

Christina Schlatter Gentinetta

# Auffälliger Zervikalabstrich: Wie weiter?

Zusammenfassung eines Workshops am KHM-Kongress vom 16. Juni 2011

Ungefähr 80% aller Frauen erleiden im Leben eine Infektion mit einem oder mehreren der über 150 bisher bekannten Typen des Humanen Papilloma Virus (HPV) [1]. In der Schweiz werden HPV-bedingte Dysplasien jährlich bei über 5000 Frauen diagnostiziert. Mehr als 200 Frauen erkranken jedes Jahr an einem Zervixkarzinom [2]. Obwohl seit Herbst 2008 in allen Schweizer Kantonen HPV-Impfprogramme zur Verfügung stehen, wurden bisher nur etwa ein Drittel der Frauen in der Zielgruppe zwischen 11 und 19 Jahren geimpft. Der Sekundärprävention des Zervixkarzinoms mittels zytologischen Abstrichs durch die Grundversorgerin oder die Frauenärztin kommt also weiterhin ein grosser Stellenwert zu. Dieser Artikel möchte einen Überblick geben über die aktuelle Nomenklatur und das Prozedere bei HPV-bedingten zytologischen Auffälligkeiten im Zervikalabstrich. Er ist eine Zusammenfassung des gleichnamigen Workshops am KHM Kongress vom 16. 6. 11, den die Autorin gemeinsam mit der Grundversorgerin Birgit Lübben durchführte.

## Wer ist besonders gefährdet für eine HPV-Infektion?

Die meisten Frauen stecken sich in der Zeit der ersten sexuellen Aktivität mit HPV an, wobei bei geschätzten zwei Dritteln dieser Infektionen keine zytopathologischen Veränderungen gefunden

**Tabelle 1**

Risiko für HPV-bedingte Infektionen und Dysplasien.

• Alter
– Junge Frauen (<25 Jahre): hohe Prävalenz
– Ältere Frauen (>30 Jahre): cave Dysplasien
• Nikotin
• Immunsuppression
– Medikamentös
– HIV
• IUD: kein erhöhtes Risiko

**Tabelle 2**

Screeningrichtlinien der ACOG von 2009.

<b>Start mit 21 Jahren</b>
• 21–29 J.: Screening alle 2 Jahre
• Ab 30 J.: Screening alle 3 Jahre, falls
– 3 letzte Paps unauffällig (oder: NILM und neg. HPV HR Test vor <1 Jahr) plus
– Kein HSIL zuvor diagnostiziert
<b>Jährliches Screening bei Risiken:</b>
– Immunsuppression
– St.n. CIN 2,3, Ca
<b>Stopp mit 65–70 Jahren</b>
• falls 3 letzte Pap unauffällig und
• kein auffälliges Screening in den letzten 10 Jahren
Kein Screening nach HE ohne auffälligen Pap

werden. Ein direkter HPV-DNA-Nachweis ist deshalb besonders bei Frauen unter 25 Jahren häufig positiv, hat dort jedoch selten Konsequenzen. Nur ungefähr 10% der zytologischen Veränderungen persistieren länger als zwei Jahre. Die häufigsten Präkanzerosen (CIN 2,3) treten ungefähr zehn Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr auf, also im Alter zwischen 25 und 30 Jahren. Weil HPV sexuell übertragen werden, sind Frauen mit einem frühen Beginn der sexuellen Aktivität und Frauen mit vielen Sexualpartnern etwas mehr gefährdet.

Nikotinabusus und ganz besonders eine Immunsuppression – sei sie medikamentös induziert, zum Beispiel nach einer Transplantation, oder durch HIV – erhöhen zudem das Risiko für Dysplasien und das Zervixkarzinom. Entgegen einer verbreiteten Meinung ist die «Spirale» (IUD) jedoch kein Risikofaktor (Tab. 1).

Hat sich eine Frau einmal mit HPV infiziert, so ist das Risiko für eine daraus entstehende Dysplasie grösser, je älter die Frau ist und je länger die Infektion persistiert [3]. Zudem wird das Risiko für eine Präkanzerose (CIN 3) durch Nikotinabusus verdoppelt [4].

## Screening: Wer soll gescreent werden? Wie oft? Wie lange?

Auch ein optimales Screening kann die Mortalität des Zervixkarzinoms nur um etwa 50% senken. Andererseits zeigen jedoch ungefähr 10% der Zervikalabstriche ein auffälliges Resultat, welches zu einer meist unnötigen Beunruhigung führt. Ein generelles Problem des Screenings des Zervixkarzinoms ist das Erreichen der Risikogruppen (niedriger sozio-ökonomischer Status, Promiskuität, Nikotin). Tabelle 2 fasst die Screeningrichtlinien der ACOG von 2009 zusammen.

Die aktuellen Richtlinien empfehlen neu einen Screeningstart mit 21 Jahren – unabhängig vom Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs. Damit sollen diejenigen jungen Frauen geschützt werden, welche in der Kindheit einen nicht deklarierten Missbrauch erlitten haben. Eine Abstrichentnahme bei Adoleszenten, auch wenn ein Ovulationshemmer verschrieben wird, macht keinen Sinn, da die Inzidenz des Zervixkarzinoms dann verschwindend klein ist (0,1% aller Karzinome: 1–2 pro 1000000 Frauen). Hingegen zeigen sich schon in dieser Altersgruppe relativ viele Dysplasien, welche wegen ihrer hohen Spontanheilungsrate (bei CIN 2 etwa 75% in drei Jahren) nicht behandelt werden sollen.

Anders sieht es bei den postmenopausalen Frauen aus. Obwohl in dieser Altersklasse die Inzidenz des Zervixkarzinoms hoch bleibt, sind Neuinfektionen selten, somit haben mehrere negative Abstriche vor dem Stopp des Screenings einen hohen Stellenwert für ein niedriges Risiko. Wegen der atrophischen Verhältnisse sind falsch positive Zytologien in der Postmenopause relativ häufig, auch hier gilt es, unnötige Verunsicherungen möglichst zu vermeiden. Einer Frau mit mehreren aktuellen Sexualpartnern oder einem Partner mit entsprechendem Risiko sollte jedoch auch über diese Altersgrenze hinaus ein regelmässiges Screening empfohlen werden.

Als Ergänzung des zytologischen Screenings und insbesondere als Ergänzungsuntersuchung bei einer auffälligen Zytologie empfiehlt es sich, eine Kolposkopie durchzuführen. Dabei wird die Transformationszone der Portio mit 2–3% Essigsäure betupft und nach einer Einwirkungszeit von ein bis zwei Minuten unter binokularer Ver-



Abbildung 1  
Grobes Mosaik in der Kolposkopie auf der vorderen Muttermundlippe.

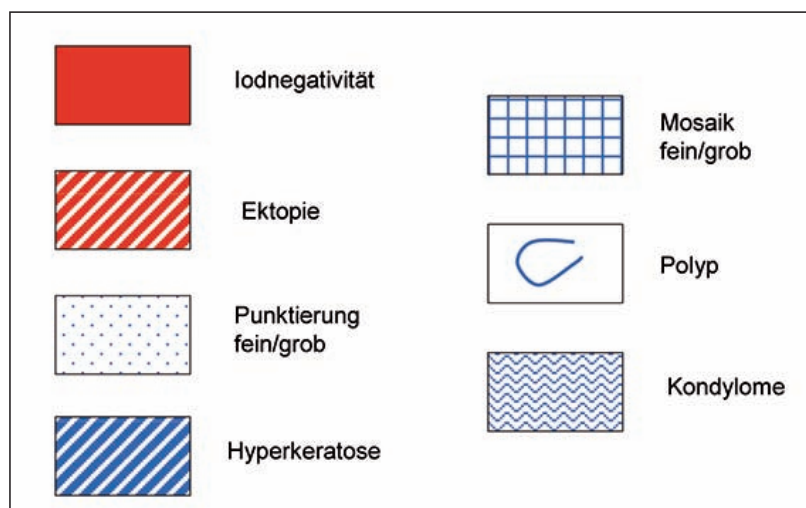


Abbildung 2  
Dokumentation der kolposkopischen Befunde.

grösserung beurteilt. HPV-infizierte Stellen und Dysplasien auf der Ektozervix werden deutlich sichtbar durch die weissliche Ausfällungsreaktion (Abb. 1).

**Nomenklatur und Dokumentation der Befunde**

Zur eigenen Qualitäts- und zur zeitlichen Verlaufskontrolle empfiehlt sich eine genaue Dokumentation der kolposkopischen Befunde. Wo keine fotografischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, kann diese in der Krankenakte zum Beispiel anhand des in Abbildung 2 vorgestellten Schemas erfolgen.

Für die zytologische Diagnose wird die aktuelle Nomenklatur von Bethesda aus dem Jahr 2001 verwendet (Abb. 3).

Grundsätzlich kann bei LSIL-Veränderungen abgewartet werden, bei HSIL ist in der Regel eine Konisation indiziert. Bei unsicheren plattenepithelialen Befunden wird der Abstrich als ASC-US (Kernatypien nicht ausreichend für ein LSIL) oder als ASC-H klassifiziert. Die Bezeichnung AGC steht für atypische glanduläre Zellen, ins-besondere beim Zusatz AGC-FN (favor neoplasia) muss demnach auch nach einer höher gelegenen Auffälligkeit (Endometrium, Tuben) gesucht werden.

Tabelle 3 erläutert die in der Bethesda-2001-Nomenklatur verwendeten Abkürzungen.

**Auffälliger Abstrich: Wie geht es weiter?**

Spätestens bei einer auffälligen Zytologie ist die Kolposkopie eine sinnvolle Ergänzungsuntersuchung. Zunächst gilt es zu beurteilen, ob die Transformationszone (Übergang Plattenepithel zu Zylinderepithel) vollständig einsehbar ist. Nur dann gilt die Kolposkopie als repräsentativ. Auffällige Befunde auf der Ektozervix können mit einer Knipsbiopsiezange einfach und ohne Lokalanästhesie entfernt werden. Die Blutstillung erfolgt mit Silbernitratstäbchen. Bei hochgradigen zytologischen Veränderungen ohne kolposkopisches Korrelat muss angenommen werden, dass die Läsion intrazervikal liegt, wo sie immer schwieriger zu

WHO	Normal	Entzündliche und reaktive Veränderungen	Infekt HPV	Leichte Dysplasie	Mässige Dysplasie	Schwere Dysplasie	Carcinoma in situ	Invasives Karzinom
<b>PAP München</b>	Pap I	Pap II-II W	Pap III D			Pap IV		Pap V
<b>CIN</b>	Normal	Entzündliche und reaktive Veränderungen	HPV kondylo m	CIN I	CIN II	CIN III		Invasives Karzinom
<b>Bethesda 1991</b>	Within normal limits	Entzündliche und reaktive Veränderungen	LSIL		HSIL		Invasives Karzinom	
	ASCUS (ASCUS-FR und ASCUS-FN)							
<b>Bethesda 2001</b>	Ohne Nachweis einer intraepithelialen Läsion oder Malignität : NILM		LSIL		HSIL		Invasives Karzinom	
	ASC-US und ASC-H							

Abbildung 3  
Zytologische Nomenklatur nach Bethesda 2001.

kontrollieren ist. Besonders häufig liegt diese Situation bei postmenopausalen Frauen vor.

Die meisten LSIL-Läsionen werden sich nicht zu einem Karzinom entwickeln. Hingegen gilt es zu beachten, dass knapp ein Drittel der Frauen mit einem zytologischen LSIL eine zugrundeliegende CIN-2- oder 3-Läsion aufweisen, wovon rund zwei Drittel kolposkopisch entdeckt werden [5]. Können so keine höhergradigen Läsionen entdeckt werden, empfiehlt man zytologische und kolposkopische Kontrollen nach sechs und zwölf Monaten. Eine HSIL-Läsion sollte aus diagnostischen und therapeutischen Gründen konisiert werden. Eine Ausnahme bildet das kolposkopisch gut sichtbare und kontrollierbare HSIL bei sehr jungen Frauen, die eine gute Spontanheilungsrate haben. Beim ASCUS liegt das Risiko für eine CIN 2/3 bei höchstens 10%, ein exspektatives Vorgehen mit Kontrollen nach sechs Monaten genügt, sofern die Kolposkopie repräsentativ ist. Das Risiko für ein CIN 2/3 ist mit 20–50% jedoch deutlich höher beim ASC-H, entsprechend sollte in dieser Situation grosszügig eine Konisation indiziert werden. Allerdings ist gelegentlich auch eine ausgeprägte Atrophie verantwortlich für das ASC-H, welches in diesem Fall mit einer lokalen Östrogenisierung therapierbar ist. Werden atypische glanduläre Zellen gefunden, so muss mittels transvaginalen Ultraschall oder einer diagnostischen Hysteroskopie mit Kürettage nach einer höher liegenden Veränderung (Endometrium, Tuben?) gesucht werden. Das AGC-FN sollte in jedem Fall histologisch abgeklärt werden, in einer unklaren Situation mit einer Kombination von Konisation und Hysteroskopie.

Das Procedere nach auffälliger Zytologie sollte jedoch nicht einem starren Schema folgen, sondern sich auch nach den Risikofaktoren und dem Alter der Frau richten. Bei jungen Frauen unter 21 Jahren kann aufgrund der hohen Spontanheilungsrate nach einem LSIL oder einem ASC-US zwölf Monate gewartet werden bis zur nächsten Kontrolle. Je jünger die Frau, desto zurückhaltender sollte ausserdem die Indikation zur Konisation gestellt werden.

**Tabelle 3**  
Bethesda 2001.

<b>NILM</b>	Negative for intraepithelial lesion or malignancy
<b>LSIL</b>	Low squamous intraepithelial lesion – vorwiegend Low-risk-Viren
<b>HSIL</b>	High squamous intraepithelial lesion – High-risk-Viren
<b>ASC-US</b>	Atypical squamous cells of undetermined significance
<b>ASC-H</b>	Atypical squamous cells: cannot exclude high-grade SIL
<b>AGC</b>	Atypical glandular cells: Endometrium!
<b>AGC NOS</b>	not otherwise specified
<b>AGC-FN</b>	favor neoplasia
<b>AIS</b>	endocervical adenocarcinoma in situ

**Tabelle 4**  
Prozedere nach auffälliger Zytologie (modifiziert nach ACOG) bei Frauen über 21 Jahren.

<b>LSIL</b>	Kolposkopisch <CIN 2,3: Kontrollen nach 6,12 Monaten
<b>HSIL</b>	Konisation nach vorgängiger Kolposkopie zur Operationsplanung
<b>ASC-US</b>	Kolposkopisch <CIN 2,3: Ko 6,12 Mt.
<b>ASC-H</b>	Kolposkopie, Biopsie <CIN 2,3: ev. HPV Test, Kontrolle nach 3 Monaten, im Zweifel grosszügig Konisieren
<b>AGC-NOS</b>	Kolposkopie, tiefer Zytobrush, TVUS (Endometrium), Ko 3 Mt.
<b>AGC-FN</b>	Konisation erwägen, TVUS, Hysteroskopie/Cur.

**Tabelle 5**  
Vorgehen in der Schwangerschaft.

<b>LSIL</b>	in der Frühschwangerschaft -> Kolposkopie, weitere Abklärung pp
<b>HSIL</b>	Kolposkopie alle zwei bis drei Monate
Ziel der Kolposkopie: Ausschluss invasives Karzinom	
Biopsie: nur bei Vd.a. Ca	
Schwangerschaft verschlechtert den Verlauf nicht	

Dies macht insbesondere auch Sinn, weil die Konisation das Risiko für Frühgeburten erhöht [6].

Chronische HPV-Infektionen kommen insbesondere bei immunkomprimierten Frauen (nach Transplantationen, HIV) und starken Raucherinnen vor. In diesen Situationen sind Rezidive auch nach grosszügigen Konisationen häufig. Deshalb muss im Einzelfall beurteilt werden, wie aggressiv operiert werden soll. Engmaschige kolposkopische Kontrollen sind in diesen Fällen unentbehrlich. Bei immunsupprimierten Frauen mit einer Zervixdysplasie soll immer aktiv nach vaginalen (VAIN), vulvären (VIN) und analen (AIN) Läsionen gesucht werden. Der Nachweis erfolgt mittels Vulvoskopie und Stanzbiopsie. Zu beachten ist ausserdem, dass eine Hysterektomie keinen Einfluss auf das Auftreten von VAIN, VIN oder AIN hat.

### Auffällige Zytologie in der Schwangerschaft

Wegen der Hyperämie der Zervix sollte in der Schwangerschaft sehr zurückhaltend biopsiert werden. Sowohl die Zytologie als auch die Kolposkopie sind weniger aussagekräftig, da schwangerschaftsassoziierte Veränderungen gelegentlich eine Dysplasie vortäuschen können. Wenn die Routinezytologie länger zurück liegt, so kann diese in den ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft nachgeholt werden. Sollte sich ein LSIL herausstellen, ist eine Kolposkopie indiziert, um grössere Diskrepanzen auszuschliessen und bei Bedarf zu diesem frühen Zeitpunkt noch eine Knipsbiopsie durchführen zu können. Bei unauffälliger, bzw. einem LSIL entsprechender Kolposkopie wird mit dem nächsten Abstrich bis zur Postpartum-Kontrolle zugewartet. Auch bei Diagnose eines CIN 3 in der Frühschwangerschaft liegt das Risiko, nach der Geburt ein Karzinom zu entwickeln, unter 10% [7]. Eine Abruptio ist deswegen in der Regel nicht gerechtfertigt. Wir führen Kolposkopien alle zwei bis drei Monate durch ein geschultes Auge durch. Biopsiert wird nur, wenn kolposkopisch der Verdacht auf eine Invasion besteht [8]. Dieses Vorgehen erscheint berechtigt, zumal eine Schwangerschaft den natürlichen Verlauf der HPV Infektion nicht zu verschlechtern scheint [9]. Einen Überblick über das Vorgehen in der Schwangerschaft bietet Tabelle 5.

### Wann ist eine HPV-Bestimmung indiziert?

Ein positiver HPV-Nachweis bei negativer Zytologie führt innerhalb der nächsten fünf Jahre nur bei 15% aller Betroffenen zu einer auffälligen Zytologie [10]. Andererseits ist immer ein High-risk-HPV verantwortlich für die Entstehung höhergradiger Dysplasien [11]. Wegen der hohen Prävalenz und der niedrigen klinischen Relevanz soll bei jungen Frauen sehr zurückhaltend eine HPV-Bestimmung durchgeführt werden. Eine solche erübrigt sich auch bei nachgewiesenen HSIL-(CIN 2/3)-Läsionen, da davon ausgegangen werden muss, dass in diesen Fällen eine Infektion mit High-risk-Viren vorliegt. Eine HPV-Bestimmung kann jedoch sinnvoll sein zur Kontrolle des Therapieerfolgs ein Jahr nach erfolgter Konisation wegen ei-

nes CIN 2/3. Wenn diese negativ ausfällt, kann wieder zu Routinekontrollen übergegangen werden. Zudem mag eine Typisierung der Viren sinnvoll sein beim Vorliegen einer ASCUS-, LSIL- oder ASC-H-Läsion bei postmenopausalen Frauen, da hier die Prävalenz von HPV-DNA und von CIN 2,3 geringer ist. Ein HPV-Test kann so bei der Triage für allfällig notwendige Operationen hilfreich sein.

#### Follow-up nach Konisation bei CIN-2/3-Läsion

Das Risiko einer Frau, nach erfolgter Konisation ein Rezidiv zu entwickeln, hängt vom Alter, den Resektaträndern und der Histologie ab. So ist ein Rezidiv nach einem im Gesunden exzidierten CIN 3 sehr selten, kommt jedoch in 22% vor, wenn die Resektatränder positiv sind [12]. Wir empfehlen bei befallenen Resektaträndern eine zytologische und kolposkopische Kontrolle nach vier, sechs und zwölf Monaten, bei einer im Gesunden entfernten Läsion erfolgt die erste Kontrolle nach sechs Monaten. Wenn zwölf Monate nach Therapie der HPV-DNA-Nachweis negativ ist, kann wieder zu Routinekontrollen übergegangen werden.

#### Literatur

- 1 Herrero R, Munoz N. Human papillomavirus and cancer. *Cancer Surv.* 1999;33:75–98.
- 2 BAG Bulletin 43, 25.10.2010.
- 3 ACOG Practice Bulletin. Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*;114:1409–20.
- 4 Dunn JE Jr, Martin PL. Morphogenesis of cervical cancer. Findings from San Diego County Cytology Registry. *Cancer* 1967;20:1899–906. Zitiert nach ACOG 2008.
- 5 Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1406–12.
- 6 Jakobsson M et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007;109:309–13.
- 7 Roberts CH et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: a simplified and cost-effective approach. *J Low Genit Tract Dis.* 1998;2:67–70. Und: Boardman LA et al. CIN in pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology. *J Reprod Med.* 2005;50:13–8. Zitiert nach ACOG 2008.
- 8 Jordan J et al. *Cytopathology.* 2009;20:5–16.
- 9 Coppola A. *Gynecol Oncol.* 1997;67:162–5.
- 10 Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348:489–90.
- 11 Hopman EH et al. High risk human papillomavirus in women with normal cervical cytology prior to the development of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG.* 2000;107:600–4.
- 12 Reich O et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99:193–6.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta  
Leitende Ärztin  
Frauenklinik Stadtspital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
8063 Zürich

## www.forumsante.ch

### 14. Jahrestagung: «Ins Gesundheitswesen investieren!»

Die Gesundheit: ein wirtschaftlicher und sozialer Aufschwung für die Schweiz

31. Januar 2012

9.45 bis 16.30 Uhr

Bern, Hotel Bellevue

Kostenlose Teilnahme am Symposium. Die Anzahl Plätze ist beschränkt.