

Zervixdysplasie und HPV-Impfung

Neben dem Screening auf krankhafte Prozesse an den Eierstöcken (durch transvaginalen Ultraschall), am Scheideneingang sowie in der Scheide und der Brustastuntersuchung stellt der Krebsabstrich vom Muttermund einen wesentlichen Teil der Routineuntersuchung dar.

Zusammenfassung:

Die Zervix uteri ist einerseits ein Ziel von vielen potentiell gefährlichen Infektionskeimen des oberen Genitaltraktes als auch der Angriffspunkt von Karzinogenen, die für das Zervixkarzinom verantwortlich sind. Vor allem konnte die HPV-Infektion (HPV, engl., **h**uman **p**apilloma **v**irus) als häufigster Schrittmacher der Onkogenese von Zervixdysplasie (intraepitheliale plattenepitheliale oder drüsige Präkanzerose) und Karzinom nachgewiesen werden.

Weltweit sind noch immer 5% der Krebstodesfälle von Frauen auf das Zervixkarzinom zurückzuführen. Durch die Einführung von Screeningprogrammen, wie der Krebsabstrich nach Papanicolaou und der Kolposkopie mit Biopsien, hat sich das Zervixkarzinom in Industriestaaten zurückdrängen lassen. Besondere Hoffnung bezüglich eines vollkommenen Verdrängens des Zervixkarzinoms wird zur Zeit auf die prophylaktische Impfung gegen HPV gelegt.

Die gynäkologische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung ist traditionellerweise seit langer Zeit unter anderem auf große, onkochirurgische Eingriffe spezialisiert. Seit nunmehr zwei Jahren hat sich auch die Technik der pelviskopischen Lymphadenektomie etabliert und, um eine umfassende Therapie zu gewährleisten, werden Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, nach Operation, chemotherapiert. Eine fachlich ineinandergreifende Zusammenarbeit mit niedergelassenen, zuweisenden Ärzten ist Voraussetzung und insbesondere ermöglicht die kolposkopische Spezialambulanz diese Erfordernis.

Die Therapie von kleinen und mittelgradigen Zervixdysplasien, die ausschliesslich ektozervikal in einsehbarer Transformationszone (Umwandlungszone, s.u.) liegen, kann eventuell durch ablativ Methoden durchgeführt werden. Zu diesen Methoden zählt die Elektrokoagulation, die Kryochirurgie und die Laserablation, allerdings soll die komplette Exzision der Läsion („LEEP“ = loop electric excision procedure) wegen der Gewinnung eines definitiven, histologischen Präparates, vorgezogen werden.

Bei allen anderen Formen kommt die Konisation, eine kegelförmige Gewebentnahme aus der Zervix, deren Ausdehnung der Transformationszone umschliesst und deren Spitze im Zervikalkanal liegt, in Frage. Hier hat sich am besten die Schlingenkonisation („LLETZ“ = large-loop excision of the transformation zone) bewährt. Sie wird, je nach Sitz der Läsion, im Sinne eines ein- oder zweistufigen Vorgehens, durchgeführt. Diese Technik macht sich gleichzeitig die Schneide- und Koagulationsmethode zunutze. Darüberhinaus wird mehr funktionsfähiges Zervixgewebe als Halteapparat für eine Folgeschwangerschaft, als nach Messerkonisation, erhalten. Oft stellt die Konisation gleichzeitig eine Diagnostik und, bei Entfernung der Dysplasie im Gesunden, die suffiziente Therapie dar.

In der Schwangerschaft ergibt sich bei leicht- und mittelgradigen Dysplasien kein Handlungsbedarf, eine schwere Dysplasie ist meist auf der Portiooberfläche lokalisiert und sollte nur im ersten Trimenon mittels flachen Konus entfernt werden. Wenn sie jedoch gut abgrenzbar ist und keine Invasion besteht, kann auch diese konservativ behandelt werden.

Anatomie und Histologie der Zervix uteri:

Die Zervix uteri ist der etwa 3 cm lange Gebärmutterhals, der in die am Isthmus uteri beginnende Portio supravaginalis und in die Portio vaginalis (Portio i.e.S.) unterteilt ist. Die Portio vaginalis ragt zapfenförmig in die Scheide (Abb. 1A).

Im histologischen Aufbau entspricht das zervikale Plattenepithel über der Portio dem der Vaginalhaut, ausgereiftes Epithel zeigt bis zu 50 Zellschichten. Das Epithel besitzt Östrogenrezeptoren und wird deshalb in einem turnover von ca. 4 Tagen ständig erneuert. Ohne Östrogeneinwirkung besteht die Vaginalhaut über der Portio nur aus dem Stratum germinativum, das sich aus der einschichtigen Basalzellschicht und dem tiefen parabasalzelligen Stratum spinosum profundum zusammensetzt. Erst unter Östrogeneinfluss entstehen weitere, höhere Zellschichten, wie tiefe und oberflächliche Intermediärzellschicht (Stratum spinosum superficiale und Stratum granulosum) und das oberste Stratum corneum mit hohem Glykogengehalt (Abb. 1A). Unter Gestageneinfluss kommt es zu einem Reifestillstand im Intermediärzellschichtbereich.

Der Zervikalkanal erstreckt sich vom äusseren Muttermund bis zum Isthmus uteri. Seine Schleimhaut besitzt Falten (Plicae palmatae) und ist mit einreihigen sekretorischen Zellen und Flimmerzellen ausgekleidet (Zylinderepithel), zyklusabhängig wird Zervixschleim gebildet.

Die Transformationszone bezeichnet die Zone, in der die physiologisch vorkommende Umwandlung des Zylinderepithels im Bereich ektropionierter Zervixschleimhaut an der Portio in das mehrschichtige, nicht verhornende Plattenepithel der Portio vollzogen wird. Originär stoßen die Grenzen von Plattenepithel und Zylinderepithel scharf aneinander (Abb. 1A), beim Neugeborenen liegen sie knapp nach dem äusseren Muttermund an der Oberfläche der Portio. In der Geschlechtsreife wird das ektropionierte Zylinderepithel aber sekundär durch Plattenepithel bedeckt und deshalb ist die physiologische Grenze nunmehr unscharf (Abb. 1B). Die Transformationszone wird dann, bezogen auf die Ausführungsgänge der Zervixdrüsen, als offene oder geschlossene Umwandlungszone bezeichnet. Letztere zeigt eine Ausbildung von Retentionszysten (Ovula Nabothii). In und nach den Wechseljahren kann sich die Grenze des zervikalen Epithels zur zervikalen Mukosa verschieden tief in den Zervikalkanal zurückziehen (Abb. 1C).

Dysplasie der Zervix uteri

Als epitheliale Tumoren entstehen die Zervixkarzinome, unabhängig ob vom plattenepithelialen oder vom drüsigen Typus, aus Vorstadien, den Präkanzerosen. In der WHO-Nomenklatur 1975 wurden alle Schweregrade der intraepithelialen Dysplasie und der komplette Schichtungsverlust des Epithels bei schwerer Dysplasie (Carcinoma in situ, CIS) den drei Schweregraden der „carcinomatous intraepithelial neoplasia“ (CIN 1 - CIN 3) gleichgesetzt. Die CIS ist der CIN 3 synonym geworden. (Abb. 1a – c). Als mikroinvasives Karzinom wird der Durchbruch einer CIN 3 durch die Basalmembran (Abb. 1d) gewertet.

Die Bethesda – Nomenklatur von 1989 fasst die CIN 1 und Portiokondylome zur „low grade squamous intraepithelial lesion“ (LGSIL) und CIN 2 und 3 zur „high grade intraepithelial lesion“ (HGSIL) zusammen (siehe auch Kapitel „Krebsabstrich“).

Drüsige präkanzeröse Veränderungen werden von der WHO lediglich in die zervikale glanduläre Dysplasie und dem Adenocarcinoma in situ eingeteilt. Auch hier gibt es seit über 20 Jahren Bestrebungen, die Klassifikation des Zervixdrüsenepithels durch Graduierung zu verbessern.

Krebsabstrich:

Bei der Krebsfährtenkontrolle handelt es sich um wiederholte zervixexfoliativ-zytologische Abstriche. Ein Abklatschpräparat lässt Rückschlüsse auf histologische Epithelveränderungen von Portiooberfläche und Zervikalkanal zu. Die Färbung dieser Präparate ist eng mit dem Namen Papanicolaou (PAP) verbunden, der seine Methode erstmals in den 20er Jahren vorstellte. Die Befundung der Präparate erfolgt nach den zytologischen Kriterien der dysplastischen Zellveränderung.

Ein getrennter zytologischer Abstrich aus Zervikalkanal und Portio hat sich bewährt. Intrazervikal sichert besonders der Bürstenabstrich (Cytobrush[®]) eine hohe und repräsentative Zellausbeute.

Die Befundklassifikation erfolgt in deutschsprachigen Ländern nach der Münchner Nomenklatur II (Tab. 1). Die Bethesda-Nomenklatur hat in Europa bisher noch nirgends Eingang gefunden. Sie beinhaltet vor allem die Differenzierung zwischen

unauffälligen Zellen und „atypical squamous cells of undetermined significance“ (ASCUS) mit zytologischen Zuordnungen zur LGSIL und HGSIL (siehe oben).

Die zytologische und die histologische Interpretation wird somit gleichgestellt. Dadurch soll eine standardisierte Terminologie mit klarem Bezug zur Patientenbehandlung erreicht werden.

Zellen mit vergrößerten, hyperchromatischen Kernen mit Halo (Koilozyten) zeigen das Vorliegen einer HPV-Infektion an. In Ergänzung zur morphologischen Zell-diagnostik stehen zwei hoch sensitive Methoden zum HPV-Nachweis, die PCR und das hybride capture system. Insbesondere bei unklaren Bestimmungen oder bei Verdacht auf leichte Dysplasien erhält die gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse aus Zervixexfoliativzytologie und HPV-Bestimmung einen besonders hohen Wert. Prospektiv konnte nachgewiesen werden, dass bei erstmaligem Nachweis einer leichten bis mässigen Dysplasie nur bei Weiterbestehen der HPV-Infektion eine Progression der Dysplasie zu erwarten ist.

Die Abstrichdiagnostik wird während des Lebens einer Frau rezidivierend durchgeführt und soll das Neuauftreten von Zervixdysplasien anzeigen. Bis zu 20% falsch negative Resultate werden hier bei einmaliger Diagnostik gewonnen, in der Schwangerschaft ist dieser Anteil noch höher. Zufällige und systematische Fehler sowie Methodenfehler sind hier schuldtragend. Abb. 2 zeigt, dass dann die Diskriminante gegenüber dem Mindestmaß der Überlappung von gesunder und kranker Population noch zusätzlich nach rechts oder links verschoben sein kann. Mit der Beeinflussung von Spezifität und Sensitivität werden auch positive und negative Vorhersagewerte (Wahrscheinlichkeiten, dass ein positives/negatives Ergebnis auch tatsächlich positiv/negativ ist) ungünstig verändert. Allerdings ist die Prävalenz von zervikalen Dysplasien in der Bevölkerung hinlänglich hoch, um ein qualitativ gutes Screening bei zweimaligem Abstrich/Jahr zu garantieren. In nordischen Ländern werden bei negativem HPV-Status die Intervalle zwischen den Krebsfährtenuntersuchungen entsprechend verlängert.

Abstrichuntersuchungen müssen schon in der Adoleszenz beginnen, weil die Aufnahme von Geschlechtsverkehr und damit die Übertragung von HPV, in enger Koinzidenz mit dem Auftreten von zervikalen Neoplasien steht.

Ergibt die zytologische Untersuchung des Abstrichpräparates einen pathologischen Befund, so muss die Abklärung standardisiert erfolgen. Die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) und Kolposkopie (AGK) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) hat hierfür exakte Leitlinien erarbeitet. Dieselben sind über die homepage der Gesellschaft abrufbar (<http://www.oeggg.at/leitlinien.html>). Sie bestehen hauptsächlich aus Infektionsabklärung, der endozervikalen Curettage sowie Kolposkopie, kolposkopischen Biopsien und der Konisation.

Da als einer der häufigsten pathologischen Befunde ein PAP IIID vorliegt, ist das Management von Patientinnen mit diesem Befund bezüglich Diagnostik und Therapie, beispielhaft in Abb. 3 abgedruckt.

Kolposkopie:

Mit dem bloßem Auge sind an der Portiooberfläche lediglich Tumore, Leukoplakien und Erythroplakien zu erkennen. Diese Befunde bieten bei diffizilen Fragestellungen, wie bei der Suche nach einer Läsion nach suspektem Krebsabstrich, nur geringe Aussagekraft, sodass sich die Kolposkopie seit langer Zeit als unverzichtbare Zusatzuntersuchung bewährt hat. Darüberhinaus finden in einem Grossteil der Fälle das Zervixkarzinom und seine präkanzerösen Vorstufen im Bereich des Plattenepithels über den untersten Drüsen der Zervixschleimhaut ihren Ausgangspunkt.

Die Kolposkopie ist eine Lupenbetrachtung der Portiooberfläche und der Scheidenhaut in 10- bis 30facher Vergrößerung. Hierbei kann das sichtbare Epithel und die Transformationszone, so sie einsehbar ist (Abb. 1A – 1C), beurteilt werden.

Oft wird die Kolposkopie im Rahmen der Routineuntersuchung verwendet. Zu den physiologischen Befunden zählt die Ektopia (gr., „Ort, aussen gelegen“) cervicis. Der Standort von Zylinderepithel ist hier durch Ektropionierung (gr., „nach Aus-

senwendung“) der Zervixschleimhaut auf die Portiooberfläche verlagert. Dieser Befund darf nicht mit einer Erosio simplex, also dem oberflächlichen Epitheldefekt, verwechselt werden. Die Erosio gilt nur bei regelmässigem Verlauf der Bindegewebskapillaren als unverdächtig, aber kontrollbedürftig. Unregelmässige oder vermehrte Gefäßzeichnung muss histologisch abgeklärt werden. Besonders gut sind die Kapillaren mit der Grünlichtkolposkopie einsehbar. Einen weiteren, unverdächtigen Befund stellt die offene oder geschlossene Transformationszone dar.

Verschiedenste Färbemethoden (Essigprobe, Schiller´sche Jodprobe, fluoreszierende Agenzien) helfen, Läsionen zu erkennen. Verdächtige Befunde stellen jodnegative Bezirke wie die Leukoplakie, die Felderung und eine atypische Umwandlungszone dar.

Obwohl die richtige Bewertung kolposkopischer Befunde Erfahrung erfordert, existiert keine empfindlichere Methode zur Früherkennung von Gewebsveränderungen am einsehbaren Bereich des Muttermundes.

Insbesondere vor Konisationen ist immer eine kolposkopische Untersuchung vorzunehmen, weil sie unnötige chirurgische Eingriffe reduziert und oft die Abtragung der Dysplasien im Gesunden gewährleistet.

HPV – Infektion und Impfung

Die **humanen Papillomviren** (HPV, engl., human papilloma virus) bilden eine Gruppe von DNA-Viren, die in mittlerweile mehr als 100 verschiedene Typen eingeteilt werden. Sie tragen keine Hülle, sind doppelsträngig (dsDNA) und gehören zur Familie der Papillomaviridae. Ihre Gen-Produkte, vor allem die des E6- und E7-Gens, verhindern die Apoptose (programmierter Zelltod). Auch wird die Reparatur des DNA-Doppelstranges durch die Teloisomerase unmöglich. HPV kann mittels PCR und hybride capture system nachgewiesen und systematisiert werden (siehe oben). Humane Papillomviren triggern eine Vielzahl von verukkösen und malignen Haut- und Schleimhauterkrankungen. Die Einteilung erfolgt aufgrund des Risiko-Typs (low-risk, high-risk). Einige wenige Erreger treten extrem gehäuft im Zusammenhang mit Karzinomen auf.

HPV16 und 18 sind für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich und sind vielen Fällen intraepithelialer Präkanzerosen und fast allen Plattenepithelkarzinomen assoziiert. HPV45 und 31 sind für die Entstehung des Adenokarzinoms von Bedeutung. Genitalwarzen (Condyloma accuminata) werden von low-risk Typen (z.B.: HPV6, 11) verursacht.

Zwei prophylaktische Impfungen befinden sich zurzeit auf dem Markt und basieren auf dem Prinzip des Virus-Like Partikels, nach dem Hüllproteine leere Virushüllen bilden. Diese sind nicht ansteckend, rufen jedoch eine Antikörperbildung hervor. Der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, HPV6, 11, 16, 18) und der bivalente Impfstoff Cervarix® (Glaxo Smith Kline, HPV 16 und 18) weisen zuverlässigen Schutz vor CIN 2/3 und dem Adenokarzinom in situ auf. Kreuzprotektionen mit anderen HPV-Typen, vor allem mit HPV31 sind beschrieben. Gardasil® ist prophylaktisch gegen Genitalwarzen hoch wirksam. Obere Altersgrenzen der Zulassung liegen für Gardasil® derzeit bei 26 Jahren für Cervarix® bei 25 Jahren. Gardasil® ist darüberhinaus für Knaben von 5 bis 15 Jahren zugelassen.

Der Impfschutz scheint lange anzuhalten und unabhängig von der Höhe des Antikörpertiters zu bestehen, sodass der Zeitpunkt für Auffrischungen noch nicht angegeben werden kann. Nach weltweit über 40 Millionen verimpften Dosen sind Sicherheitsrisiken bezüglich Nebenwirkungen auszuschliessen.

Tab. 1: Zytologische Befundklassifikation nach der Münchner Nomenklatur II

Gruppe	Begriffsdefinition
I	normales, altersentsprechendes Zellbild einschliesslich leichter entzündlich und degenerativer Veränderung und Zytolyse
II	deutlich entzündliche Veränderung an Zellen des Platten- und des zervikalen Zylinderepithels , mit <ul style="list-style-type: none"> • Regenerationepithel, metaplastischen Zellen • normalen Endometriumzellen, speziellen Zellbildern (z.B. bei follikulärer Zervizitis) • Zeichen der HPV-, Herpes,- Zytomegalieinfektion, keine Dysplasiezeichen
III	unklarer Befund <ul style="list-style-type: none"> • durch schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen • durch auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht ausschliessbar ist („PAP IIIG“, G = glandulär)
III D	Zellen mit Dysplasien leichten bis mässigen Grades, HPV-Zeichen sollen besonders erwähnt werden
IV a	Zellen mit Dysplasien schweren Grades (bzw. eines Carcinoma in situ), HPV-Zeichen sollen besonders erwähnt werden
IV b	Zellen mit Dysplasien schweren Grades (bzw. eines Carcinoma in situ), invasives Karzinom nicht ausschliessbar
V	Zellen eines malignen Tumors (Plattenepithel, Drüsenzellen oder sonstige Zellen)

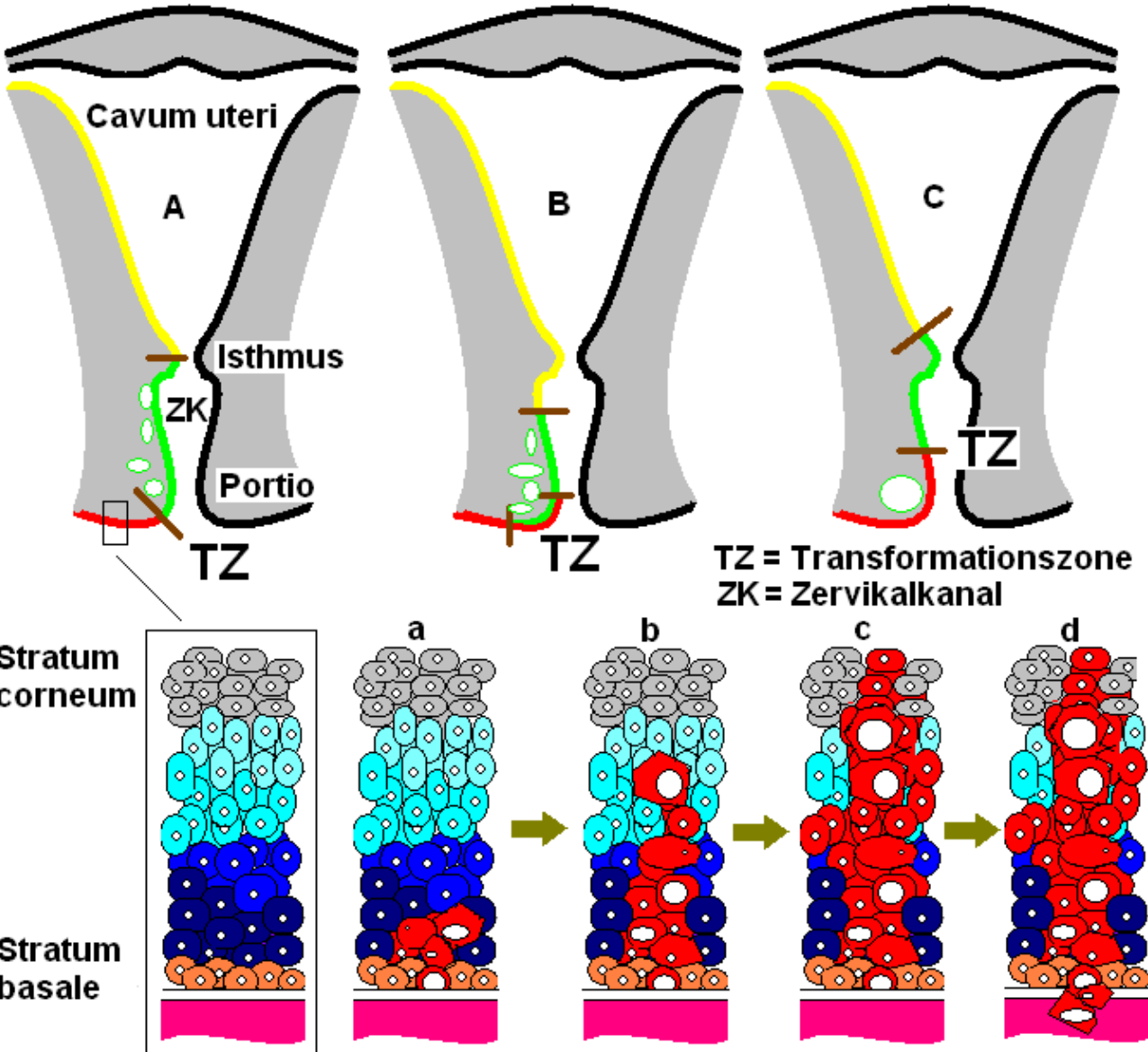


Abb. 1

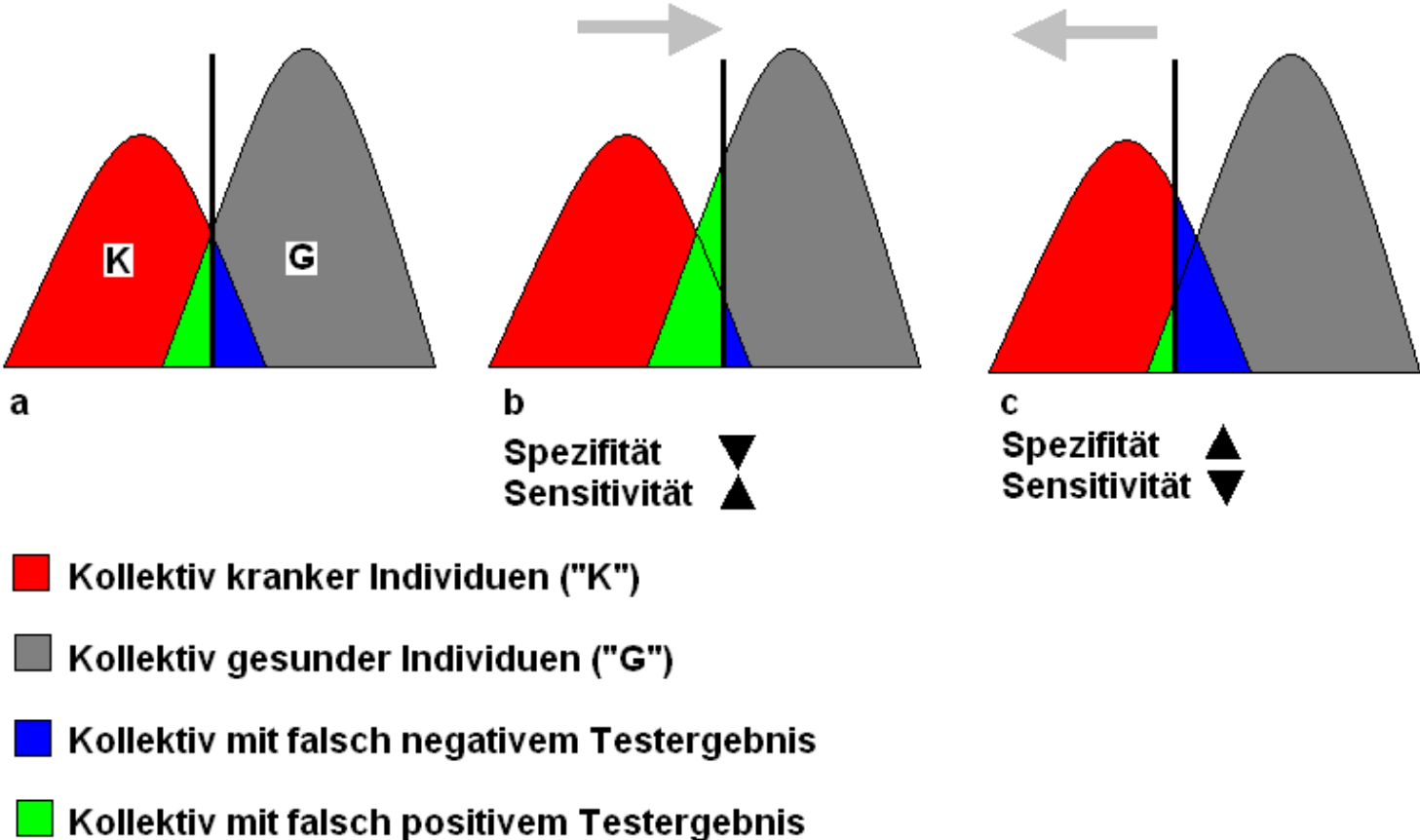


Abb. 2

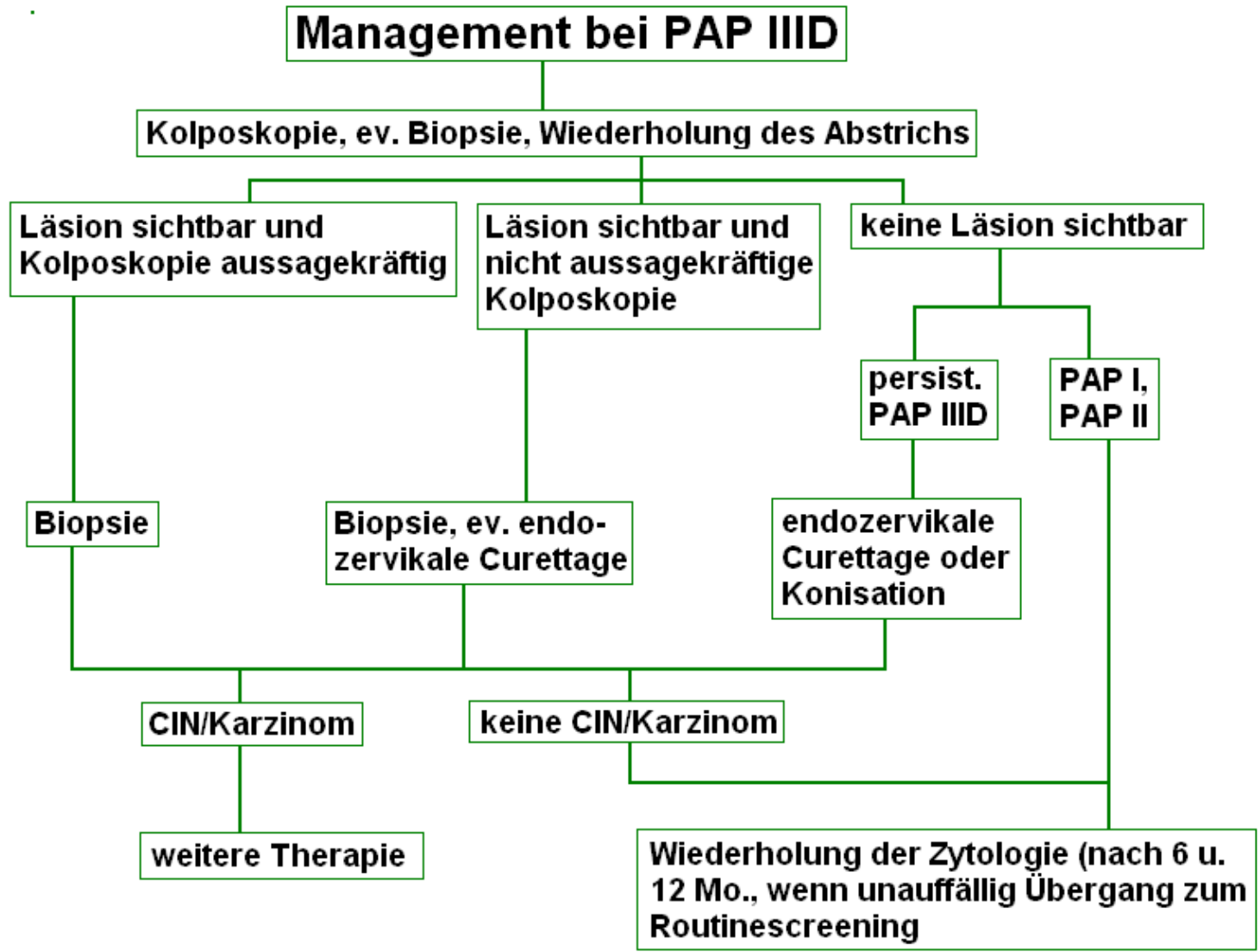


Abb. 3