

# Follow-up nach Therapie einer CIN, einer VIN und einer VAIN\*

## Vorgehen in der Praxis

Die Inzidenz schwerer Dysplasien und invasiver Karzinome der Zervix, Vagina und Vulva ist nach Therapie einer CIN, VIN und VAIN über einen Zeitraum von mindestens einer Dekade deutlich erhöht. Folglich ist ein sorgfältig geplantes, möglichst risikoadaptiertes Follow-up nach abgeschlossener Therapie von ausserordentlicher Bedeutung.

ASTRID BAEGE, GIAN-PIERO GHISU, DANIEL FINK

In diesem Artikel werden sowohl sinnvolle Screeningintervalle als auch der Einsatz von HPV-Tests neben zytologische und gegebenenfalls histologische Kontrollen im Follow-up diskutiert. Es wird zudem erläutert, in welchen Situationen die Durchführung der HPV-Impfung im Rahmen der Nachsorge in Betracht gezogen werden sollte.

### Posttherapeutisches Rezidivrisiko

Prinzipiell muss bei der Festlegung der Screeningintervalle zunächst das Rezidivrisiko der Patientin individuell evaluiert werden. Dabei sind der Schweregrad der Dysplasie, die Dysplasiefreiheit der chirurgischen Resektatränänder, respektive die Breite des dysplasiefreien Resektatrandes (bei VIN), der endozervikale Mitbefall (bei CIN), die Grösse der Läsion, die Multifokalität (insbesondere bei VIN und VAIN) und das Alter der Patientin zu berücksichtigen. Während eine suffiziente Datenmenge zum Abschätzen des Rezidivrisikos nach Therapie einer CIN II bis III zur Verfügung steht, sind die Auswertungen zum Rezidivrisiko nach VIN und VAIN limitiert.

Tatsache ist, dass das Risiko, an einem invasiven Genitalkarzinom zu erkranken, mindestens 10, möglicherweise bis zu 20 Jahre nach erfolgter Therapie erhöht ist (1). In einer 15 Studien einschliessenden Metaanalyse variierte das Rezidivrisiko nach therapierter hochgradiger CIN zwischen 4 und 18% (2). Dabei tragen insbesondere Frauen nach dem 50. Lebensjahr ein erhöhtes Risiko (3). Das korreliert mit der Tatsache, dass HPV-Infektionen mit zunehmendem Alter gehäuft persistieren (4).

In Langzeituntersuchungen nach erfolgter Therapie einer CIN II bis III wurde ein 5- respektive 10-Jahres-

Risiko für die Diagnose einer erneuten CIN II von 16,5 respektive 18,3% dokumentiert, für die Diagnose einer CIN III lag das Risiko im gleichen Zeitraum bei 8,6 respektive 9,2% (5). Daten zum Rezidivrisiko nach Therapie einer VIN und einer VAIN sind limitiert; insgesamt erscheint dieses jedoch höher als nach therapierter CIN, dokumentiert sind trotz dysplasiefreier Resektatränänder 5-Jahres-Rezidivraten von bis zu 50% (6).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines effektiven posttherapeutischen Follow-ups, um residuale respektive rezidivierende Dysplasien frühzeitig zu erkennen.

### Empfehlungen zum Follow-up mit Kolposkopie und Zytologie

Aktuelle nationale und internationale Richtlinien zum Follow-up mittels zytologischer Untersuchungen nach chirurgischer Therapie einer CIN, einer VIN und einer VAIN variieren erheblich. So sind beispielsweise nach Therapie einer hochgradigen CIN, nach zwei unauffälligen zytologischen Abstrichkontrollen, 5-Jahres-Intervalle für Routineuntersuchungen in Holland, jährliche Kontrollen für weitere 9 Jahre in England und, unabhängig vom Alter der betroffenen Frau, 3-Jahres-Intervalle für Kontrollen über insgesamt 20 Jahre in den USA vorgesehen.

Klare Richtlinien für Follow-up-Intervalle nach Therapie einer VIN und einer VAIN liegen aufgrund der limitierten Datenlage weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene vor. Grundsätzlich sollten auch hier die Nachsorgeuntersuchungen risikoadaptiert in Anlehnung an die Guidelines zum Follow-up nach CIN erfolgen, wobei der sorgfältigen kolposkopischen Beurteilung eine besondere Bedeutung zukommt. Bei Vorliegen eines auffälligen Kolposkopiebefundes, insbesondere im Bereich der Vulva, sollte – nicht zuletzt unter Berücksichtigung des hohen Re-

\* CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie  
VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie  
VAIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie

Tabelle:

**Rezidivrisiko für ≥ CIN II/III gemäss Screening-Algorithmus**

Follow-up nach 6 Monaten	5-Jahres-Risiko ≥ CIN II	10-Jahres-Risiko ≥ CIN III
alle Patientinnen	16,5%	9,2%
Hochrisiko-HPV neg.	4,4%	2,1%
Hochrisiko-HPV pos.	56,9%	29,0%
normale Zytologie	5,8%	2,8%
≥ ASCUS-Zytologie	46,2%	13,0%
Neg. Kotest (Zytologie und HPV)	3,0%	1,4%
Kotest mit mindestens 1 pos. Resultat	41,0%	

  

Follow-up nach 6 (12) und 24 Monaten	5-Jahres-Risiko ≥ CIN II	10-Jahres-Risiko ≥ CIN II
3 x neg. Zytologie	2,9%	5,2%
3 x Zytologie mit mind. 1 x ≥ ASCUS	18,2%	21,9%
2 x neg. Kotest (Zytologie und HPV)	1,0%	3,6%

(adaptiert nach [5]).

zidivrisikos – zeitnah eine Biopsie des auffälligen Areals unter Lokalanästhesie erfolgen.

Gemäss Expertenbrief der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird nach Konisation folgendes Follow-up empfohlen (7):

- Konisation mit Diagnose einer CIN II bis III: Kolposkopie mit Zytologie nach 6 und 12 Monaten, bei normalen Befunden gefolgt von jährlichen Abstrichkontrollen für insgesamt 20 Jahre.
- Konisation mit Diagnose einer CIN I: Kolposkopie mit Zytologie nach 6 Monaten, bei positiven Resektaträndern kombiniert mit einer HPV-Typisierung, bei normalen Ergebnissen kann in dieser Konstellation zum gesetzlich vorgeschriebenen Screeningintervall von 3 Jahren zurückgekehrt werden.

In bis zu 25% erfolgt die Konisation nicht oder nur fraglich im Gesunden, in über 80% der Fälle ist trotz positiver Resektatränder bei unmittelbar folgender Rekonisation keine Dysplasie mehr nachweisbar. Daher ist eine sofortige Rekonisation zwar möglich, jedoch meist nicht nötig. Insbesondere bei Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung sollte die Indikation zur Konisation wohl überlegt gestellt werden. Der betreuende Arzt sollte sich jedoch bei der Planung des Follow-ups vergegenwärtigen, dass das Risiko für residuale Dysplasien oder Rezidive bei 20 bis 25%, bei Befall des endozervikalen Resektatrandes sogar bei bis zu 30% liegt. Häufig wird in diesen Fällen eine erste Kontrolle mit Kolposkopie und Abstrichentnahme nach 4 Monaten empfohlen, bei Befall des endozervikalen Resektatrandes gegebenenfalls mit ambulanter Kürettage der Endozervix (8). Bestätigt sich in dieser Untersuchung eine höhergradige Dysplasie, sollte die Rekonisation erfolgen.

Nach drei konsekutiven normalen PAP-Abstrichen wurde in Langzeitstudien ein 5- beziehungsweise 10-

Jahres-Risiko für das Vorliegen einer CIN II von 2,9 beziehungsweise 5,2%, für eine CIN III von jeweils 0,7% dokumentiert (Tabelle) (5). Somit erscheinen die schweizerischen Empfehlungen durchaus sinnvoll. Nicht unbeachtet darf jedoch bleiben, dass jährliche kolposkopische und zytologische Kontrollen über einen Zeitraum von insgesamt 20 Jahren einen erheblichen Kostenaufwand für das Gesundheitssystem und eine nicht zu unterschätzende psychologische Belastung für die betroffene Patientin zur Folge haben. Das Hinzuziehen zusätzlicher Indikatoren, welche ein risikoadaptiertes und in letzter Konsequenz verkürztes Follow-up ermöglichen, ist daher anzustreben.

**Die Bedeutung des HPV-Tests im Follow-up**

Nahezu 100% aller Zervixkarzinome, 90% aller CIN III, 64 bis 91% aller Vaginalkarzinome, 82 bis 100% aller VAIN III und 40 bis 50% aller Vulvakarzinome sind HPV-DNA-positiv und Folge einer persistierenden Virusinfektion (9). Insbesondere für die Pathogenese des Zervixkarzinoms demonstriert die aktuelle Datenlage ohne jeden Zweifel den kausalen Zusammenhang zwischen einer Hochrisiko-HPV-Infektion und der Entstehung eines invasiven Karzinoms.

Während Daten zum Einsatz von HPV-Tests zur Früherkennung vaginaler und vulvärer Dysplasien nur in sehr limitiertem Ausmass zur Verfügung stehen, liegen seit einigen Jahren ausreichend Ergebnisse zur sinnvollen Verwendung dieser Tests in der Sekundärprävention des Zervixkarzinoms vor. Evaluiert und nachgewiesen wurde nicht nur die höhere Sensitivität eines HPV-Tests im regulären Screening-Algorithmus, sondern auch beim Stratifizieren des Risikos für residuale oder rezidivierende Dysplasien nach chirurgischer Sanierung einer CIN. Es konnte gezeigt werden, dass ein HPV-Test früher und mit höherer Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität mit einem zytologischen Abstrich oder der histologischen Beurteilung der Resektatränder residuale Dysplasien erkennt (9). Die besondere Bedeutung eines negativen HPV-Tests nach Therapie einer CIN liegt in seinem hohen negativen Vorhersagewert (10). In einer Langzeitstudie wurde dokumentiert, dass das 10-Jahres-Rezidivrisiko für CIN III nach einem negativen Hochrisiko-HPV-Test bei 2,1% liegt, nach einem negativen zytologischen Abstrich bei 2,8% und nach einem negativen kombinierten Test (Zytologie und HPV) bei 1,4%. Zwei negative kombinierte Testergebnisse im Abstand von 6 und 12 Monaten ergaben ein 5- beziehungsweise 10-Jahres-Risiko für CIN II von 1 beziehungsweise 3,6%, und für CIN III von jeweils 0% (Tabelle). Dieses Risiko ist vergleichbar mit demjenigen der Durchschnittsbevölkerung. Hingegen geht ein positiver Hochrisiko-HPV-Test 6 Monate nach Konisation mit einem 29%-igen Risiko einher, innerhalb

von 10 Jahren an einer CIN III oder einem Karzinom zu erkranken, während ein auffälliger zytologischer Abstrich ( $\geq$  ASCUS) mit einem 13%-igen Risiko assoziiert ist (5). Studiendaten dokumentieren ein 3-Jahres-Rezidivrisiko nach Therapie einer VIN bei Vorliegen eines positiven HPV-Tests von 23%, ein negativer HPV-Test reduziert dieses Risiko auf 7% (11).

Die Kombination des zytologischen Abstriches mit einem Hochrisiko-HPV-Test, insbesondere im Follow-up einer CIN, hat unseres Erachtens somit zwei Vorteile:

- Dem betreuenden Arzt wird umgehend das Risiko für residuale Dysplasien vergegenwärtigt, und gegebenenfalls können geeignete Massnahmen eingeleitet werden.
- Nach zwei negativen Testergebnissen kann ein frühzeitiges Einschleusen in die regulären Screeningintervalle der Normalbevölkerung in Betracht gezogen werden.

Basierend auf den aktuellen Studienresultaten wurden 2010 die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für das Follow-up nach Therapie einer CIN II bis III angepasst. Empfohlen wird nach 6 und 12 Monaten jeweils ein Hochrisiko-HPV-Test, kombiniert mit einer zytologischen Abstrichkontrolle. Alternativ können drei Abstriche, jeweils mit Kolposkopie, erfolgen. Ergeben all diese Untersuchungen negative Resultate, sollten weitere Kontrollen in normalen Routineintervallen durchgeführt werden.

### Die Rolle der HPV-Impfung

Die HPV-Impfung ist rein prophylaktisch und bietet daher Frauen, die noch nicht mit den entsprechenden Virustypen in Kontakt gekommen sind, das heisst vor Aufnahme sexueller Aktivitäten, den effektivsten Schutz vor einer Infektion und den daraus resultierenden möglichen Folgen.

Nach erfolgter operativer Therapie einer HPV-assoziierten Dysplasie tragen betroffene Frauen ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten einer behandlungsbedürftigen Läsion. Im Rahmen der Operationsplanung oder der Nachsorge konfrontieren insbesondere jüngere Frauen den betreuenden Arzt nicht selten mit der Frage, ob die HPV-Impfung sinnvoll erscheint und vor weiteren Infektionen respektive HPV-assoziierten Erkrankungen Schutz bietet.

Die Therapie einer CIN, einer VIN oder einer VAIN führt meist zu einer Elimination von HPV und stellt somit ein kausales Sanierungsverfahren dar. Etwa ein Drittel aller Patientinnen weist jedoch einen zu niedrig erworbenen Antikörpertiter auf, welcher nicht vor einer Re- oder Neuinfektion schützt. Im Rahmen der FUTURE-I- und -II-Impfstudien wurde dokumentiert, dass geimpfte Frauen, bei denen bereits vor der Impfung eine HPV-Infektion vorlag, im Vergleich zu nicht geimpften Kontrollpersonen ein signifikant reduzier-

tes Rezidivrisiko für eine CIN, eine VIN oder eine VAIN nach durchgeführter Therapie aufwiesen. Konkret wurde das Risiko unabhängig vom HPV-Typ für eine  $\geq$  CIN II um 40%, für eine  $\geq$  VIN/VAIN II um 24% reduziert; für HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte Dysplasien reduzierte sich das Rezidivrisiko für  $\geq$  CIN II um 58%, für  $\geq$  VIN/VAIN II um 63% (12).

Unseres Erachtens sollte daher insbesondere mit Frauen, die noch nicht in einer festen Partnerschaft leben oder bei denen eine nicht abgeschlossener Familienplanung vorliegt, die Möglichkeit der HPV-Impfung individuell diskutiert und gegebenenfalls umgesetzt werden. Zu beachten ist jedoch, dass Frauen nach dem 26. Lebensjahr nicht im Rahmen kantonaler Impfprogramme geimpft werden und daher Kosten entstehen können, welche nicht von den Krankenversicherungen übernommen werden. ■



*Dr. med. Astrid Baege  
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
8091 Zürich  
E-Mail: astrid.baege@usz.ch*

*Koautoren:  
Dr. med. Gian-Piero Ghisu  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
8091 Zürich*

*Prof. Dr. med. Daniel Fink  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
8091 Zürich*

*Interessenkonflikte: keine.*

## Merkmale

- **Das Follow-up nach Therapie** einer CIN, einer VIN und einer VAIN sollte gemäss standardisierten Richtlinien erfolgen.
- **Das Rezidivrisiko nach einer CIN, einer VIN und einer VAIN** ist abhängig von Schweregrad und Ausdehnung der Dysplasie, Befall chirurgischer Resektatränder, Multifokalität, Alter der Patientin und persistierendem Nachweis einer HPV-Infektion.
- **Für das risikoadaptierte Follow-up** stehen kolposkopische, zytologische und gegebenenfalls biopsische/histologische Untersuchungsmethoden in Kombination mit dem sinnvollen Einsatz von HPV-Tests zur Verfügung.
- **Bei negativen Resektaträndern** sollten Follow-up Untersuchungen im Regelfall 6 und 12 Monate nach Therapie einer CIN, einer VIN und einer VAIN erfolgen; über weitere Nachsorgeuntersuchungen ausserhalb des Routinescreenings sollte je nach Resultat und Risikoprofil entschieden werden.

### Quellen:

1. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T: Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 118(8): 2048–55.
  2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al.: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88–99.
  3. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H et al.: Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001; 108(10): 1025–30.
  4. Castle PE, Schiffman M, Herrero R et al.: A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191(11): 1808–16.
  5. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J et al.: Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 441–50.
  6. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW: Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6): 1319–26.
  7. Gerber S, Heinzl S, Canonica V et al.: Update des Screenings für Gebärmutterhalskrebs und Follow up mittels Kolposkopie. *Expertenbrief der SGGG* 8.6.2012: 1–2.
  8. Schlatter Gentinetta C: Auffälliger Zervikalabstrich: Wie weiter? *Primary Care* 2001; 11(21): 369–72.
  9. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al.: Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 7: H1–31
  10. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst ThJ et al.: HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59(7): 543–53.
  11. Frega A, Sopracordevole F, Scirpa P et al.: The re-infection rate of high-risk HPV and the recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) usual type after surgical treatment. *Med Sci Monit* 2011; 17(9): CR532–5.
  12. 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:e1401.
-