgt der κ -Wert für die Übereinstimmung 0,6 [33]. Ist den Untersuchern das zytologische Ergebnis bekannt, verbessern sich die Werte für die Reproduzierbarkeit [31]. Die Genauigkeit der Kolposkopie ist für hochgradig auffällige Zytologien besser als für niedriggradige. Umgekehrt verbessert sich die Exaktheit der zytologischen Diagnose, wenn der Abstrich unter kolposkopischer Sicht entnommen wird und der Zytologe über den kolposkopischen Befund informiert ist.

Die Gründe für eine mangelhafte Übereinstimmung in der Kolposkopie sind kolposkopische Läsionen < 10 mm, nicht klar abgrenzbare Befunde und mangelhafte Erfahrung in Kolposkopie [3]. Die Spezifität zahlreicher kolposkopischer Läsionen ist gering. Die kolposkopischen Unterschiede zwischen metaplastischem, leicht dysplastischem und HPV-infiziertem Epithel werden lediglich von Experten beschrieben. Hierzu gibt es keine systematischen Untersuchungen und keine Evidenz. Kolposkopische Scores bieten für die Genauigkeit der Diagnose keinen Vorteil [12].

Zwischen Kolposkopie und Histologie besteht eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,0001$) mit einem hohen Übereinstimmungsgrad von 77% bei deutlich geringeren κ -Werten [5]. Die kolposkopisch gesteuerte Probeexzision entdeckt zwei Drittel aller kolposkopisch vermuteten CIN III. Nicht geklärt ist bisher, ob sich durch mehrere Biopsien die Genauigkeit der Vorhersage der CIN, auch hinsichtlich der Bestätigung am Konisationspräparat, erhöhen lässt. Die Erkenntnisse zur Lokalisation der Entstehung der CIN führen zur Empfehlung, bei kolposkopischen „major changes“, die nicht unmittelbar an der kongenitalen PZG liegen, eine zweite Biopsie an der benachbarten Grenzzone vorzunehmen. Bei kolposkopischen „minor changes“ ist eine Biopsie allerdings nicht gerechtfertigt [13]. Der Aussagewert einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie weist einen Evidenzlevel von II mit einem Empfehlungsgrad von 2 auf.

Testgüte

Die Bedeutung der Kolposkopie für die Diagnostik der CIN wurde in zahlreichen Studien und mehreren Metaanalysen mittels erweiterter statistischer Tests untersucht. Die Testgüte der Kolposkopie zur Abgrenzung einer leichten Dysplasie gegenüber einer hochgradigen Dysplasie bzw. einem Karzinom in „receiver operating characteristic“ (ROC)-Analysen weist eine „area under the curve“ (AUC) zwischen 0,80 und 0,87 auf [8, 24, 42], Werte, die mit Testgüten zahlreicher hocheffizienter diagnostischer Verfahren in der Radiologie und Labormedizin vergleichbar sind. Der „level of evidence“ (Oxford-Kriterien) der Kolposkopie zur Entdeckung einer CIN III durch kolposkopische „major changes“ wird mit II und einem Empfehlungsgrad von B angegeben [13]. Senkt man hingegen den Schwellenwert zur Erkennung einer Dysplasie auf eine „minor change“ ab, beträgt die ROC/AUC nur noch 0,77 [19]. Aus Kostengründen fordern andere Autoren aufgrund ihrer Daten in Metaanalysen, die Kolposkopie nur bei hoch auffälligen Zytologien (HSIL) durchzuführen. Bei Frauen mit zytologisch niedriggradigen Dysplasien (LSIL) wären 10.000 Kolposkopien notwendig, um ein invasives Zervixkarzinom zu vermeiden [23].

Diagnostische Möglichkeiten

Bei auffälligen Zytotestergebnissen weist die Kolposkopie im Vergleich zum HPV-Test bei der Erkennung einer CIN III bzw. eines frühen Karzinoms eine deutlich bessere ROC/AUC auf. Bei einem Zytotest, der für eine höhergradige Dysplasie spricht, kann bei inadäquater Kolposkopie (T₃-Zone) durch eine ECC ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden (NPV 97%; [14]). In einer Dysplasiesprechstunde beträgt der Anteil von T₃-Zonen und nicht auswertbaren Kolposkopien aufgrund technischer Probleme 9,2% [32].

Das Adenocarcinoma in situ der Zervix (ACIS) ist kolposkopisch durch eine Zunahme und abnorme Verteilung der Kryptenöffnungen charakterisiert. Beim Mikrokarzinom finden sich neben irregulären Mosaiken und Punktierungen

Pathologie 2011 · 32:497–504
DOI 10.1007/s00292-011-1480-9
© Springer-Verlag 2011

W. Kühn

Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Zusammenfassung

Frauen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie und Frühkarzinomen der Zervix weisen in der Kolposkopie „minor“ und „major changes“ und charakteristische Gefäßmuster auf. Bei „Minor-Befunden“ sind Kontrolluntersuchungen vielfach ausreichend. Konisationen unter kolposkopischer Sicht senken die Rate an R1-Resektionen und konisationsbedingter Frühgeburtlichkeit. In den USA und Großbritannien wurden auf der Grundlage der zytologischen und kolposkopischen Klassifikationen evidenzbasierte Leitlinien herausgegeben. In Deutschland hat die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) Handlungsempfehlungen publiziert. Eine Evidenz zur Empfehlung der Kolposkopie im primären Screening ergibt sich nicht, hier steht die Zytologie an vorderster Front. Die Kolposkopie kommt vielmehr bei auffälligen bzw. unklaren zytologischen Befunden zur Anwendung.

Schlüsselwörter

Kolposkopie · Zervikale intraepitheliale Neoplasie · Dysplasie · Frühkarzinom · Frühgeburtlichkeit

Colposcopy in the diagnosis of early cervical cancer

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia and early cervical cancer are characterized by colposcopic minor and major changes and vessel abnormalities. In minor changes check-ups in most cases are sufficient. To avoid R1-resection and conization associated premature birth, conization should be performed under colposcopic visualization. In the USA and UK evidence based colposcopic guidelines were issued based on cytologic and colposcopic classifications. The German Society of Colposcopy (AG-CPC) published recommendations for the daily practice for all findings. For screening purposes there is no evidence to recommend colposcopy. In these cases, cytology is at the forefront, whereas colposcopy is only indicated in cases of conspicuous or unclear cytological results.

Keywords

Colposcopy · Cervical intraepithelial neoplasia · Dysplasia · Early cancer · Premature birth

Tab. 1 Kolposkopienomenklatur der International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (Barcelona 2002)

I. Normale kolposkopische Befunde
II. Abnorme kolposkopische Befunde
II a. Leichte Veränderungen
- Semitransparentes essigweißes Epithel
- Zartes Mosaik
- Zarte Punktierung
- Jodgelbe Reaktion
II b. Schwere Veränderungen
- Nichttransparentes essigweißes Epithel (intensive Essigreaktion)
- Grobes Mosaik
- Grobe Punktierung
- Jodnegative Reaktion
- Atypische Gefäße
III. Kolposkopische, auf ein Karzinom verdächtige Befunde
- Irreguläre Oberfläche, Erosion oder Ulzeration
- Intensiv essigweiße Veränderungen
- Irreguläre Punktierung und Mosaik
- Atypische Gefäße
IV. Unzureichende Kolposkopie
- T-Zone nicht komplett übersehbar, adulte Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze nicht einsehbar
- Schwere Entzündung, ausgeprägte Atrophie, Verletzung
- Zervix nicht einstellbar
V. Verschiedene Befunde
Kondylome
Keratose
Erosion
Entzündung
Atrophie
Deziduale Umwandlung
Polypen

Niveaudifferenzen, Vulnerabilitäten und atypische Gefäße. Systematische Untersuchungen zur Reliabilität und Testgüte der Kolposkopie des ACIS, des invasiven Adenokarzinoms und des Mikrokarzinoms fehlen hingegen. Die Erkennbarkeit drüsiger Zervixtumoren und des Mikrokarzinoms ist mit einer Sensitivität von 50% nicht zufriedenstellend [20, 28]. Condylomata acuminata, Polypen und Erosionen können hingegen problemlos, selbst wenn sie makroskopisch nicht sichtbar sind, mit dem Kolposkop diagnostiziert werden.

Die Kolposkopie bei Frauen mit pathologischen oder unklaren zytologischen Befunden und positiven HPV-Tests reduziert Krebsängste [22, 35]. Sie wird nicht als belastende Methode empfunden. Kann

Tab. 2 Empfehlungen der AG-CPC zur Diagnostik und Therapie der zervikalen intra-epithelialen Neoplasien (CIN) und Frühkarzinome der Zervix

Klinische Situation	Empfehlung
Primäres Zervixscreening	Keine Empfehlung für Kolposkopie
HPV-Infektion und negative Zytologie	Kolposkopie
Zytologische Gruppen IID, IVa, IVb, V, III ^a	Kolposkopie
Zytologische Gruppe IIw ^a bzw. inadäquate Zytologie	Kolposkopie
Zytologische Gruppen IID und III ^a und kolposkopische „major changes“	Kolposkopiegesteuerte Biopsie
Zytologische Gruppen IID und III ^a und kolposkopische „minor changes“	Kontrolluntersuchungen in Abständen von 3 Monaten nicht notwendig
Zytologische Gruppe IIIID > 12 Monate persistierend und kolposkopische „minor changes“	Keine Konisation
CIN I	Keine Konisation
Zytologische Gruppe IVA	Vor Konisation kolposkopiegesteuerte Biopsie
Zytologische Gruppen IVA und III und kolposkopische T3-Zone	ECC (Evidenz für Ausschluss eines invasiven Karzinoms gegeben. Keine Evidenz für Ausschluss einer CIN)
R1-Resektion einer CIN II/III ektozervikal	Keine Rekonisation. Zytologisch-kolposkopische Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten
R1-Resektion einer CIN II/III endozervikal	Keine Rekonisation. 6 bis 12 Wochen nach Konisation und abgeschlossener Wundheilung zytologisch-kolposkopische Kontrolluntersuchung, gegebenenfalls endozervikale Kürettage (ECC; bei kolposkopischer T3-Zone)
Auffällige Zytologie und/oder Kolposkopie („major changes“ bzw. kolposkopische T3-Zone)	Kolposkopiegesteuerte Biopsie bzw. ECC
Konisation	Konisation unter kolposkopischer Sicht (reduziert Rate an R1-Resektionen einer CIN II/III und Frühgeburtenrate)
Adenocarcinoma in situ (ACIS)	R0-Resektion im Konuspräparat obligatorisch
ACIS und R1-Resektion ekto- und/oder endozervikal	Rekonisation unabhängig vom zytologischen und kolposkopischen Befund nach Abschluss der Wundheilung (Biopsie und/oder ECC als diagnostische Maßnahmen nicht ausreichend)
Management in der Schwangerschaft bei zytologischen Gruppen III, IID und IVA	IID, III: Vorgehen wie bei nicht schwangeren Frauen. Biopsie bei kolposkopischen Kriterien für Invasion IVA: Zytologisch-kolposkopische Kontrollen in 8-wöchigen Abständen. Biopsie in der 16. bis 20. SSW. Spontane Entbindung. Management post partum orientiert an Zytologie, Kolposkopie und kolposkopiegesteuerter Biopsie
Zervixkarzinom IA1, L0	Konisation ausreichend
Zervixkarzinom IA, L1 bzw. ab IA2	Klärung interdisziplinär
Zervixkarzinom IA1 in der Schwangerschaft	Konisation in der 16. bis 20. SSW
HPV-Testung	IID, IV und V: nicht sinnvoll III, IIw, inadäquate Kolposkopie: Zu empfehlen bei Zustand nach Konisation, Trachelektomie, Studien
Kolposkopische T3-Zone	Inadäquate Kolposkopie
Diskrepanz von klinischen, virologischen (HPV), zytologischen, kolposkopischen und histologischen Befunden	Klärung interdisziplinär

^aDie zytologischen Gruppen IIw und III stellen eine Risikosituation für eine CIN/ein Karzinom dar [27].
ACIS Adenocarcinoma in situ; ECC endozervikale Kürettage; SSW Schwangerschaftswoche.

die Patientin ihren Portiobefund am Monitor mitbeobachten, verbessert dies die Patientinnenzufriedenheit. Frauen mit auffälligen Zytologien sind bereit, die bis-

her nicht erstattungsfähige Kolposkopie als individuelle Gesundheitsleistung (IGEL) privat zu bezahlen [35]. Die Betroffenen schätzen, dass bei den zytolo-

gischen Gruppen IIID, III und IIw durch die Kolposkopie kurzfristige zytologische Kontrolluntersuchungen vermieden werden können.

Konisation und Kolposkopie

In Deutschland werden jährlich 90.000 bis 150.000 Konisationen durchgeführt [9, 40, 41], 52.600 bei Frauen im gebärfähigen Alter. Der hohe Anteil konisationsbedingter Frühgeburtlichkeit [1], die in Deutschland auf 5500 Frühgeborene pro Jahr (12% aller Frühgeborenen) geschätzt wird, verursacht Kosten von 250 Mio. EUR jährlich. Eine erweiterte Diagnostik der Präkanzerosen junger Frauen unter Einbeziehung der Kolposkopie mit strenger Indikationsstellung einer Konisation würde die Rate an Frühgeburten senken und Kosten reduzieren. Auch die Technik der Konisation hat einen Einfluss auf die Frühgeburtenrate [9, 40, 41]. Der Verzicht auf eine Kolposkopie ist mit den Risiken verbunden, erkranktes Epithel (CIN) zu belassen (R1-Resektion) oder zuviel an Stützgewebe der Zervix zu entfernen – mit der Gefahr einer späteren Frühgeburt [30].

Im deutschen Gesundheitssystem beschäftigen sich im Auftrag des GBA mehrere Institutionen mit der Evaluierung und Verbesserung des Managements im Zervixscreening und der Diagnostik und Therapie von Frühkarzinomen [2, 17]. Es ist zu erwarten, dass die Kolposkopie integraler Bestandteil in der Abklärung und Therapie zervikaler Dysplasien werden wird.

Im primären Screening weist die Kolposkopie nach einem HTA (Health Technology Assessment)-Report des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) lediglich einen eingeschränkten diagnostischen Wert auf [26]. Die Testgüte wird mit einer ROC/AUC von 0,587 angegeben [8]. Mittels Markov-Modellberechnungen, Kosteneffektivitätsanalysen und der „incremental cost-effectiveness-ratio“ konnte gezeigt werden, dass auch unter monetären Gesichtspunkten bei zytologisch unauffälligen Frauen eine Änderung des bisherigen Screeningprogramms nicht sinnvoll ist [6, 7].

Leitlinien zur Kolposkopie

Unter den ausländischen Leitlinien zur Kolposkopie sind die des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), der American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP; [44]) und in Großbritannien des National Health Service Cervical Screening Program (NHS CSP; [16, 25]) hervorzuheben. Sie orientieren sich bei der Abklärung auffälliger zytologischer Abstriche [ASC-US, HSIL, LSIL, „atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion“ (ASC-H)] an der Bethesda-Klassifikation und klinischen Konstellationen wie Schwangerschaft und Immundefiziten. Evidenzlevel und Empfehlungsgrade (LOE, Oxford-Level) erleichtern den Anwendern der Kolposkopie die Entscheidung des klinischen Vorgehens. Bei den Befundgruppen ASC-US und HSIL und bei HIV-Patientinnen ergeben sich für die Kolposkopie höchste Empfehlungsgrade (Grad A). Die „guidelines“ lassen allerdings auch die Schwächen der Kolposkopie bei den „minor changes“, den glandulären Läsionen (Adenocarcinoma in situ) und der kolposkopischen T₃-Zone mit dem Risiko, CIN und Karzinome zu übersehen, nicht unberücksichtigt.

Nach Evaluation der wissenschaftlichen Datenlage hat die AG-CPC in ihren Leitlinien, die sich an der zytologischen München-II-Klassifikation und dem deutschen Gesundheitswesen orientieren, festgelegt, dass die Kolposkopie integraler Bestandteil im Management von Erkrankungen des unteren Genitaltrakts der Frau sein muss. Die Befunddokumentation orientiert sich hierbei an der internationalen kolposkopischen Nomenklatur (Barcelona 2002). Es ergeben sich wissenschaftlich fundierte Aussagen ([18]; <http://www.ag-cpc.de>; **Tab. 2**).

Fazit für die Praxis

Die Kolposkopie muss integraler Bestandteil im Management von Erkrankungen des unteren Genitaltrakts der Frau sein. Eine Evidenz zur Empfehlung der Kolposkopie im primären Screening ergibt sich jedoch nicht. Sie kommt vielmehr bei auffälligen bzw. unklaren zytologischen Befunden und z. B. HIV-Pa-

tientinnen zur Anwendung. Bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie und Frühkarzinomen der Zervix sind in der Kolposkopie „minor“ und „major changes“ und charakteristische Gefäßmuster zu beobachten. In Fällen von „major changes“ ist die Aussagekraft der Kolposkopie besonders hoch. Ein leitlinienorientierter Einsatz der Kolposkopie kann die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms weiter senken. Konisationen unter kolposkopischer Sicht reduzieren die Rate an R1-Resektionen und konisationsbedingter Frühgeburtlichkeit.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Kühn

Zytologie und Gynäkologische Morphologie der Charité, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
wolfgang.kuehn@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Albrechtsen S et al (2008) Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 337:1343
2. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (Hrsg) Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. Konisation. <http://www.aqua-institut.de/>. Zugriffen: 26.10.2010
3. Ballagh S (2004) Factors affecting the reproducibility and validity of colposcopy for product development: review of current literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37:152–155
4. Barraso R (1992) Colposcopic diagnosis of HPV cervical lesions. *IARC Sci Publ* 119:67–74
5. Baum ME et al (2006) Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecol Oncol* 103:966–970
6. Bischoff-Everding C (2005) Optimierung des zytologischen Screeningintervalls in der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Inaugural-Dissertation. Charité-Universitätsmedizin Berlin, S 57
7. Bischoff-Everding C et al (2007) Markov-Analyse zur Optimierung des Zervixkarzinomscreenings in Deutschland. *Gyn* 12:23–25
8. Cantor SB et al (2008) Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 111:7–14
9. Cichon G, Kühn W, Schneider A (2011) Einfluss von Konisationen auf die Frühgeburtenrate in Deutschland. Eine Risikoberechnung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71:282–284
10. Ferris DG et al (2002) Colposcopy quality control for clinical trials: the positive effects from brief, intensive educational intervention. *J Low Genit Tract Dis* 6:11–15

11. Ferris DG et al (2005) Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis* 9:29–35
12. Ferris DG et al (2006) Prediction of cervical histological results using an abbreviated Reid colposcopic index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 194:704–710
13. Gage JC et al (2006) Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 108:264–272
14. Helmerhorst TJM (1992) Clinical significance of endocervical curettage as part of colposcopic evaluation. A review. *Int J Gynecol Cancer* 2:256–262
15. Hopman EH (1995) Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 58:206–209
16. Hopman EH (2003) National Health Service Cervical Screening Program (NHS CSP) Guidelines for practice. Diagnostic standards in colposcopy
17. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg) Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Vorläufiger Bericht. <https://www.iqwig.de/>. Zugegriffen: 16.08.2010
18. Kühn W (2010) Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. *Frauenarzt* 51:434–440
19. Kühn W, Heinrich J (2012) Kolposkopie in Klinik und Praxis. In: Römer T, Ebert AE (Hrsg) *Frauenärztliche Taschenbücher*. De Gruyter, Berlin, S 89
20. Lickrish GM et al (1993) Colposcopy of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 20:111–122
21. Marquardt K et al (2007) Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. *Frauenarzt* 48:1086–1088
22. Marteau TM et al (1990) Anxieties in women undergoing colposcopy. *BJOG* 97:859–861
23. Melnikow J et al (1998) Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:727–735
24. Mitchell MF et al (1998) Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 91:626–631
25. NHS Cancer Screening Programmes (ed) (2004) Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHS CSP Publication No 20, April 2004, ISBN 1 84463 014 5
26. Nocon M et al (2007) Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, Bd. 57. DIMDI, S 1. ISSN: 1864–9645
27. Nygard JF et al (2004) CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population based screening programme. *J Med Screen* 11:70–76
28. Paraskevaidis E et al (1992) A population-based study of microinvasive disease of the cervix – a colposcopic and cytologic analysis. *Gynecol Oncol* 45:9–12
29. Petry KU (2010) Piloting HPV screening in EU: The Wolfsburg experiment. 5th European Congress of the Federation for Colposcopy and Cervical Pathology. Berlin 27–29th May 2010, abstract, p 9
30. Prendiville W (2009) The treatment of CIN: what are the risks? *Cytopathology* 20:145–153
31. Pretorius RG et al (2001) The colposcopic impression. It is influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? *J Reprod Med* 46:724–728
32. Schädel D et al (2004) The suitability of digital colposcopy for telematic applications. *Biomed Tech (Berl)* 49:157–162
33. Schädel D et al (2004) Digitale Kolposkopie bei Läsionen der Cervix uteri – Eine Pilotstudie unter Berücksichtigung telematischer Fragestellungen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 64:1205–1212
34. Schädel D, Kühn W (2006) Editorial: The role of new information and communication technologies in gynecological diagnosis of cervical cancer. *J Turkish German Gynecol Assoc* 74:280–281
35. Schädel D et al (2007) Digital- und Telekolposkopie in der Früherkennung des Zervixkarzinoms aus der Sicht der Patientin – Ergebnisse einer Patientenbefragung zu Akzeptanz und Zufriedenheit mit einer IT-gestützten kolposkopischen Untersuchung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 67:843–849
36. Scheungraber C et al (2009) Inner border – a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). *J Low Genit Tract Dis* 13:1–4
37. Scheungraber C et al (2009) The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. *J Low Genit Tract Dis* 13:13–16
38. Sellors JW et al (1990) Observer variability in the scoring of colpophotographs. *Obstet Gynecol* 1990:1006–1008
39. Sideri M et al (1995) Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer* 76:1601–1605
40. Soergel P et al (2011) Wie hoch sind die Kosten der Konisation unter Berücksichtigung schwangerschaftsassoziierter Komplikationen? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71:199–204
41. Soergel P, Hillemanns P (2011) Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisation in Deutschland. *Frauenarzt* 52:210–215
42. Strander B et al (2005) The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:1013–1017
43. Walker P et al (2003) International terminology of colposcopy: an undated report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 101:175–177
44. Wright TC et al (2002) Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287:2120–2129

Virtuelles Institut erforscht Virusinfektionen

Die Tricks und Überlebensstrategien von Viren besser zu verstehen, um sie künftig effektiver bekämpfen zu können: Diesem Ziel widmet sich der Forschungsverbund „Viral Strategies of Immune Evasion“ (VISTRIE). VISTRIE ist ein von der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren gefördertes „Virtuelles Institut“ mit eigenständiger Management-Struktur. Unter der Federführung des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) bündeln Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des TWIN-CORE-Zentrums für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover, der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und der Universität Rijeka in Kroatien ihre Expertise.

Der transnationale Forscherverbund untersucht am Modell-Erreger Zytomegalievirus (CMV), wie die Viren die Immunabwehr überlisten. Da die Erreger sehr gut an das Immunsystem angepasst sind, eignen sie sich optimal, um das Immunsystem und die Virusabwehr zu erforschen.

Mit diesem Wissen könnten in Zukunft neue Medikamente zur Behandlung von CMV und anderen Virusinfektionen entstehen. Durch die Zusammenarbeit im Virtuellen Institut VISTRIE wird das Wissen exzellenter Virologen vereint und der Weg von der Grundlagenforschung zum Patienten verkürzt.

VISTRIE erhält über einen Zeitraum von fünf Jahren eine Fördersumme von rund 4,5 Millionen Euro, die von der Helmholtz-Gemeinschaft und den beteiligten Einrichtungen zur Verfügung gestellt werden.

Quelle: Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), www.helmholtz-hzi.de