

Standardisierte Abläufe für Patientinnen mit Dysplasien oder Erkrankungen der Zervix, Vulva und Vagina an einer zertifizierten Dysplasie-Einheit vor Einführung des organisierten Zervixkarzinom-Früherkennungsprogramms

Standardized Procedures for Patients with Dysplasia and Other Diseases of the Cervix, Vulva, and Vagina at a Certified Dysplasia Unit Prior to the Introduction of the Organized Cervical Cancer Screening Program



Autoren

Carla E. Schulmeyer¹, Martin C. Koch², Anna K. Dietl¹, Frederik A. Stuebs¹, Annika Behrens¹, Simone K. Renner³, Grit Mehlhorn^{4,5}, Carol C. Geppert⁵, Arndt Hartmann⁵, Matthias W. Beckmann¹, Paul Gass¹

Institute

- 1 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Comprehensive Cancer Center Erlangen/Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN), Erlangen, Germany
- 2 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, ANregiomed Klinikum Ansbach, Ansbach, Germany
- 3 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Böblingen, Germany
- 4 Frauenarztpraxis, DKG und AGCPC zertifizierte Dysplasiesprechstunde, Frauenarztpraxis Erlangen, Erlangen, Germany
- 5 Pathologisches Institut Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Universitätsklinikum Erlangen, Comprehensive Cancer Center, European Metropolitan Area Erlangen-Nuremberg (CCC ER-EMN), Erlangen, Germany

Schlüsselwörter

Dysplasie-Einheit, Dysplasie, Pap-Abstrich, HPV, Kolposkopie

Key words

dysplasia unit, dysplasia, Pap smear, HPV, colposcopy

eingereicht 6.4.2022

akzeptiert nach Revision 25.8.2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1031–1042

DOI 10.1055/a-1934-1686

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Carla E. Schulmeyer
Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)
Comprehensive Cancer Center Erlangen/
Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN)
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen, Germany
Carla.Schulmeyer@uk-erlangen.de



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-1934-1686>.

Additional material is available at

<https://doi.org/10.1055/a-1934-1686>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Gynäkologische Dysplasie-Einheiten und Dysplasie-Sprechstunden sind verpflichtet, leitliniengerechte Diagnostik und Therapie anzubieten. Der organisatorische Ablauf der Sprechstunde, das Einbestellmanagement, die Diagnose und Therapiealgorithmen sind heterogen. Das Gesetz des neuen G-BA-Beschlusses vom 22.11.2018 über das organisierte Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms ist seit 01.01.2020 aktiv. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die vorhandenen Strukturen sowie die interdisziplinäre Zusammenarbeit einer spezialisierten Dysplasie-Einheit eingebettet in ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum.

Material und Methoden Es erfolgte eine retrospektive Datenbankabfrage prospektiv erhobener Daten in der 2014 erst-zertifizierten Dysplasie-Einheit der Erlanger Frauenklinik vom 01.07.2014 bis 31.12.2019.

Ergebnisse Insgesamt stellten sich 5594 Patientinnen vor; es erfolgten 16061 kolposkopische, vulvoskopische und anoskopische Untersuchungen. Es finden jährlich circa 4100 Kolposkopien der Zervix, Vagina, Vulva und des Anus statt, davon 1600 alleinige Zervix-Kolposkopien. Insgesamt wurden 12197 zytologische Ergebnisse sowie 4850 Histologien und 8193 High-Risk-HPV-Testungen ausgewertet. Die Qualitätsindikatoren, die jährlich für die Zertifizierung einer Dysplasie-Einheit erforderlich sind, wurden jährlich erreicht.

Schlussfolgerung Zertifizierte Dysplasie-Einheiten und -Sprechstunden sind der zentrale Baustein im Abklärungsalgorithmus von auffälligen Screeningbefunden, zusätzlich aber auch Anlaufstelle für eine Vielzahl von akuten oder chronischen Beschwerden im Genitalbereich.

ABSTRACT

Introduction Gynecologic dysplasia units and dysplasia consultations are obliged to offer diagnosis and treatment in accordance with the guidelines. The organization of the consultation process, management of patient appointments, diagnosis, and treatment algorithms are heterogeneous. The legislation arising from the new Federal Joint Committee decision, dated 22 November 2018, concerning the organized cervical cancer screening program has been in force since 1 January 2020. In this article we provide an overview of the existing structures and interdisciplinary cooperation of specialized dysplasia units incorporated in certified gynecologic cancer center.

Materials and Methods We carried out a retrospective database search of data collected prospectively from 1 July 2014 to 31 December 2019 at the dysplasia unit at the Department of Gynecology and Obstetrics, Erlangen University Hospital, which was the first dysplasia unit to be certified in 2014.

Results A total of 5594 patients presented at the unit, and 16061 colposcopic, vulvoscopy, and anoscopy examinations were performed. Approximately 4100 examinations of the cervix, vagina, vulva, and anus are carried out each year, 1600 of these were exclusively cervix colposcopies. A total of 12197 cytology results were assessed, as well as 4850 histology results, and 8193 high-risk HPV tests. The quality indicators required by the dysplasia unit for annual recertification were met each year.

Conclusion Certified dysplasia units and consultations form the central component in the algorithm for further investigating abnormal screening results; but they are also the first point of contact for a large number of patients with acute or chronic complaints in the genital region.

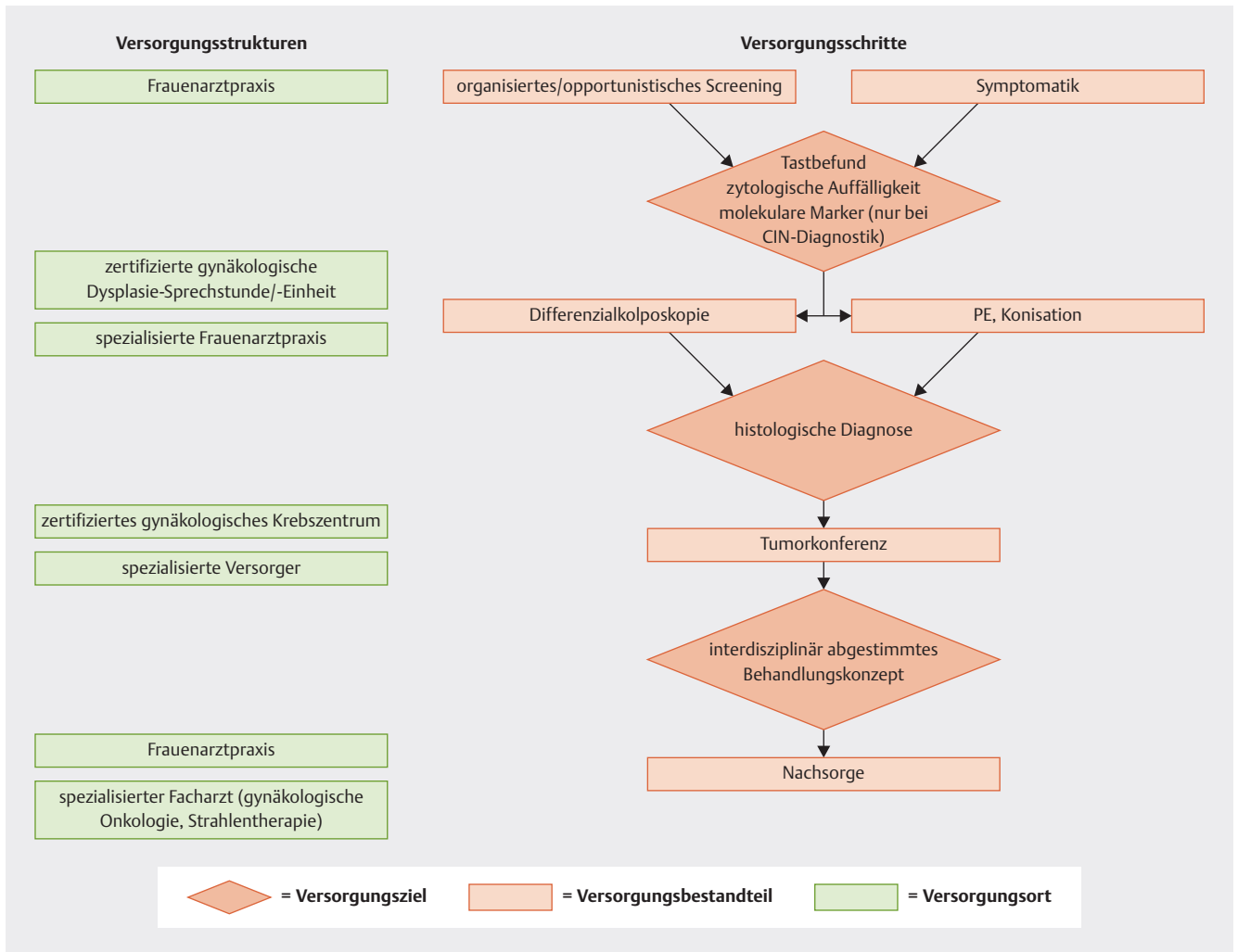
Einleitung

In Deutschland sind derzeit 168 gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert (Stand März 2022) [1]. In Deutschland und im deutschsprachigen Ausland sind 36 Dysplasie-Einheiten und 191 Dysplasie-Sprechstunden zertifiziert (Stand November 2020) [2].

Die Einteilung in ein duales Zertifizierungssystem erklärt sich durch verschiedene Anforderungsprofile: Dysplasie-Sprechstunden sind personengebunden und im Zertifizierungskontext mit reduziertem Anforderungsumfang verbunden. Die Zertifizierung erfolgt durch Dokumentenbewertung durch die Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG-CPC). Die Zertifikatsabstimmung, Veröffentlichung und Archivierung erfolgt abschließend durch OnkoZert. Gynäkologische Dysplasie-Einheiten sind personen- und einrichtungsgebunden. Es bestehen im Gegensatz zu Dysplasie-Sprechstunden höhere Anforderungen an die ärztliche Expertise, Fort- und Weiterbildung sowie Forschung. Die Zertifizierung findet durch OnkoZert im 3-jährlichen Zyklus statt. Sie basiert auf der Erfüllung medizinischer Anforderungen und Merkmale, die im Rahmen des Erhebungsbogens und Kennzahl-

bogens beschrieben sind, und auf einem fachärztlichen Vor-Ort-Audit, in dem die Strukturen und Prozesse der Dysplasie-Einheiten überprüft werden. Zudem müssen jährlich Kennzahlen, die als spezifische und messbare Elemente zur Bewertung der Ergebnisqualität verwendet werden können, eingereicht werden. Diese Kennzahlen umfassen unter anderem die Teilnahmen an einer interdisziplinären Tumorkonferenz, die Indikation zur Operation bei Vorliegen einer CIN II+ und Informationen zum Resektionsstatus nach Operation. Dieses Benchmarking wird wiederum in den individuellen und gesamten Jahresberichten veröffentlicht [3].

Der konsentrierte Versorgungsalgorithmus der interdisziplinären Versorgungskette für die Patientin mit Zervixkarzinom ist in **► Abb. 1** dargestellt [4, 5]. Bei vorliegender Auffälligkeit im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung wird die Patientin in einer Dysplasie-Einheit oder Dysplasie-Sprechstunde weiter abgeklärt. Diese ist an ein von der DKG zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum (GKZ) angebunden. An Dysplasie-Einheiten können weitere Dysplasie-Sprechstunden angebunden werden. Als zentrales Entscheidungsorgan gilt die interdisziplinäre Tumorkonferenz für alle Karzinomerkrankungen sowie schwierige oder seltene Fälle



► **Abb. 1** Konsentierter Versorgungsalgorithmus für die Patientin mit Zervixkarzinom [4]. PE: Probenentnahme.

von Dysplasien im Rahmen der Abklärung. Das GKZ verfügt über eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit deren Kooperationspartnern. Die Pfade von Patientinnen mit Malignomen und Dysplasien sind in ► **Abb. 2** dargestellt.

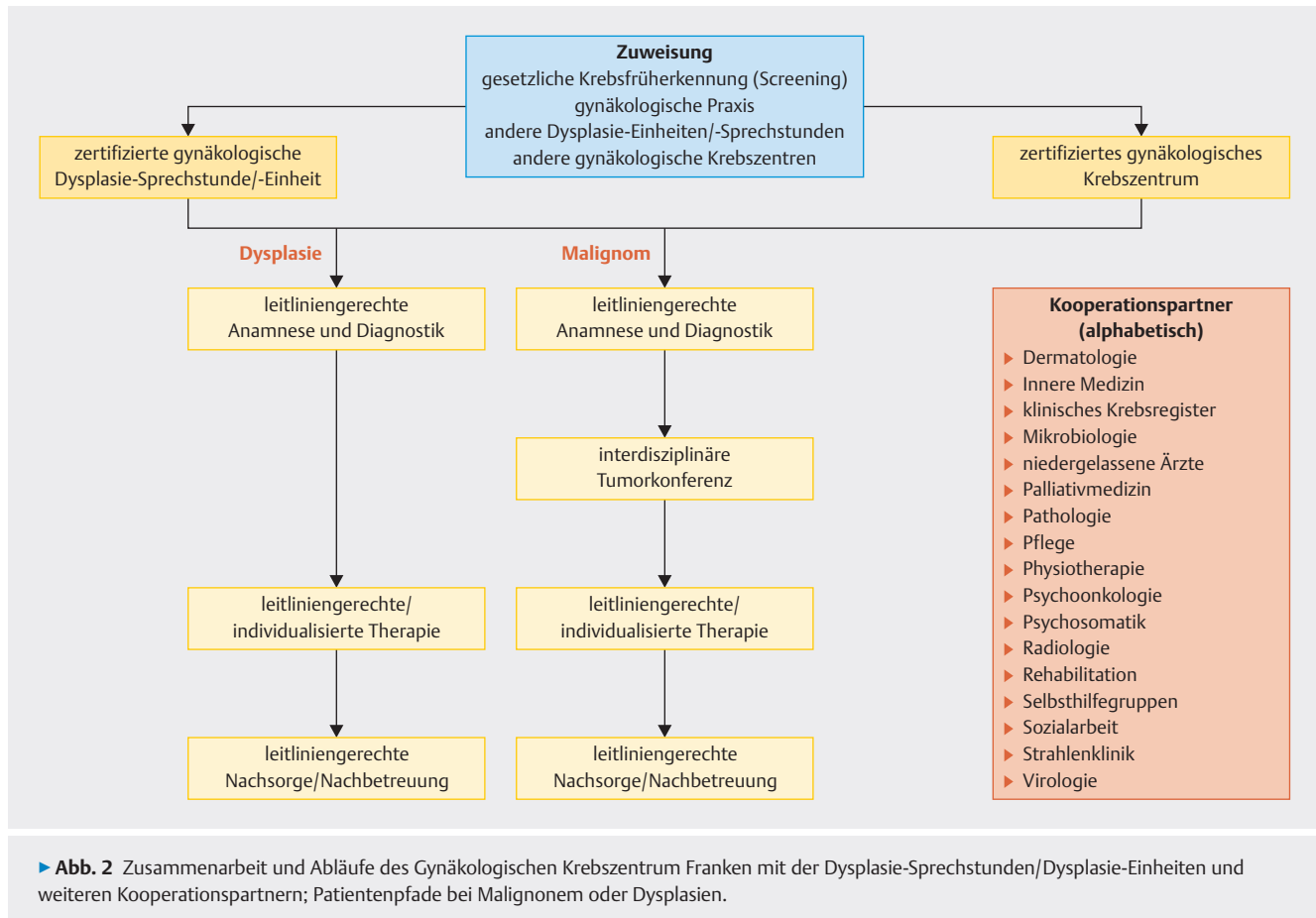
Diese strukturellen Elemente bieten eine Basis für die Abklärung von Auffälligkeiten im Rahmen des opportunistischen Zervixkarzinomscreenings und für eine Umstellung auf ein organisiertes HPV-basiertes Zervixkarzinom-Früherkennungsprogramm.

Wissenschaftliche Fragestellungen der Dysplasie-Einheit wurden über Publikationen zu individuellen Prognosefaktoren, wie Tumor Budding für die Entstehung von plattenepithelialen Zervixkarzinomen, Integraten und Subtypisierungen von HPV, sowie die Übereinstimmung von externer und intern durchgeführter Zytologie, von kolposkopischer bzw. vulvoskopischer Eindrücke und der durchgeführten Histologie und die Genauigkeit von kolposkopisch durchgeführten Biopsien der Zervix, Vulva und Vagina veröffentlicht [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Diese wurden auf verschiedenen wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt.

Aus klinischen, berufspolitischen und wissenschaftlichen Gründen zeichnet sich die Leitung der Dysplasie-Einheit als AG-CPC-Kursleiter und Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische

Onkologie (AGO) Kommission Vulva Vagina aus. Jährlich werden Kolposkopietage/-kurse (Basis- und Fortgeschrittenenkurs nach Curriculum der AG-CPC) mit Prüfung zum Kolposkopiediplom angeboten. Es werden hier auch regelmäßige externe Hospitationen angeboten. Vierteljährlich findet zudem eine klinische, kolposkopische zytologisch-histologische Konferenz über das Comprehensive Cancer Center Erlangen/Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN) statt, in der Fälle aus der Dysplasie-Einheit und dem GKZ mit klinischer Untersuchung, Zytologie, Histologie und Pathologie der Biopsie und/oder Operation mit digitaler Zytologie und Pathologie besprochen werden. Zudem findet vierteljährlich ein Qualitätszirkel statt. Alle behandelnden Ärzte sind Mitglied der AG-CPC und mit entsprechenden Kolposkopiediplom.

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von Strukturen der ersten in Deutschland zertifizierten Dysplasie-Einheit der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen vor Einführung des organisierten Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms seit dem 01.01.2020 dar [13]. Die zertifizierte Dysplasie-Einheit und Kolposkopiesprechstunde stellt einen zentralen Anlaufpunkt für Patientinnen mit zytologischen Auffälligkeiten, HPV-Persistenzen oder mannigfaltige andere genitale Erkrankungen dar. Ziel die-



ser Arbeit ist es, die etablierten standardisierten Abläufe unserer zertifizierten Dysplasie-Einheit darzustellen.

Methoden

Die Dysplasie-Sprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen wurde im Mai 2014 (Dys-E001) als Dysplasie-Einheit in Kooperation mit dem Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrums Franken erstzertifiziert. Die Zertifizierung erfolgte nach den Kriterien der DKG, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), der AGO und der AG-CPC.

Die Auswertung der zytologischen Ergebnisse erfolgt nach München III [14, 15]. Nach der Umstellung der Münchner Nomenklatur II auf die neue Münchner Nomenklatur III ab 01.07.2014 wurden 2351 zytologische Abstriche in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da diese in der Umstellungsphase entnommen wurden und sich nicht adäquat in die neue München-III-Nomenklatur übersetzen ließen.

Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 01.07.2014 bis 31.12.2019 haben sich 5594 Patientinnen mit 9772 Vorstellungen in unserer Dysplasie-Einheit vorgestellt. Die Subkollektive sind nicht deckungsgleich, da bei allen Patientinnen die Diagnostik (Zytologie, Kolposkopie, HPV und Histologie) nicht zu jeder Vorstellung identisch waren. Ebenso ver-

hält es sich für die untersuchten Operationen, welche indikationsbezogen nur für einen Teil des Gesamtkollektivs vorlagen.

Aufgrund von räumlichen und strukturellen Überschneidungen mit dem GKZ bei Patientinnen mit dringendem Verdacht oder gesicherten Karzinomen der Zervix, Vagina oder Vulva wurden diese aus dem untersuchten operativen Kollektiv aufgrund der Zielsetzung dieser Arbeit, nur die Dysplasie-Einheit darzustellen, ausgeschlossen. Des Weiteren wird in den histologischen, zytologischen und kolposkopischen Befunden ebenfalls nur ein Teil der invasiven Veränderungen dargestellt, weil extern gesicherte Diagnosen und/oder Diagnosen über das GKZ, nicht aber über die Dysplasie-Einheit erfasst wurden.

Strukturierte Abläufe

Alle Patientinnen, die sich mit auffälligen Pap-Abstrichen vorstellen, werden primär in der Dysplasie-Einheit untersucht. Die Sprechstunde findet 2-mal wöchentlich statt. Es werden jeweils 20–30 Patientinnen pro Sprechstunde gesehen. Zudem gibt es Kooperationsvereinbarungen mit 3 niedergelassenen Kolleg(inn)en mit zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden (Stand 2019). Bei Auffälligkeiten in der Routineuntersuchung beim niedergelassenen Frauenarzt/der niedergelassenen Frauenärztin erfolgt die Überweisung der Patientin in eine zertifizierte gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde oder Dysplasie-Einheit zur differenzierten Abklärung und entsprechender Therapie [16].

► **Tab. 1** Vorgaben des Einbestellungsmanagements der Dysplasie-Einheit im Vergleich.

| zytologischer Befund | Vorgaben OnkoZert (Stand Juli 2020) [17] | UFK ER Standard (bis 31.12.2019) | oKFE-RL (gültig ab 01.01.2020) [16] |
|--|--|--|-------------------------------------|
| bei Karzinomverdacht oder Gruppe IVb | Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen | max. 2 Wochen | unverzüglich |
| bei Zytologie Gruppe IVa | Termin zur Kolposkopie < 3 Monate | max. 4 Wochen | unverzüglich |
| bei Schwangerschaft und Zytologie Gruppe IVa oder höher | Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen | max. 2–3 Wochen | |
| bei Schwangerschaft und Zytologie Gruppe IIID1 bis 12. SSW | Termin zur Kolposkopie bis zur 20. SSW | Termin zur Kolposkopie bis zur 20. SSW | |

Abkürzungen: HPV = humane Papillomaviren; oKFE-RL = Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; UFK ER = Universitätsklinikum Erlangen Frauenklinik

Hauptgründe für eine Vorstellung sind auffällige Pap-Abstriche im Rahmen des Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms, abklärungsbedürftige Läsionen, therapieresistente Beschwerden oder Zufallsbefunde bei anderen Vorstellungen in Spezialsprechstunden der Frauenklinik.

Einbestellmanagement

Durch ein zentrales Einbestellmanagement werden je nach Befund zeitnahe Termine in der Sprechstunde vergeben. Die Vorgaben von OnkoZert sowie die Vorgaben zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs in der Richtlinie über die Durchführung der organisierten Krebsfrüherkennungsprogramm (oKFE-RL) sind in ► **Tab. 1** aufgelistet [17, 18]. Das Einbestellmanagement richtet sich nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Dysplasie oder eines Karzinoms. Die Vorgaben von OnkoZert hinsichtlich des Einbestellungsmanagements wurden eingehalten.

Ärztliches Gespräch

Bereits im Vorfeld wird die Patientin gebeten, ihre Vorbefunde einzureichen oder spätestens zum Vorstellungstermin vorzulegen. Am Tag der Untersuchung erhält die Patientin einen Anamnesebogen zur allgemeinen und gynäkologischen Vorgeschichte. Zudem erhält die Patientin ein „Informationsblatt für Patientinnen mit abklärungsbedürftigem Befund in der Spezialambulanz für Dysplasie und Kolposkopie – Zertifizierte Gynäkologische Dysplasie-Einheit“ bereits in der Verwaltung zur ambulanten Aufnahme. Dieses bietet Informationen zum Ablauf der Untersuchung, Verhalten nach einer Biopsie sowie Informationen zur Befundmitteilung (**Online-Ergänzungsmaterial: Supplement 1**). In einem ärztlichen Gespräch erfolgt die symptombezogene Anamnese zu Beschwerden, Risikofaktoren (z. B. Nikotin, Sexualverhalten), HPV-Impfung, Kinderwunsch, bisheriger Therapie und Nebendiagnosen besonderer Relevanz (beispielsweise immunsupprimierende Krankheiten oder Malignome).

Ärztliche Untersuchung

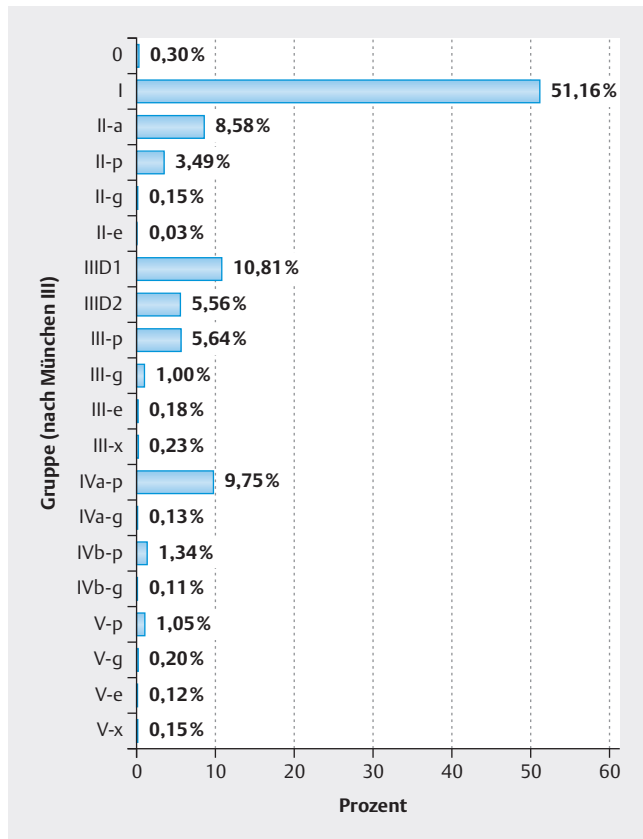
Zunächst erfolgt die Einstellung der Portio mittels durchsichtigen Einmalspekula (in 4 Größen) zur Beurteilung der Vaginalwände und adäquaten Einstellung der Portio. Nun erfolgt ein Tupfen zur

Entfernung von Schleim oder Detritus und die Nativabstrichentnahme, ggf. mikrobiologische Abstriche. Anschließend wird ein erneuter Pap-Abstrich getrennt von der Portio und dem Zervikalkanal (mit Tupfer bzw. einer Cytobrush) entnommen. Danach erfolgt die HPV-Abstrichentnahme. Die Testung im Labor erfolgt mittels Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA-Test (Qiagen, Düsseldorf) ohne Differenzierung des HPV-Subtyps, ab 21.09.2017 wurde auf Abbott RealTime High-Risk HPV Test 2000 (Abbott Laboratories, Chicago, USA) umgestellt. Dieser detektiert die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68.

Anschließend erfolgt die Differenzialkolposkopie mit Essig-III-Chlorid-Lösung (5%), ggf. Lugol-Lösung, ggf. Grünfilterung bei suspekten Befunden (vor und nach Essig), Knipsbiopsien (in verschiedenen Größen) und/oder die endozervikale Kürettage (ECC), die kolposkopische Beurteilung der Vaginalwände, der Vulva und des Anus. Die Foto- oder Videodokumentation erfolgt mittels eines Videokolposkops (Zeiss Kolposkop KSK 150 FC). Optional erfolgt abhängig von den klinischen Befunden die bimanuelle rektovaginale Untersuchung. Die Patientin kann – wenn gewünscht – während der gesamten Untersuchung auf einem Monitor zusehen und bekommt auffällige Areale anhand dessen erklärt. Die Anamnese, Untersuchung, Fotodokumentation und der kolposkopische Eindruck (d. h. Verdacht auf CIN I–III) wird in Form einer papierlosen Akte digital und zusätzlich in einer Befunddatenbank (Microsoft Access) abgespeichert. Zudem wird eine Skizze der Ergebnisse der Untersuchung auf Papier gezeichnet.

Nachbesprechung

Anschließend wird mit der Patientin der kolposkopische Eindruck der Untersuchung besprochen. Bei OP-Indikationen wird der Patientin anhand einer eigens durch einen anatomischen Zeichner erstellten Skizze des Genitales die Läsion und Operation erläutert (**Online-Ergänzungsmaterial: Supplement 2**). Nach Erhalt der Befunde (Pap, HPV, ggf. mikrobiologischer Abstrich, Histologie usw.) erfolgt die abschließende Diagnosestellung und Therapieeinleitung nach fachärztlicher/oberärztlicher Indikation. Für die gängigen Befunde existieren Standards zur Diagnostik und Therapie („Standard Operating Procedure“, SOP), die sich bei Vorhandensein an den gültigen Leitlinien orientieren (**Online-Ergänzungsmaterial: Supplement 3**). Anschließend wird ein Arztbrief an die



► **Abb. 3** Ergebnisse der Zytologie.

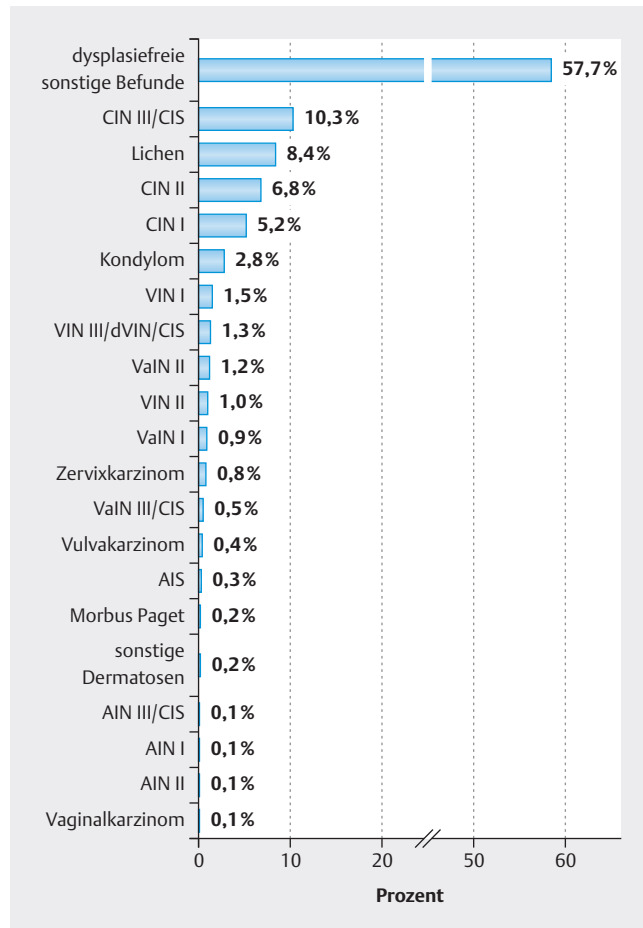
Patientin und den behandelnden niedergelassenen Einweiser/ Frauenarzt/Frauenärztin geschickt.

Interdisziplinäres Konzept

In einer interdisziplinären Tumorkonferenz werden Karzinome und auffällige Befunde bei Zustand nach Karzinom im angebundenen GKZ (bei Malignität oder besonderen Verläufen) vorgestellt. Hierbei herrscht eine enge Zusammenarbeit mit allen Kooperationspartnern (► **Abb. 2**). In der Dermatologie findet ein separates, interdisziplinäres Entzündungsboard statt, in welchem multimodale Therapieoptionen zum Beispiel bei dermatologischen Autoimmunerkrankungen besprochen werden.

Statistische Analyse

Die Kollektive (Zytologie, HPV, Kolposkopie und Histologie) wurden aus der prospektiv geführten Befunddatenbank und die Art der Operationen anhand des ICD-Codes und des OPS-Codes an der Zervix, Vagina oder Vulva aus dem Meierhofer MCC entnommen (**Online-Ergänzungsmaterial: Supplement 4**) [19, 20, 21, 22]. Über ein SQL-Skript („Structured Query Language“) wurden die genauen Kollektive über Microsoft Access 2016 zusammengestellt. Es erfolgten deskriptive Analysen in IBM SPSS Statistics über die Verteilungen und Häufigkeiten.



► **Abb. 4** Kolposkopischer Eindruck. AIS = Adenocarcinoma in situ; CIS = Carcinoma in situ; dVIN = differenzierte intraepitheliale Neoplasie; VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie

Ergebnisse

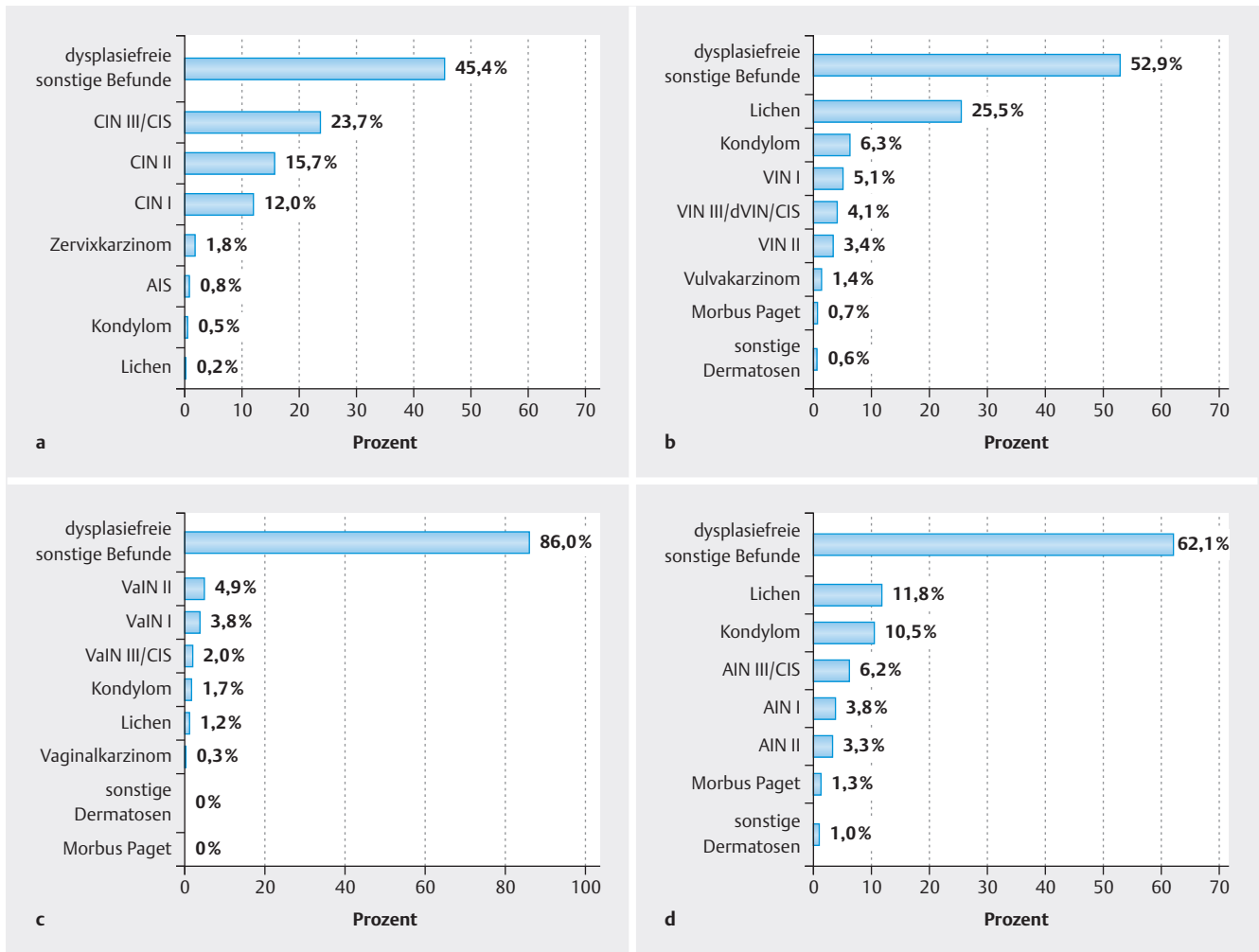
Insgesamt wurden 99,48% aller Patientinnen, die sich mit auffälligen Pap-Abstrichen in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen vorstellen, primär in der Dysplasie-Einheit untersucht.

Diagnostische Resultate

Insgesamt wurden 16061 kolposkopische, vulvoskopische und/oder anoskopische Untersuchungen dokumentiert. Bei 12197 Patientinnen wurde eine Zytologie (nach München III), bei 8193 Patientinnen eine HPV-Testung und bei 4850 Patientinnen eine Histologie entnommen.

Zytologien/HPV

Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen (n = 12197) sind in ► **Abb. 3** aufgelistet. In 51,2% ergaben sich unauffällige zytologische Befunde der Gruppe I. Auffällige zytologische Befunde zur Abklärung auf eine Dysplasie zeigten sich in 10,8% bei Gruppe IIID1, in 5,6% bei Gruppe IIID2 und in 9,75% bei Gruppe IVa-p. Karzinomsuspekte Befunde der Gruppe IVb-p/V zeigten sich in 2,97% aller Fälle.



► **Abb. 5** Kolposkopischer Eindruck nach Lokalisation Zervix (a), Vulva (b), Vagina (c) oder Anus (d).

Insgesamt wurden 8193 HPV High-Risk-Testungen dokumentiert, diese waren in 3454 (42,2%) Fällen positiv und in 4739 (57,8%) Fällen negativ.

Kolposkopien

Die Ergebnisse des unmittelbar nach der Untersuchung erhobenen kolposkopischen/vulvoskopischen oder anoskopischen Eindrucks (n = 16061) sind in ► **Abb. 4** dargestellt. Die 16061 Kolposkopien an der Zervix und/oder Vulva und/oder Vagina und/oder Anus wurden bei 9754 Vorstellungen bei 5593 Patientinnen durchgeführt. Das ergibt pro Vorstellung etwa 1,7 Vorstellungen pro Patientin und etwa 2,9 Kolposkopien pro Patientin für den untersuchten Zeitraum.

In 57,7% ergaben sich dysplasiefreie kolposkopische Befunde. Hierunter fallen sichtbare benigne Veränderungen mit/ohne Beschwerden wie therapieresistenter Pruritus, rezidivierende Kolpitis, Kontaktblutungen, Vulvodynie, chronische Erkrankungen, angeborene Fehlbildungen, Labienhypertrophie oder mit Zustand nach rituell-motivierten Formen der Genitalverstümmelung (female genital mutilation, FMG).

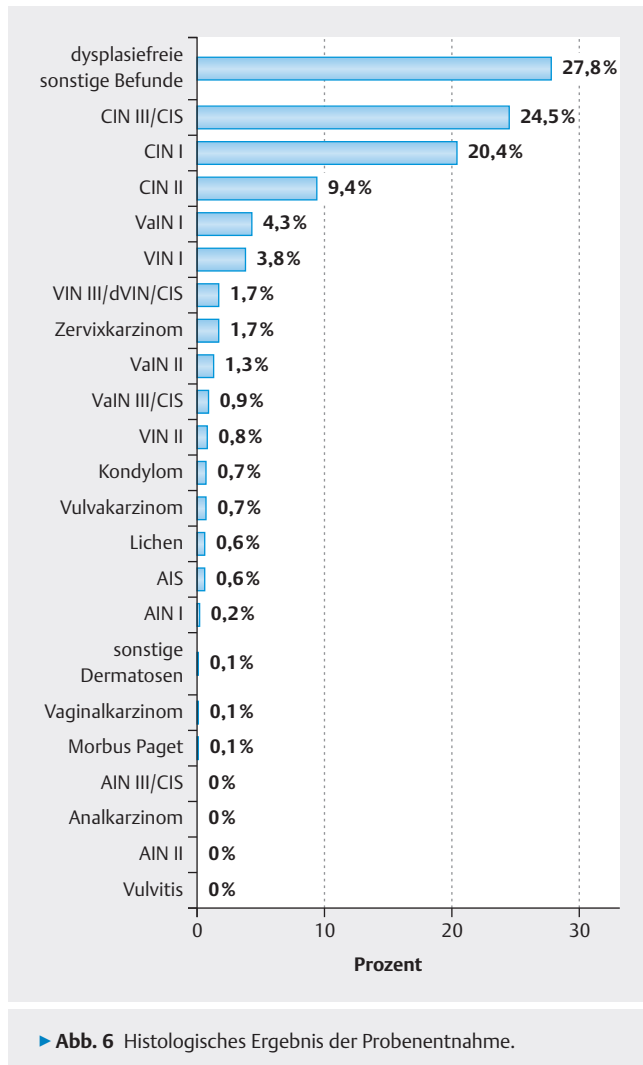
Bei CIN2+ (CIN II, CIN III, CIS: Carcinoma in situ, AIS: Adenocarcinoma in situ oder Zervixkarzinom) zeigte sich in 2926 Kolpo-

skopien ein Etagenwechsel mit VIN2+ in 72 kolposkopischen Eindrücken und VaIN2+ in 81 kolposkopischen Eindrücken. Bei 23 Kolposkopien konnte synchron oder metachron an allen 3 Lokalisationen eine HSIL/ein Karzinom der Zervix, Vagina und Vulva festgestellt werden.

In der Verteilung der kolposkopischen Eindrücke nach Lokalisation zeigte sich, dass bei Biopsien der Zervix vor allem die CIN III/HSIL der zweithäufigste Eindruck war. Bei den anderen Lokalisationen der Vulva, Vagina und Anus stellten nach den dysplasiefreien Befunden nicht immer die HSIL den zweithäufigsten Eindruck dar (► **Abb. 5a–d**).

Histologien

Von insgesamt 4850 entnommenen Histologien zeigten sich in 27,8% dysplasiefreie Befunde. Bei den leichten, mittleren und schweren Dysplasien führten in 54,9% Fällen (n = 2663) die zervikalen Dysplasien vor den vaginalen Dysplasien in 6,5% Fällen (n = 316) knapp vor den vulvären Dysplasien in 6,3% (n = 310). Dabei waren die HSIL der Vulva (n = 124) häufiger als die der Vagina (n = 108), und die LSIL der Vulva werden aufgrund der besseren Beurteilbarkeit auch weniger häufig biopsiert. Bei 20,4% (n = 989) zeigte sich eine CIN I (LSIL) und bei 34,5% (n = 1674) zeigte sich



eine CIN II/CIN III/CIS/AIS (HSIL) der Zervix (► **Abb. 6**). In der Verteilung der histologischen Resultate zeigt sich vor allem bei Biopsien der Zervix die CIN III/HSIL im Vergleich zu dysplasiefreien Befunden am häufigsten. Bei den anderen Lokalisationen der Vulva, Vagina und Anus stellten dysplasiefreie Befunde oder LSIL die häufigste histologische Diagnose dar (► **Abb. 7a–d**). Zu den unauffälligen dysplasiefreien Histologien zählen entzündliche Veränderungen/Hyperkeratosen ohne zugrunde liegende Krankheit, Narbe, Polypen, Zysten oder Metaplasien.

Die häufigste benigne behandlungsbedürftige histologische Diagnose waren der Lichen sclerosus/Lichen ruber planus/simplex sowie genitale Kondylome.

Therapeutische Prozeduren

Es wurden bei 2009 Patientinnen eine Operation/operative Eingriffe durchgeführt, davon 1641 Operationen an der Zervix, 239 Operationen an der Vulva und 129 Operationen an der Vagina. Diese sind in ► **Abb. 8**, ► **Abb. 9**, ► **Abb. 10** aufgeführt. Operationen der Zervix, Vulva und Vagina werden unterschieden in das rein destruktive Verfahren der Laserevaporisation und exzidierende Verfahren. Die Indikation zur Laserevaporisation wird nach vorheri-

gem kolposkopischem bzw. vulvoskopischem Ausschluss von (Mikro-)invasion und je nach Histologie gestellt.

Kontraindikation für eine Laserevaporisation der Zervix sind ein gesichertes AIS, eine TZ3 (Transformationszone 3), Lebensalter > 50 Jahre oder eine Diskrepanz zwischen Kolposkopie, Zytologie und Histologie. Eine Lasertherapie wird an auffälligen Arealen und an der Zervix der Transformationszone durchgeführt. Als Hybrid aus destruktivem und exzidierendem Verfahren an der Zervix gilt die LOOP-Exzision mit Laserevaporisation und Zervixkürettage. Hierbei wird eine repräsentative Biopsie des Punctum maximum der HSIL mit einer kleinen oberflächlichen Schlinge zur erneuten histologischen Sicherung der diagnostizierten Läsion entfernt. Anschließend erfolgt die konusförmige Laserevaporisation des Wundgrundes und der Transformationszone, um eine klinische Ris0-Situation und eine maximale Destruktion der HPV-infizierten Zellen sicherzustellen. Nach jeder Laserevaporisation bzw. Konisation erfolgt eine Zervixkürettage zum weiteren Ausschluss endozervikaler Dysplasien.

Kennzahlen

Im Rahmen der Zertifizierung einer Dysplasie-Einheit müssen Qualitätskriterien erfüllt werden, die mittels Kennzahlen abgebildet werden [3].

Kennzahl 4 beinhaltet die präoperative Durchführung einer Abklärungskolposkopie in der Dysplasie-Einheit bei Vorliegen von auffälligen zytologischen Befunden. Die Sollvorgabe beträgt $\geq 95\%$ (► **Tab. 2**).

Kennzahl 5 ist eine möglich hohe Resektionsrate an \geq CIN-2-Läsionen. Hier beträgt die Sollvorgabe $\geq 85\%$ (► **Tab. 3**).

Kennzahl 7 erfasst den Anteil der R0-Resektionen bei Operation an der Zervix aufgrund einer CIN III/HSIL mit einer Sollvorgabe von $\geq 80\%$ (► **Tab. 4**).

► **Tab. 2** Ergebnisse der Kennzahl 4 (Durchführung einer Abklärungskolposkopie) zwischen den Kennzahljahren 2015 und 2019 [20].

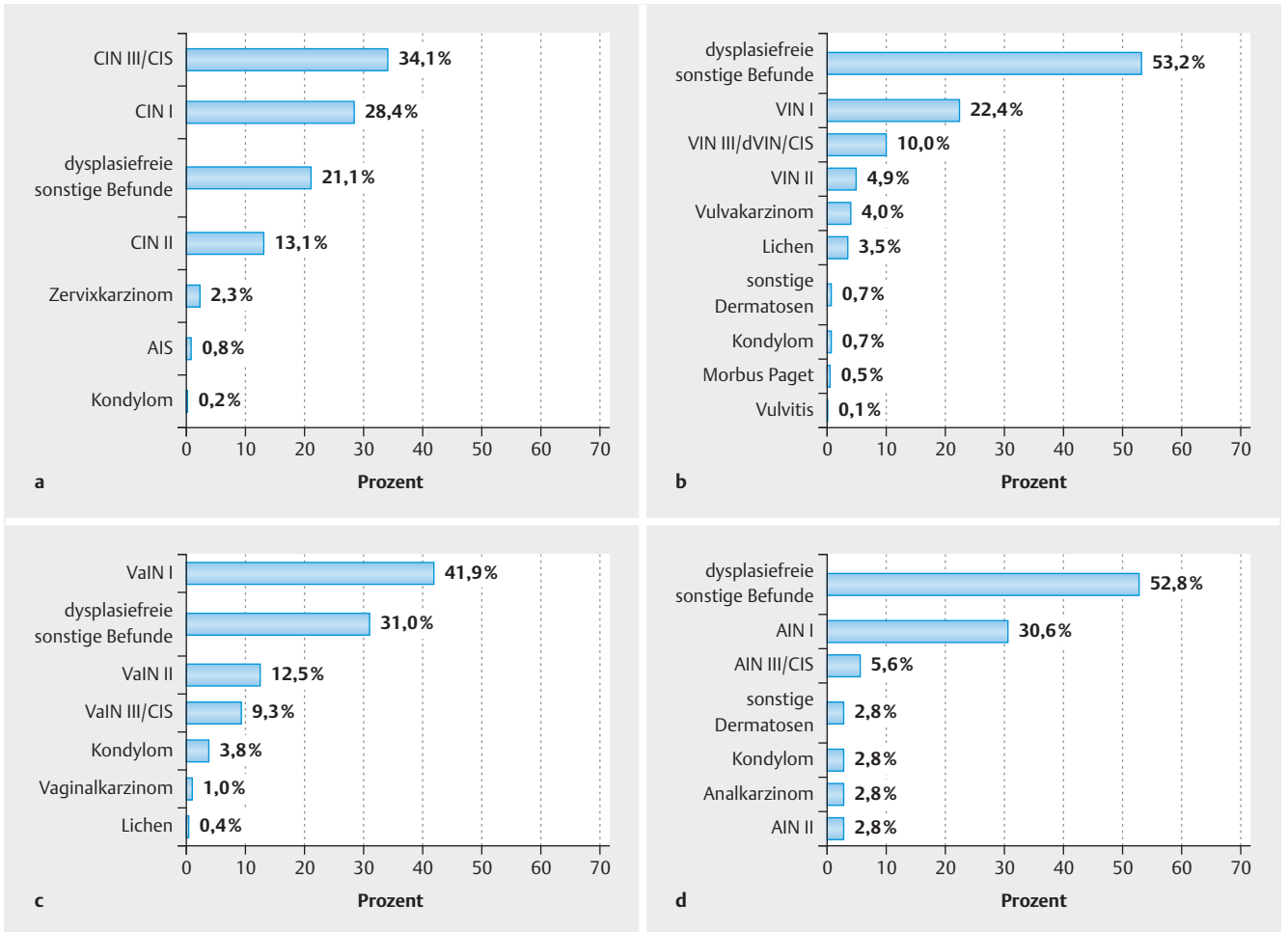
| Jahr | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------|------|--------|--------|--------|--------|
| Quote | 100% | 98,80% | 98,83% | 99,57% | 96,40% |

► **Tab. 3** Ergebnisse der Kennzahl 5 (Exzision mit Histologie \geq CIN II/HSIL) zwischen den Kennzahljahren 2015 und 2019 [20].

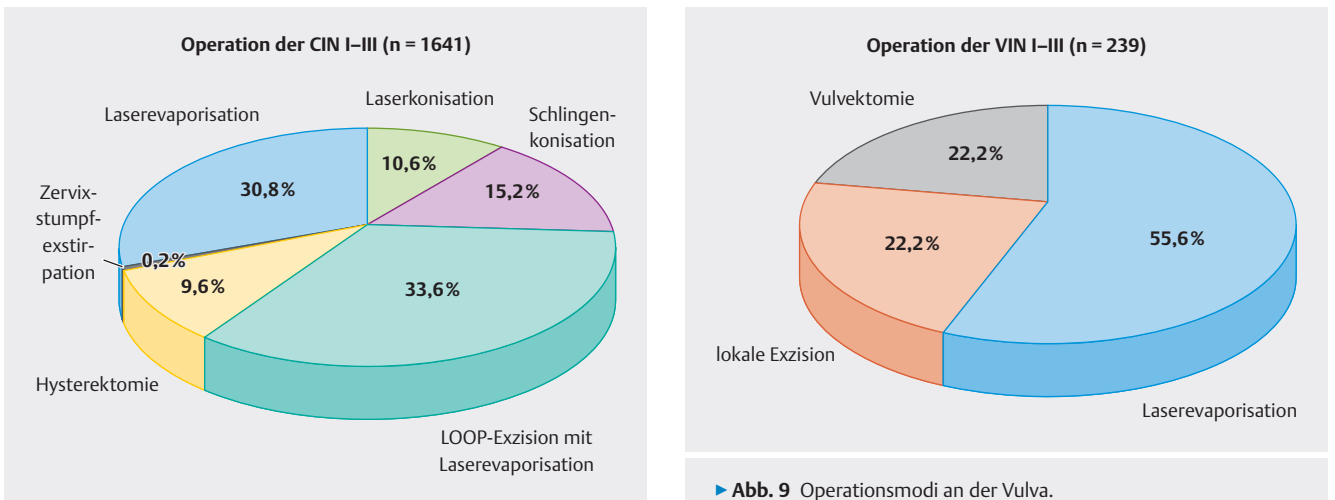
| Jahr | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Quote | 90,94% | 90,42% | 92,13% | 91,74% | 88,74% |

► **Tab. 4** Ergebnisse der Kennzahl 7 (Anteil R0-Resektion bei CIN III/HSIL) zwischen den Kennzahljahren 2015 und 2019 [20].

| Jahr | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Quote | 91,76% | 85,71% | 88,48% | 98,70% | 96,61% |

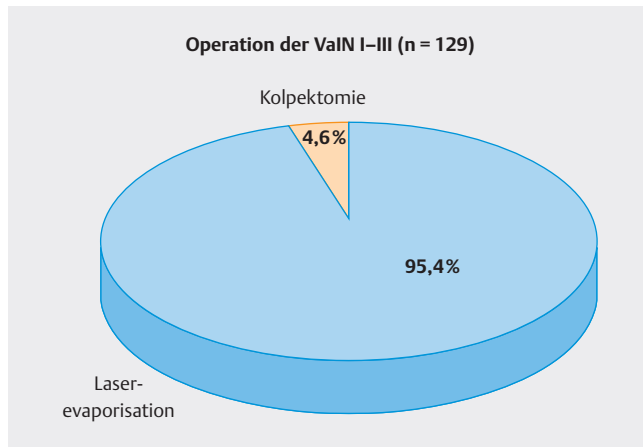


► **Abb. 7** Histologisches Ergebnis der Probenentnahme nach Lokalisation Zervix (a), Vulva (b), Vagina (c) oder Anus (d).



► **Abb. 8** Operationsmodi bei CIN I-III.

► **Abb. 9** Operationsmodi an der Vulva.



► **Abb. 10** Operationsmodi an der Vagina.

Diskussion

An unserer zertifizierten Dysplasie-Einheit wurde ein standardisierter Ablauf einer Spezialambulanz für genitale Dysplasien und Erkrankungen der Vulva und Vagina etabliert. Dieser lehnt sich an die S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF-Registernummer 015/0270L), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer 032/0330L), die S2 k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms (AWMF-Registernummer 015/059) und seiner Vorstufen sowie die S2 k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms (AWMF-Registernummer 032/042) und seiner Vorstufen an [21, 22, 23, 24].

Das hier präsentierte bestehende Konzept der Dysplasie-Einheit wurde retrospektiv analysiert. Es bietet eine Basis, auf der neue Screeningstrategien ausgerollt werden können. Da seit 01.01.2020 auch Niedrigrisikogruppen (HPV-high-risk-Positivität und Gruppe II-p, II-g, IIID1) frühzeitig kolposkopisch abgeklärt werden sollen, entsteht dadurch ein erhöhtes Patientinnenauftreten. Um dieses abzumildern, sollte nach einer Stellungnahme der AG-CPC dieses Kollektiv jedoch nur bei Nachweis von HPV-Typ 16 oder 18 frühzeitig kolposkopisch abgeklärt werden [25]. Die Zukunft wird zeigen, in welche Richtung die Abklärungsalgorithmen nach der ersten Auswertung des Screeningprogramms zur Prävention des Zervixkarzinoms gehen.

Der dargestellte Zertifizierungsprozess wird zunehmend von Patientinnen berücksichtigt. In einer multizentrischen Studie wurden 2500 Patientinnen in einem Zeitraum von 13 Monaten zu ihrem Wissen über zertifizierte Zentren befragt. 53,4% aller befragten Patientinnen wussten, was ein zertifiziertes Zentrum ist und 43,8% gaben an, dies als (Haupt-)Grund für die Vorstellung an einem zertifiziertes Zentrum gewählt zu haben [26].

Qualitätskriterien

Zu den Qualitätskriterien hinsichtlich der Zertifizierung einer Dysplasie-Einheit gehören gewisse Kennzahlen, von denen einige nur für Dysplasie-Einheiten gelten. Hierzu zählt unter anderem die Rate an präoperativ durchgeführten Abklärungskolposkopien in $\geq 95\%$ aller auffälligen zytologischen Befunde (Kennzahl 4). Ziel

einer gezielten kolposkopischen Untersuchung ist es, die Läsion in ihrer maximalen Ausprägung einzuschätzen und damit die Behandlung festzulegen. Dies korreliert mit den Ergebnissen der TOMBOLA-Studien, in denen ebenfalls gezeigt wurde, dass durch Abklärungskolposkopien Übertherapien und somit unnötige Kosten und psychische sowie physische Belastungen von Patientinnen vermieden werden können [27, 28, 29]. Auffällige zytologische Befunde müssen leitlinienkonform kolposkopisch präoperativ abgeklärt werden, damit die Dysplasie lokalisiert werden kann. Ein alleiniger auffälliger Pap-Abstrich ohne eine Kolposkopie ist keine Operationsindikation. Bei direkter Operation kann sonst eine Dysplasie an nicht vermuteter Lokalisation (wie ektozervikal, vaginal- oder Vulvadysplasie) übersehen werden oder können regressive Befunde fälschlicherweise operiert werden [14].

Die Kennzahl 5 für Dysplasie-Einheiten ist eine möglichst hohe Resektionsrate an \geq CIN 2-Läsionen. Aufgrund der Möglichkeit einer Spontanremission sollten CIN II/HSIL-Läsionen je nach Alter der Patientin maximal 24 Monate kontrolliert werden. Unter 25 Jahren kann die CIN II/HSIL-Läsion maximal 24 Monate, die CIN III/HSIL-Läsion maximal 12 Monate kontrolliert werden [21, 22]. CIN I/LSIL-Läsionen sollten aufgrund der hohen Regressions-tendenz von $> 80\%$ primär nicht operiert werden [21, 22, 30]. Bei langer Persistenz ist hier in Abhängigkeit von der Transformationszone ein ablatives Verfahren einem exzidierenden Verfahren vorzuziehen.

Kennzahl 7 beinhaltet den Anteil der R0-Resektion bei CIN III/HSIL mit einer Sollvorgabe von $\geq 80\%$. Operationen finden unter kolposkopischer Kontrolle statt, um das Volumen der Resektate zu reduzieren und gleichzeitig durch gezielte Exzision häufiger eine RIS0-Situation zu erreichen. Bei Laserevaporisationen und LOOP-Exzisionen mit Laserevaporisationen ist die geforderte pathologische In-sano-Entfernung bei CIN 2+-Läsionen zu diskutieren, da nach der Exzision die Laserevaporisation der Transformationszone für eine klinische RIS0-Situation sorgen soll oder durch immunologische Prozesse potenzielle HSIL-Residuen abheilen. Bei RIS1-Situation und fehlendem Verdacht auf ein invasives Karzinom sollte leitlinienkonform keine sofortige Nachoperation erfolgen [21, 22]. Zudem kann so bei Ausdehnung der Dysplasie nach ektozervikal hier eine deutliche Gewebeschonung für die Patientin erreicht werden. Aufschluss bezüglich des endozervikalen Sicherheitsabstands gibt die Zervixkürettage, nach ektozervikal wird durch die kolposkopische Nachkontrolle ausreichende Sicherheit erreicht. Zudem ist die standardisierte leitlinienkonforme Nachbetreuung nach 6, 12 und 24 Monaten mittels Co-Testung hochsensitiv für die Detektion einer Persistenz oder einer Abheilung [21, 22].

Häufig wird in Dysplasie-Einheiten und -Sprechstunden kein erneuter zytologischer Abstrich entnommen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Abstriche im Rahmen einer Routineuntersuchung nur in 47,65% mit dem kolposkopisch gesteuerten Pap-Abstrich aus der Dysplasie-Einheit im Rahmen eines Abklärungsalgorithmus korrelieren [8]. Daher wird bei Erstvorstellung an der Dysplasie-Einheit des Universitätsklinikums Erlangen erneut ein zytologischer Abstrich und auch ein HPV-HR-Test bei Gruppe I entnommen. Die Ergebnisse in Bezug auf Kolposkopie, zytologische und histologische Ergebnisse ergaben in eigenen publizierten Auswertungen, dass die Detektionsrate von Dysplasien der Zervix un-

terschiedlich ist in Abhängigkeit vom Setting (routinemäßig versus Abklärung). Kolposkopisch entnommene Pap-Abstriche korrelieren signifikant besser mit der Histologie als routinemäßig erhobene Zytologien ohne kolposkopische Führung [8]. Auch in der Detektion von vaginalen HSIL spielen kolposkopiegesteuerte Biopsien eine wichtige Rolle [10]. Eine Kombination aus kolposkopischen Befunden, Zytologie, HPV-PCR und kolposkopiegesteuerter Biopsie ist für die korrekte Diagnose von HSIL erforderlich [12]. Diese bereits publizierten Ergebnisse werden daher in dieser Arbeit nicht weiter diskutiert.

Generell gilt die Exzision Typ 1–3 als Goldstandard [31], jedoch kann bei ektozervikal gelegener Läsion und/oder junger Patientin mit Kinderwunsch das operative Vorgehen modifiziert werden. So kann beispielsweise bei jungen Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch auch bei Vorliegen einer schwergradigen Dysplasie der Zervix (CIN III/HSIL) eine alleinige Laserevaporisation mit Zervixkürettage oder eine LOOP-Exzision mit peripherer Laserevaporisation und Zervixkürettage erfolgen. Bedingung hierzu ist eine präoperativ erfolgte Kolposkopie mit Einsicht in die Transformationszone (TZ 1/2), Abstrichentnahme (Pap und HPV) mit Gruppe ≤ IVa-p sowie die Biopsie der auffälligsten Läsion zum Ausschluss einer vorliegenden (Mikro)invasion.

Die kolposkopische Beurteilung für sich alleine genommen ist subjektiv und von der Expertise des Untersuchers abhängig; daher sind Biopsien bei der Abklärung von auffälligen Befunden indiziert [12] und korrelieren in 71,9% mit der Histologie der Operation [10]. Allerdings ist die Kolposkopie bzw. die kolposkopisch gesteuerte Biopsie eine risikoarme Untersuchung, bei der nur selten Risiken wie Schmerzen, Blutung, Angst oder Entzündung beschrieben wurden [32]. Diese sind aus Sicht der Autoren jeder Patientin nach mündlichem Einverständnis ohne schriftliche Einwilligung (auch aus juristischer Sicht) zuzumuten, um eine optimale Diagnostik und damit einer individuelle leitlinienkonforme Therapie zu gewährleisten.

Operationen erfolgen unter kolposkopischer Sicht an unserer Dysplasie-Einheit. Nach intraoperativer Jodprobe lassen sich mit Zuhilfenahme der präoperativen Zeichnung ein Großteil aller Dysplasien mit der Zielsetzung abgrenzen, die komplette Transformationszone mit HPV-infizierten Epithelien zu operieren, das Volumen des Resektats zu reduzieren sowie genauer die Absetzungsränder unter kolposkopischer Kontrolle zu definieren.

Neben der klassischen Dysplasiendiagnostik ist für Patientinnen mit chronischen Beschwerden eine Spezialambulanz unabdingbar. Insbesondere bei Patientinnen mit Lichen sclerosus oder Lichen ruber sowie chronischen Vulvitiden geht der Erstdiagnose oft ein langer Leidensweg voraus. Bei Lichen sclerosus vergehen im Schnitt bis zur Erstdiagnose 5 Jahre. Hier kann gerade durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete häufig eine schnellere Diagnose und bessere Therapie für die Patientinnen erreicht werden. Bei chronischer Vulvitis, schweren Verlaufsformen eines Lichen sclerosus sowie Genitalatrophie kann die fraktionierte CO₂-Lasertherapie der Vulva und/oder Vagina angeboten werden. Bei letzterer entstehen nadelstichtartige Mikrowunden der Epidermis. Diese führen zu einer Kontraktion und Neubildung von Kollagenfasern, Gefäßneubildung und zur Steigerung der Durchblutung und Stimulation von Wachstumsfaktoren. Diese

erhöhen die Elastizität der Haut [33, 34, 35]. Langzeitdaten gibt es hierzu derzeit noch keine.

Schlussfolgerung

Die hier präsentierte retrospektive Analyse unserer Dysplasie-Einheit bietet eine Basis, auf der neue Screeningstrategien ausgerollt werden können. Eine Verbesserung der bereits vorhandenen Strukturen ist allerdings unabdingbar, insbesondere da nach dem neuen G-BA-Beschluss mit einem deutlich erhöhten Patientenaufkommen gerechnet wird. Diskussionsbedarf besteht auch bezüglich des weiteren Vorgehens nach der Abklärungskolposkopie, das im derzeitigen G-BA-Abklärungsalgorithmus nicht thematisiert wird. Weiterhin unklar ist hier die Empfehlung bei (persistierenden) zytologischen Auffälligkeiten oder HPV-Persistenz.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

References/Literatur

- [1] OnkoZert GmbH. Suchportal der zertifizierten Zentren. oncoMAP. Zugriff am 01. November 2020 unter: <http://www.oncomap.de/index.php>
- [2] Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG CPC). Das Portal der: Dysplasiesprechstunden. Zugriff am 30. Oktober 2022 unter: <https://www.dysplasieportal.de/dysplasieeinheiten/>. Zugriff am 30. Oktober 2022 unter: <https://www.dysplasieportal.de/dysplasiesprechstunden/>
- [3] Beckmann MW, Quas J, Bischofberger A et al. Establishment of the Certification System "Gynaecological Dysplasia" in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 860–867. doi:10.1055/s-0034-1383042
- [4] Beckmann MW, Stübs FA, Koch MC et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) – Part 1 with Recommendations on Epidemiology, Screening, Diagnostics and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 139–180. doi:10.1055/a-1671-2158
- [5] Fehm T, Stübs FA, Koch MC et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) – Part 2 with Recommendations on Psycho-oncology, Rehabilitation, Follow-up, Recurrence, Palliative Therapy and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 181–205. doi:10.1055/a-1671-2446
- [6] Hoyer H, Mehlhorn G, Scheungraber C et al. Evaluation of Integrated HPV DNA as Individualized Biomarkers for the Detection of Recurrent CIN2/3 during Post-Treatment Surveillance. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 3309. doi:10.3390/cancers13133309
- [7] Jesinghaus M, Strehl J, Boxberg M et al. Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Pathol Clin Res* 2018; 4: 93–102. doi:10.1002/cjp2.95
- [8] Schulmeyer CE, Stübs F, Gass P et al. Correlation between referral cytology and in-house colposcopy-guided cytology for detecting early cervical neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 263–271. doi:10.1007/s00404-019-05389-1
- [9] Stuebs FA, Gass P, Dietl AK et al. Human papilloma virus genotype distribution in women with premalignant or malignant lesions of the uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304: 751–758. doi:10.1007/s00404-021-05986-z

- [10] Stuebs FA, Koch MC, Mehlhorn G et al. Accuracy of colposcopic findings in detecting vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 769–777. doi:10.1007/s00404-020-05441-5
- [11] Stuebs FA, Mehlhorn G, Gass P et al. Concordance rate of vulvoscopic findings in detecting early vulvar neoplasia. *Gynecol Oncol* 2020; 157: 463–468. doi:10.1016/j.ygyno.2020.02.026
- [12] Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 525–532. doi:10.1007/s00404-018-4953-8
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 38/2016. Eckpunkte für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs geändert. 2016. Zugriff am 02. Februar 2022 unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-641/38-2016-09-15_KFE-RL_Eckpunkte%20Zervix.pdf
- [14] Kühn W, Lélle RJ. Die klinische Bedeutung der neuen histologischen WHO-Nomenklatur (2014) der Präkanzerosen der Cervix uteri und Vagina. *gyn* 2015; 20: 48–54
- [15] AG-CPC. Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. 2017. Zugriff am 02. Februar 2022 unter: <http://www.ag-cpc.de/pages/muenchen-iii.php>
- [16] Kühn W, Gieseck F. Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. *gyn* 2015; 20: 25–47
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme oKFE-Richtlinie/oKFE-RL 2021. 01.07.2021. Zugriff am 01. Oktober 2022 unter: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2605/oKFE-RL-2021-07-01-iK-2022-01-01.pdf>
- [18] OnkoZert. Erhebungsbogen für Gynäkologische Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. 13.07.2020. Zugriff am 01. Oktober 2022 unter: https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/09/eb_gz-G1_190911.pdf
- [19] DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). ICD-10-GM Version 2020. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. 2020. Zugriff am 02. Februar 2022 unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>
- [20] DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2019 mit Aktualisierungen bis zum 3. Dezember 2018. 2019. Zugriff am 02. Februar 2022 unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2019/>
- [21] Hillemanns P, Friese K, Dannecker C et al. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 160–176. doi:10.1055/a-0828-7722
- [22] Hillemanns P, Friese K, Dannecker C et al. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 148–159. doi:10.1055/a-0818-5440
- [23] Schnürch HG, Ackermann S, Alt CD et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 1035–1049. doi:10.1055/s-0042-103728
- [24] Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1060–1078. doi:10.1055/a-0919-4959
- [25] Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Zervixkarzinomscreening 2020. 2020. Zugriff am 05. Februar 2022 unter: <https://www.ag-cpc.de/kolposkopiediplom-und-zertifizierung/zervixkarzinomscreening-2020/>
- [26] Thiel FC, Scharl A, Hildebrandt T et al. Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 495–509. doi:10.1007/s00404-012-2572-3
- [27] TOMBOLA Group. Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness study. *BMJ* 2009; 339: b2549. doi:10.1136/bmj.b2549
- [28] TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2548. doi:10.1136/bmj.b2548
- [29] Cotton SC, Sharp L, Little J et al. Trial of management of borderline and other low-grade abnormal smears (TOMBOLA): Trial design. *Contemp Clin Trials* 2006; 27: 449–471. doi:10.1016/j.cct.2006.04.001
- [30] Lee SS, Collins RJ, Pun TC et al. Conservative treatment of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60: 35–40. doi:10.1016/s0020-7292(97)00219-1
- [31] 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: 904–907
- [32] O'Connor M, O'Brien K, Waller J et al. Physical after-effects of colposcopy and related procedures, and their inter-relationship with psychological distress: a longitudinal survey. *BJOG* 2017; 124: 1402–1410. doi:10.1111/1471-0528.14671
- [33] Prignano F, Campolmi P, Bonan P et al. Fractional CO2 laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther* 2009; 22 (Suppl 1): S8–S15. doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01265.x
- [34] Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014; 17: 363–369. doi:10.3109/13697137.2014.899347
- [35] Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 2016; 57: 39–43. doi:10.1111/ajd.12305