

Gemeinsame Leitlinie der OEGGG, AGO, AGK und ÖGZ zur Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Qualität

Leitlinie erstellt von: O. Reich (1, 7), G. Braune (6), W. Eppel (2), T. Fiedler (6), A. Graf (7), L. Hefler (3, 8), E. Joura (2, 7), H. Kölbl (2, 6), C. Marth (4, 8), W. Pokieser (9), P. Regitnig (5, 9), A. Reinthaller (2, 8), K. Tamussino (1, 6), A. Widschwendter (4, 7), A. Zeimet (4, 8), P. Kohlberger (2, 6)(corresponding author)

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz (1)

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien (2)

Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Linz (3)

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck (4)

Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz (5)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) (6)

Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie (AGK) (7)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der OEGGG (AGO) (8)

Österreichische Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) (9)

1. Einleitung

Die vorliegende Leitlinie beschreibt die derzeit in Österreich empfohlene Abklärung von auffälligen zytologischen Befunden und positivem HPV-Test, die Therapie von squamösen (SIL, CIN) und glandulären (AIS) cervikalen intraepithelialen Neoplasien sowie die Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Qualität.

Zu auffälligen zytologischen Befunden kommt es sowohl bei einem primären zytologischen-, als auch bei einem primären HPV-basierten Zervixkarzinomscreening mit zytologischer Triage. Im Rahmen des derzeit bestehenden opportunistischen Zervixkarzinom-Vorsorgeprogramms soll Frauen ab dem 30. Lebensjahr zumindest alle 3 Jahre ein validierter HPV-Test empfohlen werden. Dies gilt für HPV-geimpfte und nicht HPV-geimpfte Frauen. Dabei soll eine routinemäßige Ko-Testung vermieden werden, alternierend können beide Verfahren eingesetzt werden (OEGGG Positionspapier HPV; S3 Leitlinie Prävention Zervixkarzinom; siehe auch 2.4.).

Diese Leitlinie 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. Frauen mit zytologischen Auffälligkeiten und mit persistierenden onkogenen HPV-Infektionen benötigen eine differentialdiagnostische Abklärung und eine kolposkopische Untersuchung. Hochgradige zytologische Läsionen sollten sofort abgeklärt werden, während für grenzwertige und niedriggradige Läsionen mehrere Optionen in Betracht kommen. Die einfache Wiederholung des zytologischen Abstrichs ohne Kolposkopie und ohne HPV-Status (>30a) wird nicht empfohlen und stellt in keinem Fall eine geeignete Maßnahme zur Abklärung dar. Lt. Österreichischem Impfplan ist die HPV-Impfung bei allen Frauen bis 45a empfohlen, bei HPV-geimpften Frauen ab 30a ist die primäre HPV-Testung zu bevorzugen (Joua E NEJM 2015). Aus forensischen Gründen wird geraten, ein Abweichen von der vorliegenden Leitlinie zu begründen und zu dokumentieren.

Die verwendete histologische Terminologie entspricht der aktuellen histologischen Klassifikation der WHO 2014 (Kurman RJ 2014), deutschsprachige Darstellung (Reich O 2015). Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte im Gespräch mit dem befundenden Pathologen möglichst HSIL (CIN 2) von HSIL (CIN3) unterschieden werden, um die Möglichkeit der Regression einer CIN 2 abzuwarten zu können und spätere geburtshilfliche Komplikationen nach Konisationen zu vermeiden (Tainio K BMJ 2018).

Die kolposkopische Terminologie entspricht der Nomenklatur der International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Rio de Janeiro 2011 (Bornstein J 2012), apporobierte deutschsprachige Version (Girardi F 2012, Quaas J 2013).

Die Ergebnisse der Zytologie werden entsprechend der Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) zur Nomenklatur und zervixzytologischen Befundwiedergabe (Regitnig P 2017) wiedergegeben.

2. Diagnose

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

2.1. Inspektion und 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, ev. Foto oder Video).

2.2. Konventionelle Zytologie

Abstrich von der Ekto- und Endocervix (Transformationszone) mit geeignetem Abnahmegesetz (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.

2.3. Gewinnung der Histologie

Gewebsentnahme durch:

- Knipsbiopsie mit Biopsiezange unter kolposkopischer Sicht am *punctum maximum* der Veränderung (ggf. können mehrere Biopsien entnommen werden (Wentzensen N 2015)).
- Endocervikale Curettage (bei Verdacht auf endocervikalen Prozess), davon ausgenommen sind schwangere Patientinnen.

2.4. HPV-Testung

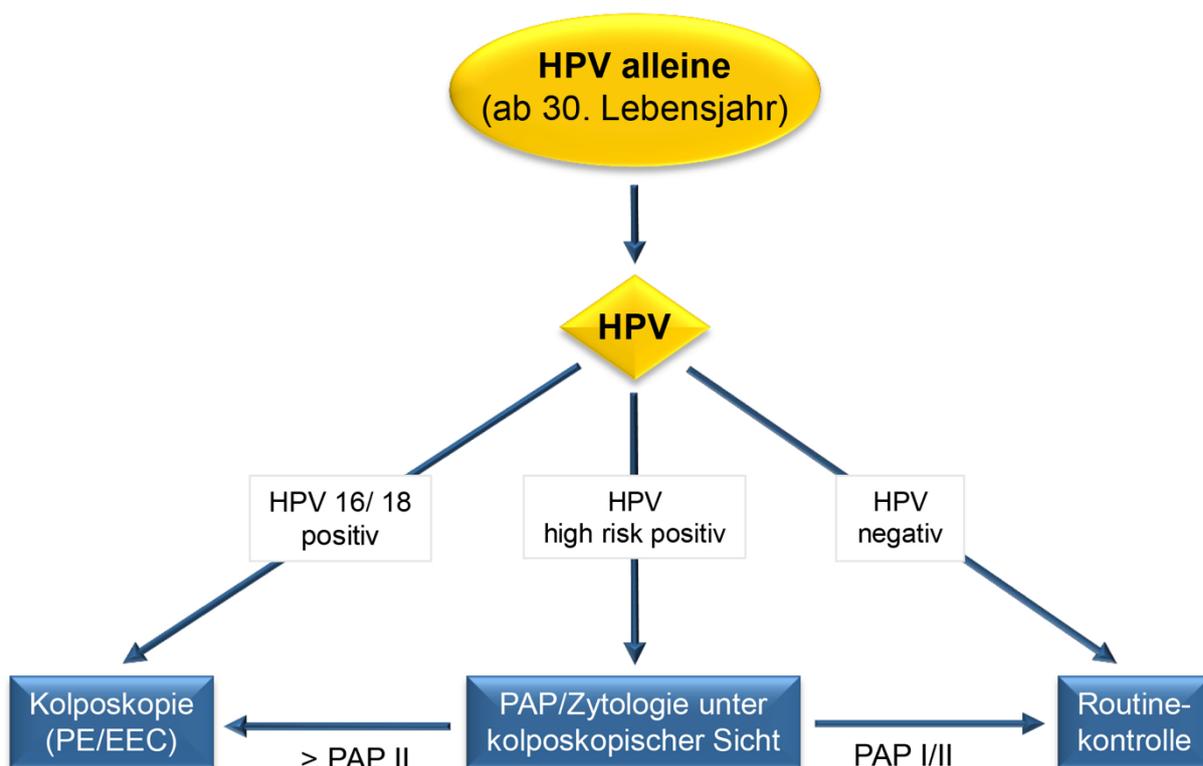
Eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren der Hochrisikogruppe (HPV-high risk) ist eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung des Cervixkarzinoms und seiner Vorstufen (Walboomers JM 1999, Bosch FX 2002). Ausgenommen sind nur wenige seltene Subtypen des Adenokarzinoms der Cervix (Holl K 2015). Zwischen initialer HPV-Infektion und invasivem Karzinom wird eine Latenz von mehreren Jahren angenommen. Daraus ergibt sich, dass ein negativer Test auf HPV-high-risk einen hohen negativen Vorhersagewert hat; das Vorliegen behandlungsbedürftiger cervikaler Dysplasien kann über einen längeren Zeitraum weitgehend ausgeschlossen werden. Eine subtypenspezifische HPV-Testung (HPV Typ 16 und Typ 18) liefert zusätzliche prädiktive und prognostische Informationen. Die Untersuchung nach HPV-Niedrigrisikostämmen (HPV low-risk) liefert keine relevante Information und soll nicht durchgeführt werden.

2.4.1. Methodik der HPV high-risk Diagnostik

Weltweit ist eine Vielzahl von Tests für den Nachweis von HPV high-risk verfügbar. Da HPV-Tests in Europa bisher keiner standardisierten Qualitätskontrolle unterliegen, sollten in der klinischen Routine ausschließlich Tests Anwendung finden, die den international akzeptierten Konsortialkriterien nach Meijer und Stoler entsprechen. (Meijer CJ 2009, Stoler MH 2007, Arbyn M 2015). Folgende Tests erfüllen derzeit diese Qualitätskriterien: Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test® (QIAGEN); Cobas HPV Test® (Roche); Cervista® HPV HR (Hologic); APTIMA HPV Assay® (Hologic) Papillocheck® (Greiner Bio One); Abbott RT High-risk HPV Test® (Abbott); BD Onclarity HPV Test® (BD) (S3 -Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms 2017).

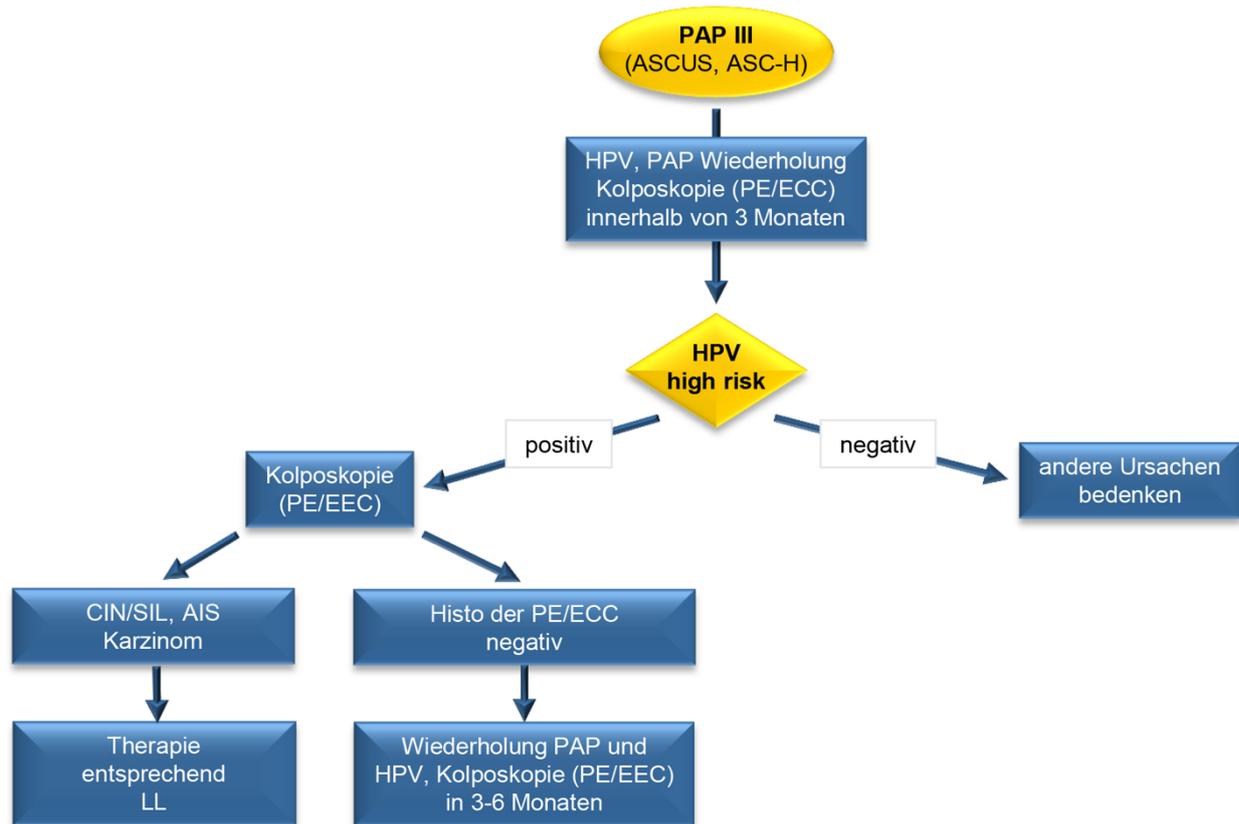
3. Management auffälliger zytologischer Befunde und positiver HPV-Test

3.1: Management bei positivem HPV-Test



Die kolposkopische und zytologische Kontrolle soll in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten durchgeführt werden (S3 Leitlinie Prävention Zervixkarzinom 2017).

3.2. Management von Patientinnen mit PAP III (ASCUS, ASC-H)

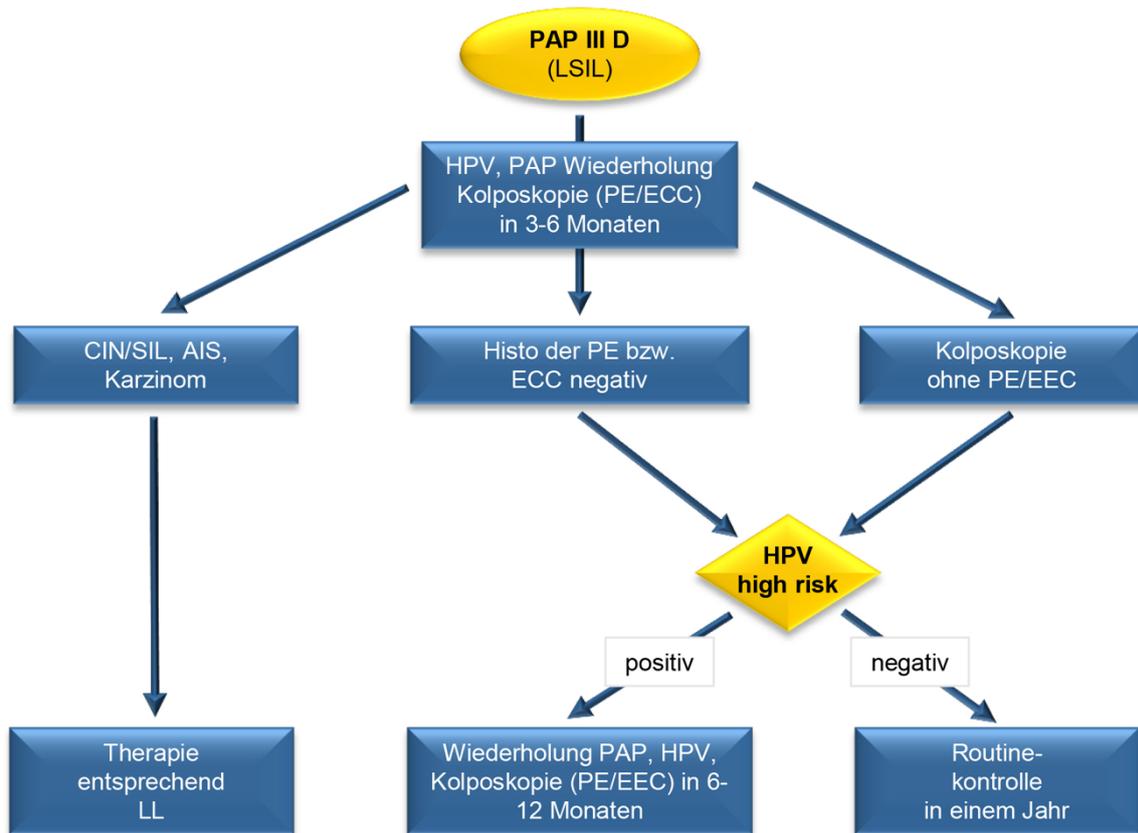


Für die Abklärung eines PAP III wird in Österreich primär der HPV-Test empfohlen. Patientinnen mit nachgewiesener HPV high-risk Infektion sollen umgehend mittels Kolposkopie und Histologie abgeklärt werden.

Patientinnen mit PAP III, bei denen keine HPV high-risk Infektion nachgewiesen wird, sollten hinsichtlich anderer Ursachen weiter abgeklärt werden.

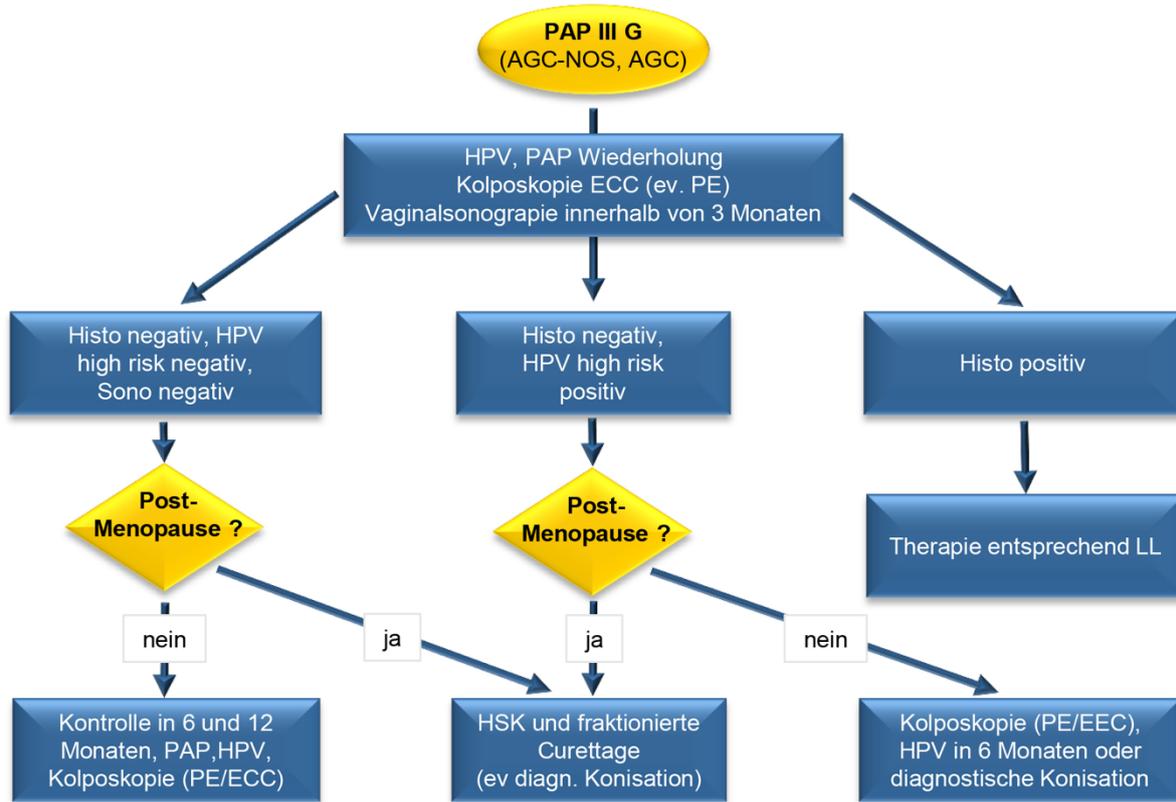
Bei Frauen mit Pap III und bestehender Entzündung und/oder Atrophie kann vor der Wiederholung der Zytologie und vor einer histologischen Abklärung eine Östrogenaufhellung und/oder Kolpitistherapie erfolgen.

3.3. Management von Patientinnen mit PAP IIID (LSIL)



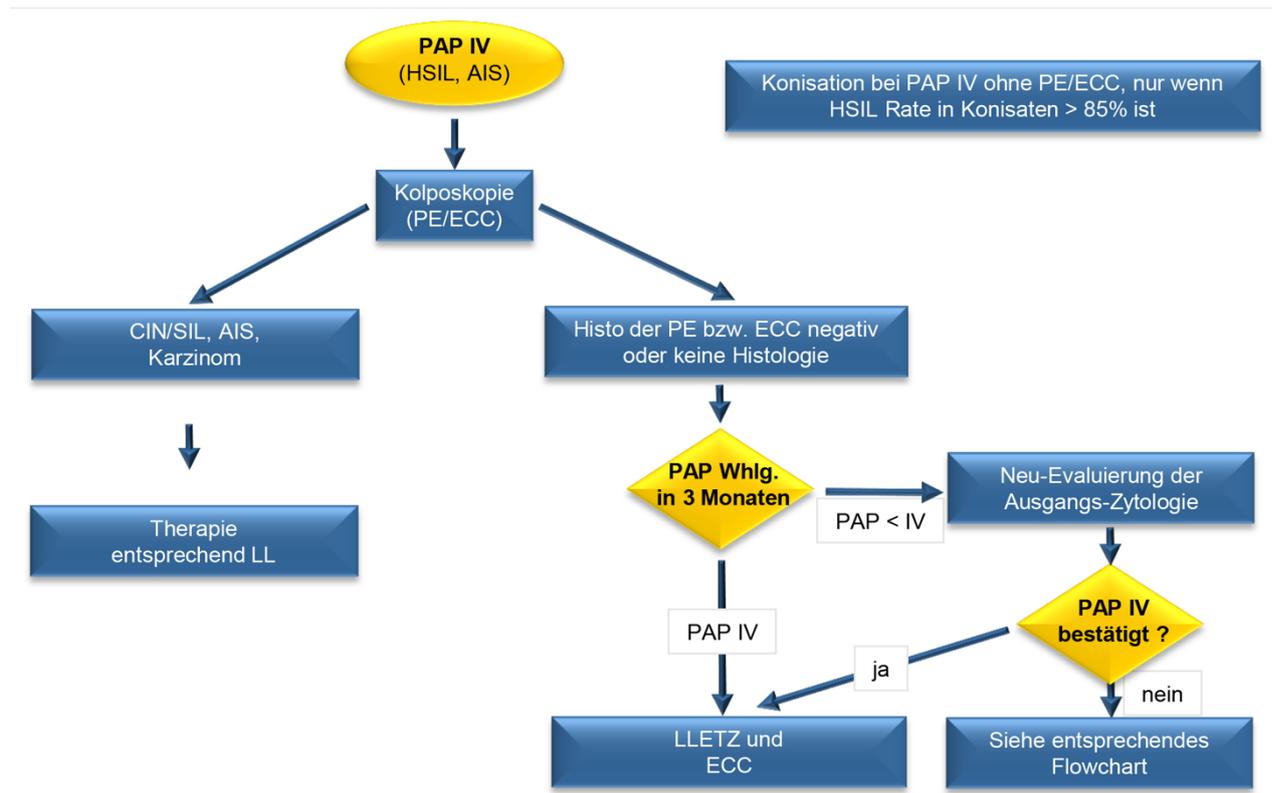
Der HPV high-risk Nachweis hat eine höhere Sensitivität für HSIL+ (CIN 3+) als die wiederholte Zytologie (S3 Leitlinie Prävention Zervixkarzinom 2017).

3.4. Management von Patientinnen mit PAP IIIIG (AGC-NOS, AGC)

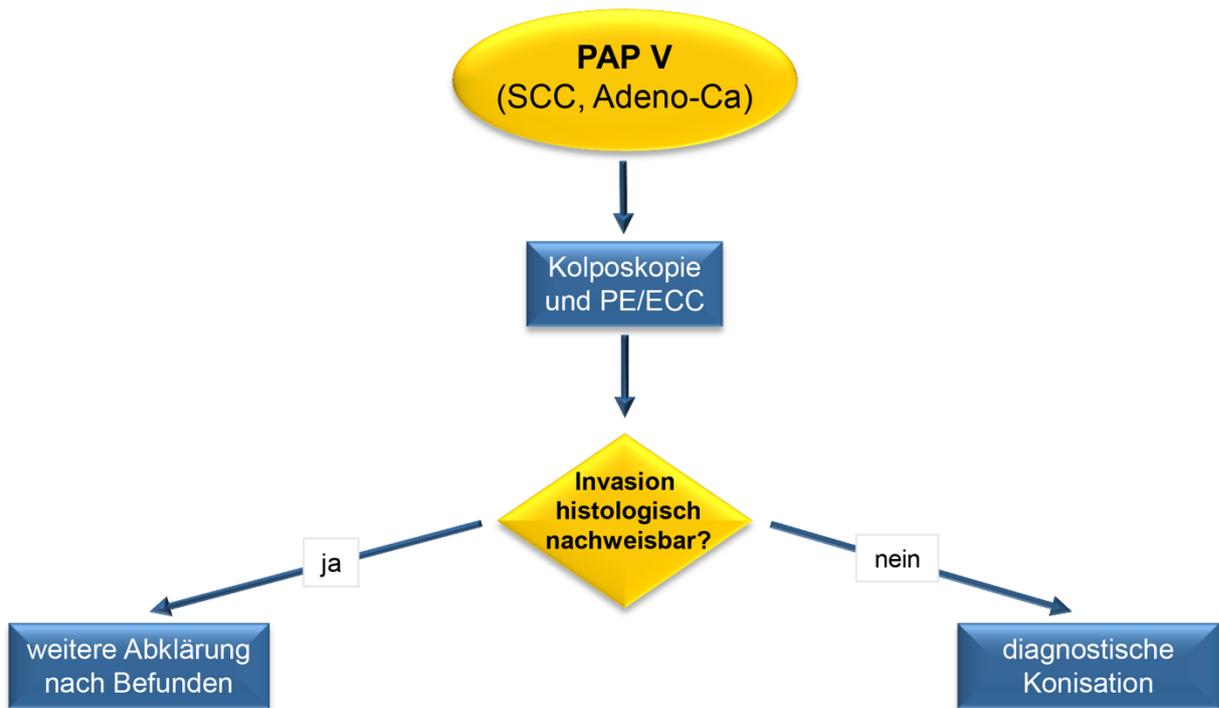


Bei PAP IIIIG und HPV high-risk Positivität soll bei negativer Histologie frühzeitig eine Indikation zur diagnostischen Konisation gestellt werden.

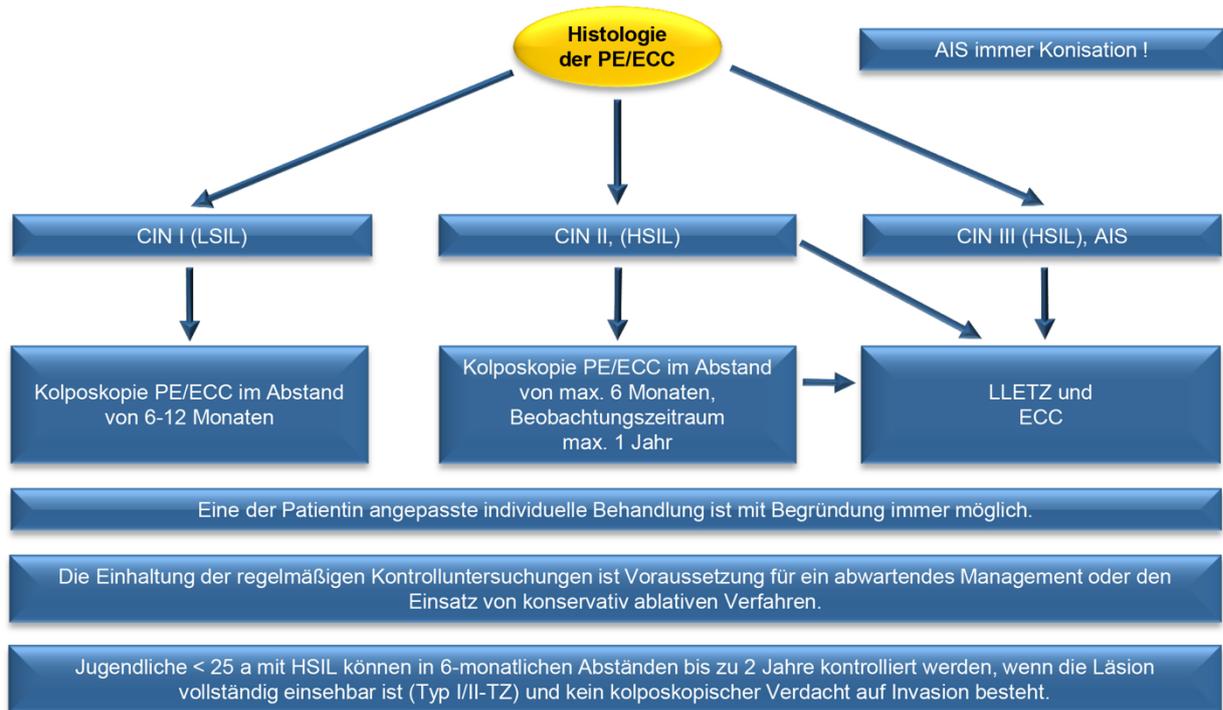
3.5. Management von Patientinnen mit PAP IV (HSIL, AIS)



3.6. Management von Patientinnen mit PAP V



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



Entsprechend international akzeptierter Qualitätsstandards soll vor jeder Konisation oder Oberflächendestruktion eine Kolposkopie durchgeführt werden (Moos EL 2013).

4.1. Resektion

Indikationen:

- persistierende CIN I (LSIL) über 2 Jahre
- persistierende HPV high-risk Infektionen über 2 Jahre mit Zusatzindikation (divergierende Befunde) (Kjaer SK 2010)
- HSIL (CIN 2,3)
- rezidivierende pathologische Zytologie ohne histologisches Korrelat
- Verdacht auf Frühinvasion
- Verdacht auf AIS

Anmerkung: Anders als im US-amerikanischen Kontext wird in Österreich wie auch in anderen Ländern Europas die CIN 2 nicht zu den sofort therapiebedürftigen HSILs gezählt (S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms 2017).

Technik:

- Konisation mittels Hochfrequenz-Schlinge (Schlingenkonisation, LEEP, Loop-excision, Loop cone-biopsy; LLETZ) wird empfohlen. Im reproduktiven Alter ist aufgrund geburtshilflicher Komplikationen (Kyrgiou M 2016) eine knappe Resektion im Gesunden anzustreben. Nach abgeschlossener Familienplanung kann die Radikalität der Exzision durch einen größeren Konus erweitert werden.

4.2. Oberflächendestruktion

mögliche Indikationen:

- LSIL (Condylome, CIN I)

Voraussetzungen:

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

Die Evidenz zur Oberflächendestruktion wird derzeit international unterschiedlich beurteilt.

4.3. Weiteres Vorgehen nach Konisation

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die Durchführung einer HPV-Impfung nach einer Konisation die Rezidivrate reduziert (Joura EA BMJ 2012, Kang WD 2013). Indikatoren für Therapieversager sind HPV-Persistenz, positive Resektionsränder, höheres Patientenalter, große Läsionen, kleine Exzidate und mangelnde Erfahrung des Operateurs (Arbyn M 2017).

Prospektive Observationsstudien haben gezeigt, dass der HPV high-risk Nachweis am sensitivsten residuelle oder rezidivierende Läsionen anzeigt (Arbyn M 2017). Der HPV-high-risk Test soll frühestens 6 Monate nach der Therapie durchgeführt werden.

- **HSIL (CIN 2, 3) im Gesunden entfernt:**

Gynäkologische Kontrollen (Kolposkopie, Zytologie) in Routineintervallen.

Der HPV high-risk Test soll 6 Monate nach der Therapie durchgeführt werden. Bei positivem Testergebnis und unauffälliger Zytologie, Histologie und Kolposkopie empfiehlt sich ein neuerlicher HPV high-risk Test in weiteren 6 Monaten. Frauen mit negativem HPV high-risk Test können in Routineintervallen weiter kontrolliert werden (S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms 2017, Gosvig CF 2015).

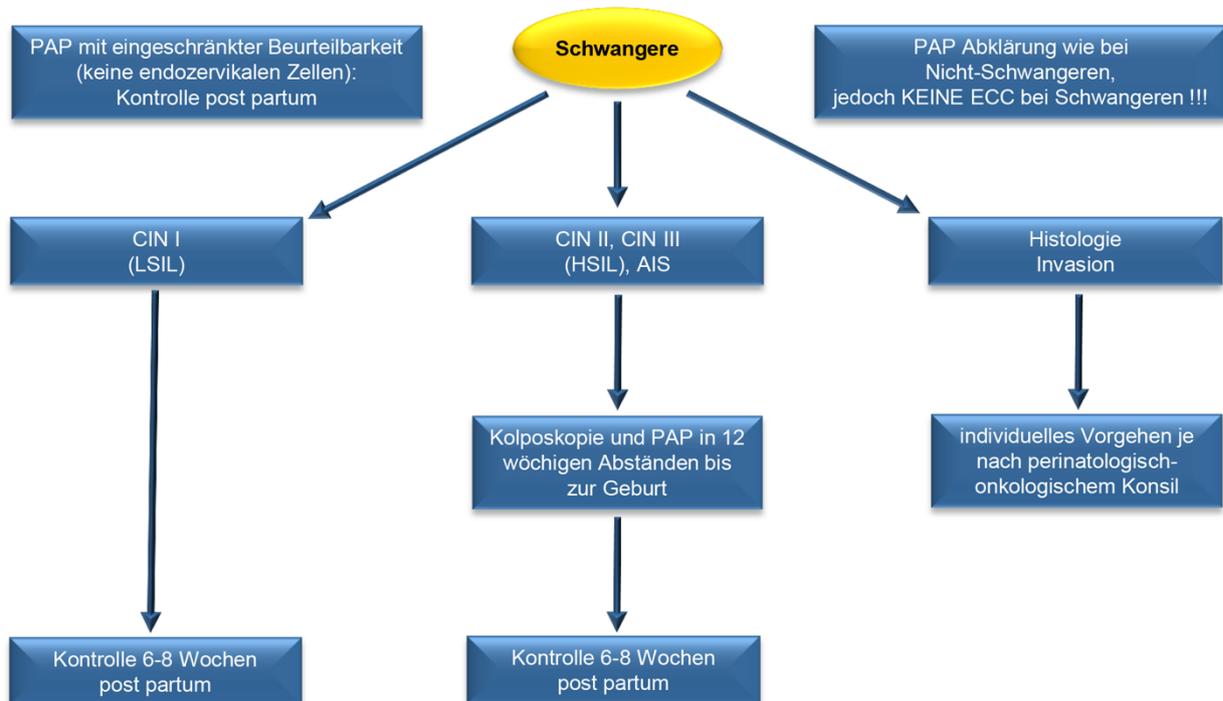
- **HSIL (CIN II, CIN III) nicht im Gesunden (*non in sano*) entfernt:**

Eine Resektion non in sano einer HSIL erfordert keine sofortige Rekonisation/Hysterektomie (Reich O 2002; S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms 2017). Es soll eine kolposkopische, zytologische und histologische Kontrolle in 3-6 Monaten durchgeführt werden, wobei der HPV-Test erst nach 6 Monaten indiziert ist. Nur bei Persistenz einer HSIL ist die Rekonisation/Hysterektomie anzustreben.

- **AIS nicht im Gesunden (*non in sano*) entfernt:**

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei non in sano Resektionen eines AIS in jedem Fall eine Nachresektion (oder wenn indiziert eine Hysterektomie) durchgeführt werden muss (S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms 2017).

5. CIN (SIL) 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 kolposkopischem Befund bei Verdacht auf Invasion 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.

6. Nomenklatur und zytologische Befundwiedergabe

Dieses Kapitel entspricht inhaltlich auszugsweise dem Qualitätsstandard / Empfehlungen zur gynäkologischen Zervixzytologie der ÖGZ, ÖGPath, 2. überarbeitete Version Juli 2017.

6.1. Begleitinformation auf dem zytologischen Antragformular

Eine vollständige Begleitinformation enthält:

- Patientinnendaten (Name, Geburtsname, Vorname, Geburtsdatum, Versicherungsnummer, Krankenkasse).
- Tag der Abnahme.
- Name des Einsenders (und des behandelnden Arztes, wenn nicht identisch).
- Präparatdaten (Präparatart, Entnahmeort, Entnahmeggerät).
- Klinische Fragestellung und wesentliche klinische Daten wie Informationen über Blutungsanamnese, Informationen über die hormonelle Situation (wie Hormonsubstitution, Ovulationshemmer, Schwangerschaft, Stillperiode, Menopause), kolposkopischer Befund (z.B.: Entzündung, Polyp), abnorme gynäkologische Blutungen, Intrauterinpeppar, vorangegangene gynäkologische oder andere relevante Operationen (z.B.: Konisation, Hysterektomie), relevante Therapie (Bestrahlungen, Chemotherapie, Zytostatika), HPV Status, pathologische zervixzytologische Vorbefunde

6.2. Beurteilung der Abstrichqualität

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

- A) Qualität: „Gut beurteilbar und repräsentativ“**
- B) Qualität „Eingeschränkt, aufgrund von...“:**
- C) Qualität: „Nicht beurteilbar“ (= Pap 0)**
 - 1. nicht bearbeitet wegen technischer und/oder administrativer Mängel**
 - 2. bearbeitet, aber nicht auswertbar wegen...**

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 der technischen Verarbeitung:
 - Entsprechende Zellzahl: konventionelle Abstriche sollten geschätzt 8.000 bis 12.000, Dünnschichtpräparate zumindest 5.000 gut erhaltene und gut sichtbare Plattenepithelzellen enthalten. (Anleitung und Testbilder zum Abschätzen der Zellzahl siehe *The Bethesda System 3.Auflage, Seiten 3 ff für Dünnschicht und Seiten 11 ff für konventionelle Abstriche oder <https://bethesda.soc.wisc.edu/>*). Den Zellgehalt anhand der bestrichenen Fläche des Objektträgers zu bestimmen ist nicht mehr adäquat.
 - Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen bei Patientinnen mit Portio. Minimum: zumindest 10 gut erhaltene endozervikale Zellen und/oder metaplastische Plattenepithelzellen (PEZ) einzeln oder in Verbänden.

Anmerkung:

Fehlende endozervikale Zellen und/oder metaplastische Plattenepithelzellen der Transformationszone (EZ/TZ) werden laut Bethesda nicht mehr als Repräsentativitätsmangel angesehen, die Bethesda Klassifikation empfiehlt allerdings auch weiterhin die Angabe des Fehlens der EZ/TZ.

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

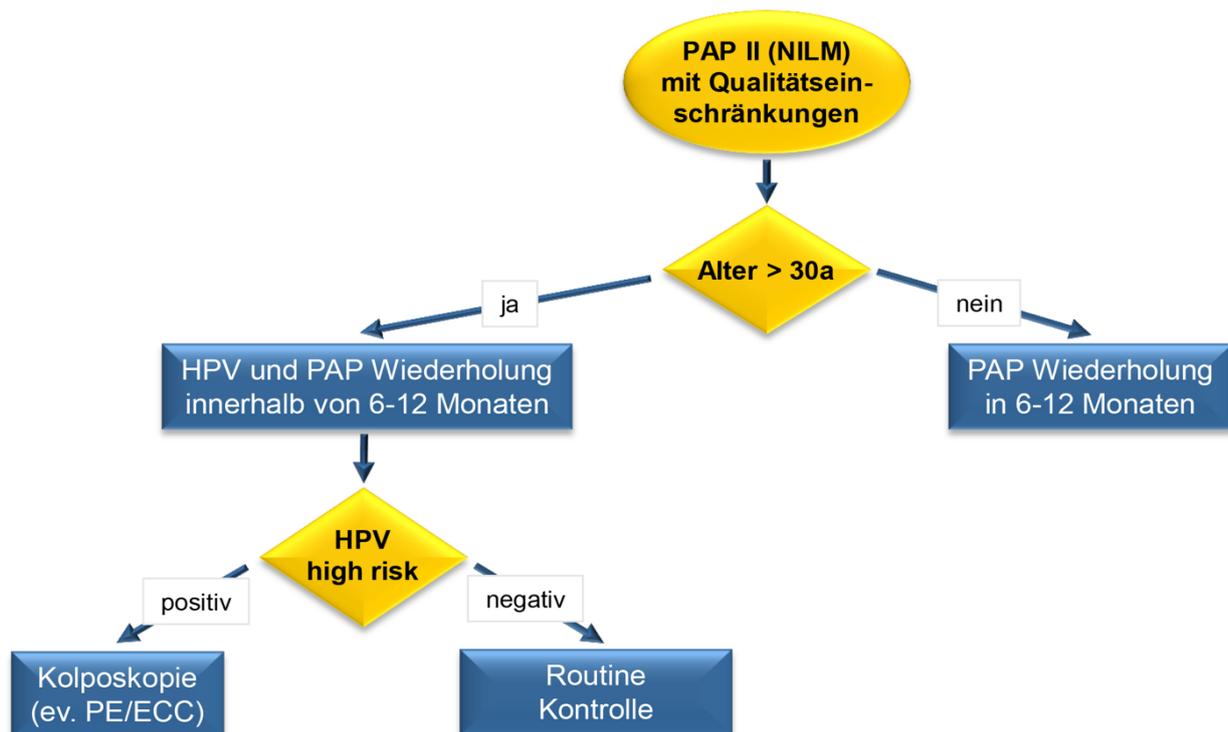
...Repräsentativitätsmangel

- Zellarmer Abstrich (konventionelle Abstriche geschätzt 5.000 bis 8.000 **gut erhaltene und gut sichtbare Plattenepithelzellen**, Dünnschichtpräparate geschätzt 2.000 bis 5.000). Die Zellzahl kann entsprechend der klinischen Ausgangssituation (Schwangerschaft, Hormontherapie, Alter etc.) variieren.

- Keine oder zu wenige Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen (unabhängig vom Lebensalter der Frau!) bei Patientinnen mit Portio. (Begründung siehe oben)

...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) (eines der folgenden Kriterien liegt vor)

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

Zerbrochenes oder nicht vorhandenes (nicht eingelangtes) Abstrichpräparat

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

- Nicht ausreichende plattenepitheliale Zellkomponente (weniger als geschätzte 5.000 PEZ in konventionellen Abstrichen oder weniger als 2.000 PEZ in Dünnschichtpräparaten)
- zu schlechte oder keine Fixierung; Lufttrocknungsartefakte
- Überdeckung von mehr als 75% der epithelialen Zellkomponente durch: Blut, Entzündung, dicke Zellschichten, Kontamination
- Ausgeprägte Zellschädigung durch Ausstreichartefakte (Quetschartefakte)

Anmerkung: Angaben zur Repräsentativität sind bei allen Fällen, insbesondere bei PAP I und II durchzuführen. PAP I verlangt einen gut beurteilbaren und repräsentativen Abstrich. Obwohl von untergeordneter Bedeutung sollte in Fällen mit PAP III oder höher ebenfalls eine Angabe zur Abstrichqualität, gegebenenfalls eingeschränkter Repräsentativität / Beurteilbarkeit erfolgen. Ein suspekter Befund (PAP III oder höher) wird auch bei eingeschränkter oder fehlender Repräsentativität erstellt, da diese Fälle unverzüglich weiter abgeklärt werden müssen.

6.3. Ergebnismomenklatur

Grundlage für die Erstellung eines zytologischen Befundes ist die Anwendung einer verbindlichen Nomenklatur und Klassifikation auf nationaler (Tab. 1) und internationaler Ebene. Das Ergebnis nach Bethesda soll im Befund inkludiert sein.

Tab. 1: Österreichische gynäkologische Zytologie Nomenklatur 2018 mit Bethesda Äquivalent

PAP-Gruppe	Textliche Befundwiedergabe Zervixzytologie	Äquivalent: Bethesda System 2015
0	<p>Nicht beurteilbar</p> <p>a) nicht bearbeitet wegen technischer und/oder administrativer Mängel... (Ursache angeben)</p> <p>b) bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen... (Ursache angeben – siehe Abstrichqualitätskriterien)</p>	<p>Unsatisfactory for evaluation</p> <p>a.) Rejected specimen (not processed) because... (specimen not labelled, slide broken, etc.)</p> <p>b.) Fully evaluated, unsatisfactory specimen: Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of... (obscuring blood, etc.)</p>
I	<p>Normales, altersentsprechendes Zellbild (inkl. Plattenepithelmetaplasie) in gut beurteilbaren und repräsentativen Abstrichen; vermehrte Entzündungszellen ohne Epithelalteration; Atrophie ohne Zytolyse in repräsentativen Abstrichen.</p>	<p>Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)</p>
II	<p>Entzündliche- (wenn möglich Organismus angeben: Pilze, Trichomonaden, HSV, bakterielle Mischflora, etc.); reaktiv/reparative oder degenerative Veränderungen; Hyper- und Parakeratose; tubare Metaplasie; schwangerschaftsassozierte Zellen; normale Endometriumzellen (nur bei klinischer Angabe postmenopausal oder Frau ≥ 45 Jahre); Bestrahlungsassozierte Zellveränderungen; atrophes Zellbild mit Zytolyse.</p> <p>Normales, altersentsprechendes Zellbild, allerdings mit eingeschränkter Abstrichqualität.</p>	<p>Negative for intraepithelial lesion or malignancy / other (NILM)</p>
III	<p>Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (SIL oder invasives Karzinom nicht auszuschließen).</p> <p>Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität; atypische unreife Metaplasie, HSIL oder invasives Karzinom nicht auszuschließen.</p>	<p>Atypical squamous cells – undetermined significance (ASC-US)</p> <p>Atypical squamous cells – cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC – H)</p>
IIID	<p>HPV-assoziierte Zellveränderungen (Koilozyten, Dyskeratozyten)</p> <p>Zellen einer niedriggradigen squamösen intraepithelialen Läsion / Neoplasie (LSIL). Optional: Entspricht vormals einer CIN 1 oder geringgradigen Dysplasie.</p>	<p>Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)</p>
IIIG	<p>Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial oder nicht näher zuordenbar) eher proliferativ, reaktiv.</p> <p>Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial) mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen.</p>	<p>Atypical endocervical or endometrial or glandular cells (NOS or specify in comment) (AGC)</p> <p>Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic (AGC)</p>
IV	<p>Zellen einer hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsion / Neoplasie (HSIL). Optional: Entspricht vormals einer CIN 2/3 oder mäßiggradigen - hochgradigen Dysplasie</p> <p>Zellen eines endozervikalen Adenocarcinoma in situ (AIS).</p>	<p>High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)</p> <p>Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)</p>
V	<p>Zellen eines (vermutlich) invasiven Plattenepithelkarzinoms.</p> <p>Zellen eines Adenokarzinoms (wenn möglich spezifizieren: endozervikal oder endometrial oder extrauterin).</p> <p>Zellen anderer maligner Tumoren (wenn möglich Tumorzelltyp gemäß aktueller WHO Klassifikation angeben).</p>	<p>Squamous cell carcinoma;</p> <p>Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS);</p> <p>Other malignant neoplasms. (specify)</p>

Literatur

- Arbyn M., Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(9):817-26
- Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 7:S1470-2045(17)30700-3
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. European Commission 2008; 2nd ed.
- Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166-172
- 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
- Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137:2927-2933
- Holl K, Nowakowski AM, Powell N, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer* 2015; 137:2858-2868
- Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344:1401
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015; 372(8):711-723
- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013; 130:264-268
- Kjaer SK, Frederiksen K, Munk Ch, Iftner Th. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia Grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1478-1488
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC press, Lyon, 2014
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:3633

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124:516-520

Moss EL, Arbyn M, Dollery E, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:255-258

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; 121:829-846

Nayar R, Wilbur BC. *The Bethesda System: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Springer 2015; 3rd ed.

OEGGG Positionspapier HPV: <https://www.oeggg.at/leitlinien-stellungnahmen/gynaekologie-1/>

Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, et al. Explanation and use of the Colposcopy Terminology of the IFCCP (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtsh Frauenheilk* 2013; 73:904-907

Regitnig P. Die neue Nomenklatur der ÖGZ und ÖGPath/IAP Austria mit Erläuterungen. *Speculum Pathologie* 01|2017

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; 99:193-196

Reich O, Regauer S, Marth C, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75:1018-1020

S3 -Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms; Langversion 1.0 – Dezember 2017; AWMF-Registernummer 015/027OL

Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(3):335-357

Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360:499

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19

Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol* 2015; 33:83-89

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren:

Reich O.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – Hologic, Roche, Sanofi Pasteur; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): ja - MSD; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Braune G.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Eppel W.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Fiedler T.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: ja – MSD, Roche; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Graf A.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Hefler L.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: ja – PharmaMar, Roche, Tesaro, AstraZeneca; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – PharmaMar, ROCHE, Tesaro; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): ja – PharmaMar, ROCHE, Tesaro, AstraZeneca, Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Joura E.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: ja – MSD, Roche; Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – MSD, Roche; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Kölbl H.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Marth C.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: ja – Roche, Novartis, Amgen, MSD, AstraZeneca, Pfizer, PharmaMar, Cerulean, Vertex, Tesaro; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – Roche, Novartis, Amgen, MSD, AstraZeneca, PharmaMar, Tesaro; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): ja – EU, FWF, AstraZeneca, Roche; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein

Pokieser W.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): ja – aus Drittmittelkonto Institut für Pathologie; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Regitnig P.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – Roche, AstraZeneca; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Reinhaller A.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – Amgen, AstraZeneca, Novartis, Roche, Roche Diagnostics, Tesaro; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): ja – AstraZeneca, Roche; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Tamussino K.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Widschwendter A.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Zeimet A.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: ja – Roche, Amgen AstraZeneca, PharmaMar, Tesaro; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: ja – Roche, Amgen AstraZeneca, PharmaMar, Tesaro; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein
Kohlberger P.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: nein; Honorare Vorträge- und Schulungstätigkeiten: nein; Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel): nein; Eigentümerinteressen: nein; Besitz von Geschäftsanteilen: nein