

Diagnose und Therapie von cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN, SIL) und des Adenocarcinoma in situ (AIS) sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Beurteilbarkeit

*Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – OEGGG
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie der OEGGG – AGO
Österreichische Gesellschaft für Zytologie
Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie – AGK*

Autoren:

O. Reich (1), L. Hefler (2), S. Regauer (3), F. Girardi (4), A. Reinthaller (5), P. Sevelda (6), A. Widschwendter (7), H. Wiener (8)

Erstellungsdatum 2015
Freigabe durch die OEGGG: 20.05.2015
Gültigkeitsdauer: 3 Jahre ab Freigabe

1. Universitätsfrauenklinik, Medizinische Universität Graz;
2. Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz;
3. Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz;
4. Ordination Baden;
5. Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien;
6. Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Hietzing, Wien;
7. Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck;
8. Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

1. Einleitung

Die vorliegende Leitlinie beschreibt die derzeit in Österreich empfohlene Abklärung von auffälligen zytologischen Befunden der Cervix uteri, die Therapie von squamösen (CIN, SIL), glandulären (AIS) cervikalen intraepithelialen Neoplasien sowie die Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Beurteilbarkeit. Sie soll zu einer Vereinheitlichung und Standardisierung des Managements führen, eine Unter- oder Übertherapie sollen verhindert werden. Eine Leitlinien-gerechte Abklärung senkt die Anzahl an Konisationen und verhindert eine Verzögerung in der Diagnostik.

Der zytologische Abstrich ist ein Screeningtest, der bei einem auffälligen Ergebnis durch einen diagnostischen Test (Kolposkopie, Biopsie/endozervikale Curettage) abgeklärt werden muss. Die einfache Wiederholung des zytologischen Abstrichs ohne Kolposkopie wird nicht empfohlen und stellt keine geeignete Maßnahme zur Abklärung dar. Es wird ausdrücklich vermerkt, dass in Österreich die Kolposkopie von den Sozialversicherungen honoriert wird, während die Kosten der HPV-Testung derzeit nur bei entsprechender Indikation übernommen werden. Aus forensischen Gründen wird geraten, ein Abweichen von der vorliegenden Leitlinie zu begründen und zu dokumentieren.

Die verwendete histologische Terminologie entspricht der histologischen Klassifikation der WHO 2014 (Kurman RJ et al. 2014). Die kolposkopische Terminologie entspricht der Nomenklatur der International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Rio de Janeiro 2011 (Borstein J et al. 2012), approbierte deutschsprachige Version (Girardi F et al. 2012). Die Ergebnisse der Zytologie werden entsprechend der Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) zur Nomenklatur und zervixzytologischen Befundwiedergabe (Version 2010) wiedergegeben.

2. Untersuchungsgang

Zur Erkennung von dysplastischen Veränderungen an der Portio wird folgender Untersuchungsgang empfohlen.

2.1. Inspektion

2.2. Kolposkopie

Nativ nach Reinigung der Portio, gezielter zytologischer Abstrich. Es ist streng darauf zu achten, den Abstrich im Bereich der Transformationszone zu entnehmen. Ev. Abnahme eines Abstrichs zur HPV-Testung, Essigprobe (3%-5% Essigsäure), ev. Schiller'sche Jodprobe, Dokumentation (schriftlich, Zeichnung, Foto, Video).

2.3. Konventionelle Zytologie

Minimalstandards für die Abnahme der Zervixzytologie:

- gynäkologischer Untersuchungsstuhl
- geeignete Lichtquelle
- geeignetes Speculum zum Einstellen der Portio
- geeignete Abnahmeinstrumente für ekto- und endozervikale

Abstrichentnahme

- Kolposkop (optional)

Abstrich von der Ekto- und Endocervix (Transformationszone) mit geeignetem Abnahmegerät (Spatel und/oder Bürste), dünnes, gleichmäßiges Ausstreichen, in der Regel auf einem Objektträger, sofortige Fixierung mit geeignetem Spray oder Einstellen in 96% Alkohol für mindestens 10 Minuten. Alternativ kann die Dünnschichtzytologie angewendet werden.

2.4. Gewinnung der Histologie

Gewebsentnahme durch:

- Knipsbiopsie mit Biopsiezange, unter kolposkopischer Sicht am *punctum maximum* der Veränderung (zur Steigerung der Sensitivität der Biopsie können mehrere Biopsien entnommen werden)
- Endocervikale Curettage (bei Verdacht auf endocervikalen Prozess)

2.5. HPV-Testung

Eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren der Hochrisikogruppe (HPV-HR) ist eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung des Cervixkarzinoms und seiner Vorstufen. Zwischen initialer Infektion und invasivem Karzinom wird eine Latenz von mehreren Jahren angenommen. Daraus ergibt sich, dass ein negativer Test auf HPV-HR einen hohen negativen Vorhersagewert hat; das Vorliegen behandlungs-bedürftiger cervikaler Dysplasien kann über einen längeren Zeitraum weitgehend ausgeschlossen werden. Eine subtypenspezifische HPV-Typisierung kann zusätzliche prädiktive und prognostische Informationen liefern. Die Untersuchung nach HPV-Niedrigrisikostämmen (HPV-LR) liefert keine relevante Information und soll nicht durchgeführt werden.

2.5.1. Methodik der HPV-HR Diagnostik

Weltweit sind eine Vielzahl von Testen für den Nachweis von HPV-HR verfügbar. Da im Gegensatz zu Europa in den USA HPV-Teste einer standardisierten Qualitätskontrolle unterliegen, sollten in der klinischen Routine ausschließlich von der Food and Drug Administration (FDA) anerkannte Teste Anwendung finden. Folgende Teste wurden von der FDA bisher zugelassen: 2003: Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test; 2009: Cervista™ HPV und HR Cervista™ HPV 16/18; 2011: cobas® HPV Test und APTIMA® HPV Assay.

2.5.2. Indikationen zur HPV-HR Diagnostik

- **Triage beim Pap III:** Für die Abklärung eines PAP III wird in Österreich primär die histologische Abklärung wie in der Abbildung 1 und Abbildung 2 empfohlen. Ein international anerkanntes, alternatives Abklärungsschema beinhaltet die Durchführung der HPV-HR Testung bei Patientinnen mit PAP III. Patientinnen mit PAP III, bei denen keine HPV-HR Infektion nachgewiesen wird, können in Routine-Intervallen untersucht werden, Patientinnen mit nachgewiesener HPV-HR Infektion sollen umgehend mittels Kolposkopie und Biopsie abgeklärt werden.
- **Nachsorge nach Therapie von CIN (SIL):** Prospektive Observationsstudien haben gezeigt, dass der HPV-HR Nachweis am sensitivsten residuelle oder rezidivierende CIN anzeigt. Randomisierte Studien liegen hierfür nicht vor. Der HPV-HR Test kann 6 Monate nach Therapie durchgeführt werden. Bei positivem Testergebnis und unauffälliger Zytologie, Histologie und Kolposkopie empfiehlt sich ein neuerlicher Test 12 Monate nach der Erstbehandlung. Frauen mit negativem HPV-HR Test können in jährlichen Intervallen weiter kontrolliert werden.

3. Management auffälliger zytologischer Befunde

3.1. Management von Patientinnen mit PAP III

Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2

3.2. Management von Patientinnen mit PAP IIIIG

Siehe Abbildung 3

Anmerkung: Bei PAP IIIIG und HR-HPV Positivität soll bei negativer Histologie frühzeitig eine Indikation zur diagnostischen Konisation gestellt werden.

3.3. Management von Patientinnen mit PAP IIID

Siehe Abbildung 4

3.4. Management von Patientinnen mit PAP IV

Siehe Abbildung 5

3.5. Management von Patientinnen mit PAP V

Siehe Abbildung 6

4. Vorgangsweise bei histologisch verifizierter CIN I (LSIL), CIN II, CIN III (HSIL), AIS

Siehe Abbildung 7

4.1. Resektion

Indikationen:

- persistierende CIN I (LSIL)
- CIN II, CIN III (HSIL), rezidivierende pathologische Zytologie ohne histologisches Korrelat
- Verdacht auf Frühinvasion
- Verdacht auf Adenocarcinoma in situ (AIS)

Technik:

- Konisation mittels Hochfrequenz-Schlinge (Schlingenkonisation, LEEP, Loop-excision, Loop cone-biopsy; LLETZ) oder wenn indiziert mittels Skalpell (Messerkonisation). Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Schlingenkonisation zu bevorzugen.

4.2. Oberflächendestruktion

mögliche Indikationen:

- LSIL (Condylome, CIN I)

Voraussetzungen:

- ektocervikal gelegen
- vollständig einsehbar
- nach vorangegangener Biopsie
- kolposkopische und zytologische Kontrolle in 6 Monaten gesichert

4.3. Weiteres Vorgehen nach Konisation

• **CIN (SIL) im Gesunden entfernt**

Gynäkologische Kontrollen (Kolposkopie, Zytologie) in Routineintervallen.

Der HPV-HR Test kann 6 Monate nach Therapie durchgeführt werden. Bei positivem Testergebnis und unauffälliger Zytologie, Histologie und Kolposkopie empfiehlt sich eine neuerliche HPV-HR Testung 12 Monate nach der Erstbehandlung. Frauen mit negativem HPV-HR Test können in jährlichen Intervallen weiter kontrolliert werden.

• **CIN (SIL) nicht im Gesunden (*non in sano*) entfernt**

Siehe Abbildung 8 und 9

• **AIS**

Für das weitere Vorgehen nach Konisation eines AIS ist die vollständige Entfernung der Läsion von besonderer Bedeutung. Dabei ist die histopathologische Bestätigung der vollständigen Entfernung des AIS schwieriger als bei CIN (SIL). Bei Resektion im Gesunden und Wunsch nach Organerhalt soll eine Nachkontrolle mittels Kolposkopie, Zytologie und HPV-HR Test in 6 und 12 Monaten erfolgen. Bei nicht oder nicht sicher im

Gesunden entferntem AIS und Wunsch nach Organerhalt muss in jedem Fall eine Nachresektion (Rekonisation) durchgeführt werden. In beiden Fällen (Resektion im Gesunden und nicht im Gesunden) kann, wenn indiziert, sekundär eine Hysterektomie erfolgen.

- **HPV-Impfung** Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die Durchführung einer HPV-Impfung auch nach einer Konisation sinnvoll ist.

5. CIN (SIL) und AIS in der Schwangerschaft

5.1. Diagnose

- Kolposkopie
- Zytologie
- histologische Abklärung bei Verdacht auf Invasion

In der Schwangerschaft kann eine Biopsie ohne Gefahr durchgeführt werden und sollte bei unklarem kolposkopischen Befund eingesetzt werden. Die Durchführung einer endozervikalen Curettage ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

5.2. Therapie

Eine chirurgische Therapie in der Schwangerschaft bleibt Einzelfällen vorbehalten und sollte nur bei hochgradigem Verdacht auf Invasion in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. In der Regel sollte eine Neu-Evaluierung der Patientin 6-8 Wochen post partum durchgeführt werden, siehe die entsprechenden Abbildungen.

6. Nomenklatur und zytologische Befundwiedergabe

6.1. Beurteilung der Abstrichqualität

Die beurteilten Abstriche sind einer der folgenden drei Gruppen zuzuordnen. Die Kriterien für eine eingeschränkte Qualität werden in Anlehnung an die entsprechenden Kriterien des Bethesda-Systems wie folgend definiert:

A) Qualität: „Gut beurteilbar und repräsentativ“

B) Qualität „eingeschränkt, aufgrund von...“:

Repräsentivitätsmängel

- Keine oder zu wenige Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen (unabhängig vom Lebensalter der Frau) bei Patientinnen mit Portio. Die Zellzahl kann entsprechend der klinischen Ausgangssituation (Schwangerschaft, Hormontherapie, Alter etc.) variieren.
- Zellarmer Abstrich (geschätzt 5000 bis 8000 gut erhaltene und gut sichtbare Plattenepithelzellen).

Reduzierter Beurteilbarkeit: (Methodik und technische Verarbeitung, etc.):

Fehlen wesentlicher klinischer Informationen, siehe II/1

- Schlechte Fixierung
- Leichte bis mäßige Zellschädigung durch Ausstreichartefakte (Quetschartefakte)
- Überdeckung von 50-75% der epithelialen Zellkomponente durch Blut, Entzündungszellen, dicke Zellschichten, Kontamination.

C) Qualität: „Nicht beurteilbar“ (Pap 0)

1. nicht bearbeitet wegen technisch- administrativer Mängel
2. bearbeitet, aber nicht auswertbar wegen...

Ad A) Qualität: „Gut beurteilbar und repräsentativ“ (alle aufgezählten Kriterien müssen erfüllt sein)

- Entsprechende Abstrich-Kennzeichnung zur Identifikation
- Ausreichende klinische Information
- Repräsentativitätskriterien, Kriterien der Methodik und technischen Verarbeitung:
 - o Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen bei Patientinnen mit Portio.

Minimum: zumindest 10 gut erhaltene endozervikale Zellen oder metaplastische Plattenepithelzellen (PEZ) einzeln oder in Verbänden.

o Entsprechende Zahl (geschätzt 8.000 bis 12.000) an gut erhaltenen und gut sichtbaren Plattenepithelzellen (Testbilder zum Abschätzen der Zellzahl siehe *The Bethesda System 2004*).

Anmerkung: Den Zellgehalt der bestrichenen Fläche des Objektträgers zu bestimmen ist nicht mehr adäquat.

Ad B) Qualität „eingeschränkt, aufgrund von...“: (zumindest eines der folgenden Kriterien liegt vor)

- Repräsentativitätsmängel:
 - o Keine oder zu wenige Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen (unabhängig vom Lebensalter der Frau!) bei Patientinnen mit Portio. Die Zellzahl kann entsprechend der klinischen Ausgangssituation (Schwangerschaft, Hormontherapie, Alter etc.) variieren.

Zellarmer Abstrich (geschätzt 5000 bis 8000 gut erhaltene und gut sichtbare Plattenepithelzellen).

- **Reduzierter Beurteilbarkeit:** (Methodik und technische Verarbeitung, etc.):
 - o Fehlen wesentlicher klinischer Informationen, siehe II/1
 - o Schlechte Fixierung

- o Leichte bis mäßige Zellschädigung durch Ausstreichartefakte (Quetschartefakte)
- o Überdeckung von 50-75% der epithelialen Zellkomponente durch Blut, Entzündungszellen, dicke Zellschichten, Kontamination.

Ad C) Qualität: „Nicht beurteilbar“ (Pap 0) (eines der folgenden Kriterien liegt vor)

c 1.) Identifikation des Abstrichpräparates oder Zuordnung zu einer Anweisung nicht möglich.

Zerbrochenes oder nicht vorhandenes (nicht eingelangtes) Abstrichpräparat

c 2.) Repräsentativitätskriterien, Kriterien der Methodik und technischen Verarbeitung:

- o Nicht ausreichende plattenepitheliale Zellkomponente (weniger als geschätzte 5000 PEZ)
- o zu schlechte oder keine Fixierung; Lufttrocknungsartefakte
- o Überdeckung von mehr als 75 % der epithelialen Zellkomponente durch: Blut, Entzündung, dicke Zellschichten, Kontamination
- o Ausgeprägte Zellschädigung durch Ausstreichartefakte (Quetschartefakte)
- o Fehlen von Zylinderepithelzellen und Metaplasiezellen in Kombination mit weiteren Parametern einer eingeschränkten Aussagekraft wie unter b) angeführt.

Anmerkung: Angaben zur Repräsentativität sind bei allen Fällen mit PAP II

durchzuführen. In manchen Fällen kann es sinnvoll sein (entgegen den ursprünglichen

Angaben der Bethesda-Leitlinien), bei Fällen mit PAP III oder PAP IIID Angaben zur

eingeschränkten Repräsentativität/ Beurteilbarkeit zu machen. In Fällen, bei denen nicht

zweifelsfrei zwischen PAP 0 und PAP III entschieden werden kann, soll „PAP 0, Material

ungeeignet für Diagnose“ verwendet werden.

6.2. Ergebnisnomenklatur

Grundlage für die Erstellung eines zytologischen Befundes ist die Anwendung einer verbindlichen Nomenklatur und Klassifikation auf nationaler und internationaler Ebene (Tab. 1).

Soweit wie möglich soll eine Korrelation zur Bethesda – Klassifikation hergestellt werden.

Für ÖGZ-Nomenklatur und ihr Äquivalent zur Bethesda-Nomenklatur siehe nachstehendes Befundschema. Abweichungen zur Bethesda-Klassifikation bestehen bei HPV-assoziierten Veränderungen ohne Dysplasiezeichen und bei PAP IIID, mäßige Dysplasie.

Empfehlungen/Kommentare können optional gegeben werden, müssen aber bei Abstrichen der Gruppen PAP III bis V mit den „Leitlinien der ÖGGG für die Diagnose und Therapie von CIN der Cervix uteri“ (in der letztgültigen Version) übereinstimmen.

Tab. 1

| PAP-Gruppe | Befundwiedergabe Zervixzytologie | |
|-------------|---|--|
| | PAP Klassifikation ÖGZ 2005 | Äquivalent im Bethesda System 2001 |
| 0 | Nicht beurteilbar a.) nicht bearbeitet wegen technisch/administrativer Mängel b.) bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen..... | unsatisfactory for evaluation specimen rejected / not processed (specify reason), specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason) |
| I* | Normales, altersentsprechendes Zellbild in repräsentativen Abstrichen; leichte Entzündung ohne Epithelalteration; Metaplasie | |
| II* | Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen; normale Endometriumzellen (Angabe postmenopausal obligatorisch). Hyper- und Parakeratose; HPV-assoziierte Veränderungen ohne auffällige Kernveränderungen; atrophisches Zellbild mit Autolyse. | negative for intraepithelial lesion or malignancy / other; LSIL (only HPV) |
| III | Stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Karzinom nicht auszuschließen). | ASC-US; ASC-H |
| IIID | Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie (CIN 1 - 2). | LSIL, wenn überwiegend leichte Dysplasie; HSIL, wenn überwiegend mäßige Dysplasie |
| IIIG | Auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums (Verdacht auf proliferative oder neoplastische Veränderungen). | atypical glandular (NOS) cells; atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic |
| IV | Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Plattenepithel- oder Adenocarcinoma in situ (CIN 2 -3, AIS). Kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion. | HSIL (without or with features suspicious for invasion); endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) |
| V | Zellen eines vermutlich invasiven Plattenepithel- oder Adenokarzinoms der Zervix oder anderer maligner Tumoren. | squamous cell carcinoma; adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS); other malignant neoplasms |

* Die Gruppen PAP I und II können in eine Gruppe (PAP II) zusammengefasst werden bei Verzicht auf die Verwendung einer Gruppe PAP I.

6.3 Vorgangsweise bei zytologischen Befunden ohne Zellen der Transformationszone

Die ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) hat 2002 als Reaktion auf die neue Bethesda Terminologie Leitlinien für den Umgang mit eingeschränkt beurteilbaren PAP Abstrichen publiziert. Das Expertenteam der OEGGG, AGK und der ÖGZ hat diese Empfehlungen für Österreich adaptiert:

Neben der Patientenidentifikation (Name, Vorname, Sozialversicherungsnummer) sind die folgenden Angaben für die zytologische Bearbeitung wesentliche Voraussetzungen:

- Materialabnahme von
 - Zervix,
 - Scheidenblindsack,
 - sonstigem.
- Anamnese:
 - letzte Menstruation,
 - Blutungsanamnese,
 - ev. Gravidität,
 - Menopausestatus,
 - Hormon(ersatz)therapie (lokal/systemisch),
 - IUD
 - irreguläre Blutungen,
 - frühere gynäkologische Operationen (Konisation, Curettage, Hysterektomie, – benigne/maligne –, etc.),
 - St. p. Strahlentherapie
- Klinischer Befund:
 - Entzündung
 - Polypus cervicis
 - Atrophie
 - andere
- Pathologische zervixzytologische Vorbefunde
- Kolposkopie

Bei nicht beurteilbarem PAP Abstrich (PAP 0) wird die Wiederholung des zytologischen Abstriches sobald wie möglich, spätestens jedoch nach 3 Monaten empfohlen. Bei neuerlichem PAP 0 werden Kolposkopie und ev. Biopsie empfohlen. Die Kommunikation mit dem befundenden Zytologen kann über die gemeinsam vermutete Ursache des PAP 0 Aufschlüsse bringen.

Ursache eines beurteilbaren zervixzytologischen Abstriches mit Einschränkungen der Repräsentativität sind häufig das Fehlen von Zellen der TZ (Zylinderepithelzellen, Metaplasiezellen / Reservezellen) und/oder zu wenige Plattenepithelzellen. Obwohl sich die genaue topographische Herkunft von Zylinderepithelzellen bzw. Metaplasiezellen im Routineabstrich schwer belegen lässt, bleibt der Nachweis von Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen nach wie vor das wesentliche Kriterium für einen repräsentativen Abstrich aus dem Bereich der TZ.

Andere Ursachen für beurteilbare zervixzytologische Abstriche mit anderen Einschränkungen als Repräsentativität sind z.B. Zytolyse, Blutbeimengung, Entzündung, Degeneration, Quetschungsartefakte, Zellüberlagerung, Lufttrocknungsartefakte, schlechte Fixation, Atrophie, etc. Diese können oft in einer Erörterung gemeinsam mit dem Zytologen geklärt werden.

Beim PAP-Abstrich mit Einschränkungen der Repräsentativität und/oder mit anderen Einschränkungen wird bei bekannten unauffälligen zytologischen Abstrichen in der Anamnese eine Kontrolle in 12 Monaten empfohlen. Eine gesonderte Information der Patientin bedarf es nicht.

Eine Kontrolle in 6 Monaten unter kolposkopischer Sicht wird bei folgenden anamnestischen Befunden empfohlen:

- PAP III oder mehr in den letzten 3 Jahren

- HPV „high risk“ positiv in den letzten 12 Monaten
- Portio nicht einstellbar
- Abnahme aus der Endozervix technisch nicht möglich
- Immunsuppression
- wiederholte eingeschränkte Beurteilbarkeit.

Im Wissen einer fehlenden Repräsentativität des vorherigen Abstrichs können bei der Wiederholung eines zytologischen Abstrichs zu einem hohen Prozentsatz (geeignetes Abstrichinstrument!) Zellen der TZ abgestrichen werden. Sollten bei der Wiederholung des zytologischen Abstrichs neuerlich Zellen der TZ am Abstrich fehlen kann die Durchführung eines HPV-HR Tests im Management betroffener Patientinnen helfen. Bei einem negativen HPV-HR Test kann das Vorliegen von zervikalen Läsionen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei Nachweis einer HPV-HR Infektion kann eine histologische Abklärung erwogen werden. Dies betrifft ca. < 0.5% aller Patientinnen mit PAP II und eingeschränkter Repräsentativität.

In der Schwangerschaft sollte in diesen Fällen (bei unauffälliger Klinik) die Kontrolle post partum erfolgen.

Ein Abweichen von den Empfehlungen ist möglich, sollte jedoch mit einer entsprechenden Begründung in der Kartei / Krankengeschichte festgehalten werden.

Literatur

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Luxembourg: Office of Official Publ EU, 2008

Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, et al.: Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;91:149-53

Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al.: 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-72

Böhmer G, van den Brule AJ, Brummer O, et al.: No confirmed case of human papillomavirus DNA negative cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:118-20

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65

Girardi F, Frey Tirri B, Küppers V, et al.: Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011), Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz. *Frauenarzt* 2012;53:1064-6

Herbert A, Bergeron C, Wiener H, et al.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007;18:213-9

Houfflin-Debarge V, Collinet P, Vinatier D, et al.: Value of papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, et al.: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC press, Lyon, 2014

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al.: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-46

Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, et al.: Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100:277-80

Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results from 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1570-7

Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, et al.: Explanation and use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73:904-7

Reich O, Lahousen M, Pickel H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002;99:193-6

Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001;97:428-30

Stoler MH, Schiffman M.: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Trial Study. *JAMA* 2001;285:1500-5

Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al.: Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34

Solomon D, Schiffman M, Tarone R: Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9

Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al.: ASCCP-Sponsored Consensus Conference 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9

Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al.: HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67-73

Zauna RE, Sienko A, Lightfoot S, et al.: Cervical smear interpretations in women with histologic diagnosis of severe dysplasia: factors associated with discrepant interpretations. *Cancer* 2002;96:218-24