

Fortbildungsveranstaltung der Klinik für Gynäkologie des Universitätsspitals Zürich – Teil 2

Genitale Dysplasien – ein Update

In diesem zweiten Teil unseres Beitrags zur Fortbildungsveranstaltung am Universitätsspital Zürich zu **Vorsorge, Diagnose und Therapie genitaler Läsionen** geht es um die **Vorgehensweise der histologischen, zytologischen und kolposkopischen Abklärung von genitalen und analen Dysplasien**. Ebenso werden die **therapeutischen Möglichkeiten dargelegt**. Die Fortbildungsveranstaltung fand unter der Leitung von Prof. Dr. med. Daniel Fink statt.

Histologische und zytologische Nomenklatur von zervikalen Dysplasien

Die Erkenntnis des kausalen Zusammenhangs einer HPV-Infektion mit dem Zervixkarzinom hat hierzulande durch eine rechtzeitige Diagnose und das erfolgreiche Management von Dysplasien zu einer abnehmenden Inzidenz des Zervixkarzinoms geführt. Nicht alle Dysplasien führen zwingend zu einem invasiven Karzinom, je weniger weit die Gewebeveränderungen fortgeschritten sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass sie spontan regredieren. «Mit dem zytologischen Bethesda Nomenklatursystem (1) für genitale Dysplasien konnte die verwirrende Vielzahl von Nomenklatursystemen für Dysplasien vereinheitlicht werden, was die zytologische Beschreibung deutlich vereinfacht hat», so Prof. Dr. Beata Bode-Lesniewska, Institut für klinisch Pathologie. Die geltende Nomenklatur von 2014 hat weiterhin zwei Hauptdiagnosen die LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) und die HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion), eine intermediäre Kategorie wurde auch in der Ausgabe von 2014 nicht neu eingeführt.

Auch für die Histologie von anogenitalen Dysplasien wurde in der neusten WHO-Klassifikation von 2014 eine neue Nomenklatur eingeführt. «Dies hat das Leben für uns wesentlich erleichtert», stellte Prof. Dr. Rosemarie Caduff, Institut für klinisch Pathologie fest. Auch für die histologische Einteilung der WHO (2) nach LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) wird die Nomenklatur LSIL und HSIL verwendet. Diese gilt für Zervix, Vagina, Vulva, Anus und Penis. Dieses System bietet einige Vorteile, denn es passt sich an biologische Konzepte an, ist klinisch relevant, vergleichbar mit der Zytologie und reproduzierbar. Immunhistochemisch kann die histologische Diagnose durch den Nachweis der Überexpression von p16 weiter präzisiert werden, diese steht für eine neoplastische, vom HPV high-risk Typ vermittelte Transformation. In der Nomenklatur von glandulären Krebsvorstufen hat man sich auf den amerikanischen Begriff «Adenocarcinoma in situ» (AIS) geeinigt.

In 90% der Fälle kann die Pathologie histologisch und zytologisch konsistente Diagnosen stellen. Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen Abstriche und Biopsie unterschiedliche Ergebnisse suggerieren. Am Universitätsspital Zürich werden diese Fälle mit gleichzeitigem (maximal 3 Monate Abstand) PAP-Abstrich und histologischer Probe in einer Korrelationskonferenz mit Histolo-

gen und Zytologen begutachtet. Die vorgestellten Beispiele zeigen in eindrücklicher Weise, dass diskrepante Diagnosen nach Reevaluation bestehen bleiben können, die mit der Sensitivität der Untersuchungsmethode zusammenhängen können. Teilweise sind diese Unterschiede jedoch klinisch irrelevant. Auf der anderen Seite können Diskrepanzen nach wiederholter Evaluation eine von der ersten abweichende Diagnose ergeben, die zur Berücksichtigung bei der Therapie an die behandelnden Kollegen berichtet werden.

Normale und abnormale kolposkopische Befunde

Richtig positive Diagnosen aus der Zytologie (61%) können mit der Kolposkopie auf 85% erhöht werden und unnötige Operationen verhindert werden (3). Die Möglichkeit der Fotodokumentation und damit der Verlaufsbeobachtung bei Verzicht auf eine Konisation und in Zukunft möglicherweise auch die Überwachung des Ansprechens auf therapeutische HPV-Vakzine sind vielfältige Anwendungsmöglichkeiten.

Mit aussagekräftigem Bildmaterial aus der Kolposkopie führte Frau Dr. med. Cornelia Betschart, Klinik für Gynäkologie die Zuhörer an normale und abnormale Befunde heran. An der Transformationszone, wo Plattenepithel und Zylinderepithel aufeinandertreffen und durch die daraus hervorgehende Metaplasie sind kolposkopisch auffällige Befunde anzutreffen, die es als normale und abnormale Befunde zu klassifizieren gilt. Zu den normalen Befunden gehören beispielsweise die Ovula nabothii, oder Narben, welche sich (essig-) weiss zeigen können, jedoch im Gegensatz zu Dysplasien Jod aufnehmen. Bei den Fordyce Spots handelt es sich um ektope seborrhische Drüsen, die sich auch ohne Essigapplikation weiss-gelb präsentieren und einen typischen Pflasterstein-Charakter besitzen. Die Papillomatosis vestibularis ist der vielleicht schwierigste gutartige Befund und führt häufig zu einer Zuweisung für eine Lasertherapie. Dabei handelt es sich um faden- oder kugelartige Veränderungen des Plattenepithels auf der Zervix oder der Vagina, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Condylomen aufweisen, aber im Unterschied zu Letzteren bis auf die Basis separierbar sind. Eine Dezidualisierung, wie sie bei Schwangeren gefunden wird, weist eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Adenokarzinom in situ auf. Eine Atrophie ist typisch für die Postmenopause, das Epithel erscheint zart durchschimmernd mit sichtbaren Gefässen und Mikrotraumata der kleinen subkutanen Gefässe können postmenopausale Blutungen verursachen.

Abnorme Befunde zeigen sich durch das essigweisse Epithel und verschiedene in der Kolposkopie sichtbaren Strukturen. Die typische rote Punktierung oder das mosaikartige Bild ergibt sich durch die aus dem Stroma an die Oberfläche ziehenden Gefässe. Eine grobe Darstellung dieser Strukturen können höhergradige Läsion sprechen. Ebenso geht man eher von einem «major change» aus, wenn die Jodprobe eine Scharfrandigkeit zeigt, oder sich ein «ridge sign» (Erhebung), ein «rag sign» (Epithelablösung) oder eine scharfe, essigweisse zweite Grenze innerhalb einer essigpositi-



Prof. Dr. R. Caduff,
Prof. Dr. B. Bode



Dr. med. C. Betschart

ven Zone zeigt. Läsionen innerhalb der Transformationszone sind ein Prädiktor für eine höhergradige Läsion oder ein Karzinom und sollten biopsiert werden. Eine Leukoplakie ist in nur ca. 40% durch einen HPV verursacht und gehört in vielen Fällen zu den gutartigen Befunden, vor allem wenn sie ausserhalb der Transformationszone liegt. Keratosen innerhalb der Transformationszone sind durch eine Biopsie abzuklären.

Anus und Perianus: Normale und abnorme Befunde

Anus und den Perianus besitzen ähnliche histologische und pathologische Eigenschaften wie der Zervixkanal. Auch hier kann es durch eine HPV Infektion zu dysplastischen Veränderungen kommen, welche häufig bereits von den Gynäkologen erkannt werden. Etwa 1% der mit HPV infizierten Personen entwickeln anale Condylome. Entsprechend der Risikotypen, die auch für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms gelten, erhöht sich das Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln bei einer Infektion mit den Hochrisikotypen des Virus (6 und 11). Daneben gelten Immunsuppression (HIV oder auch medikamentös), Rauchen und analer Geschlechtsverkehr als weitere Risikofaktoren. Ziel ist, Befunde an Anus oder Perianus frühzeitig zu erkennen, um eine Entwicklung zum Analkarzinom zu vermeiden.

Symptomatisch fallen Condylome durch Pruritus, Brennen, Schmerzen, Blut im Stuhl, durch papable Knoten oder bei hygienischen Problemen auf, können jedoch häufig auch asymptomatisch sein. Die mehrheitlich klinische Diagnose erfolgt durch Inspektion, eine digital-rektale Untersuchung und eine Proktoskopie mit hochauflösender Anoskopie. Bei der Anoskopie kommt ebenfalls Essigsäure zum Einsatz, ebenso wird routinemässig eine Bürstenzytologie empfohlen. Bei auffälligen Läsionen wird eine Knipsbiopsie entnommen.



Dr. med.
A. Rickenbacher

Im Folgenden wurden wesentliche Beispiele normaler Befunde wie der Leukoplakie oder verschiedener Condylome vorgestellt. Letztere können sich einzeln oder als multipler Befall zeigen. Diese können exophytisch und äusserlich sichtbar sein, aber auch im Analkanal und von aussen nicht einsehbar sein, so Dr. med. Andreas Rickenbacher, Klinik für Viszeral- und Transplantations-

chirurgie. Routinemässig werden bei einer operativen Entfernung dieser Befunde Biopsien entnommen, um auch höhergradige Zellveränderungen erfassen zu können.

Die Therapie von analen Dysplasien verläuft ähnlich wie in der Gynäkologie mit Knipszange, bei Befall mittels Exzision, Cryotherapie oder Laser. Imiquimod (Aldara®) wird häufig als Prophylaxe nach einer Operation eingesetzt. Die Rezidivrate ist mit 20–30% relativ hoch, eine regelmässige Nachkontrolle, abhängig vom individuellen Risiko ist daher lohnenswert. Wichtig ist auch das frühe Erkennen von Analkarzinomen. Im frühen Stadium können diese im Falle eines Analrandkarzinoms lokal exzidiert werden. Bei fortgeschrittenen Karzinomen und Analkanalkarzinomen ist die Therapie eine kombinierten Radio-Chemotherapie, welche normalerweise sehr erfolgreich ist. Für jene 10% der Fälle, bei welchen ein Rezidiv oder ein persistierender Tumor vorhanden ist, bleibt als Massnahme nur eine Rektumamputation.

Therapie dysplastischer Veränderungen

Im Mittelpunkt des Managements von Dysplasien an Zervix, Vagina und Vulva steht die Prävention von malignen Entartungen, die Linde-

rung der damit verbundenen Beschwerden sowie der Erhalt der Anatomie und Funktion und die Vermeidung unnötiger Behandlungen.



Dr. med. G. Ghisu

Die Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) hängt vom Alter der Patientin (je älter, desto höher die Inzidenz von Zervixkarzinomen) und vom Läsionsgrad ab. Je höher dieser ist, desto unwahrscheinlicher ist eine spontane

Regression und desto grösser die Persistenz und die Progressionsrate. Bei einer LSIL (CIN I) wird in der Regel zunächst beobachtet. Invasive Massnahmen werden empfohlen, wenn die Läsion länger als zwei Jahre persistiert oder ein Verdacht auf eine höhergradige Veränderung vorliegt. Für die Therapie ist die Testung des Surrogatmarkers p16 ausgesprochen hilfreich, so Dr. med. Gian-Piero Ghisu, Klinik für Gynäkologie: Eine p16-Positivität ist mit einer Dysplasie vereinbar, weshalb hier eher invasive Massnahmen empfohlen würden. Bei einer CIN III (HSIL) sollte in der Regel eine Therapie erfolgen, hier wird nur in Einzelfällen (z. B. bei Kinderwunsch) eine Observation befürwortet.

Als Goldstandard für die Therapie einer Dysplasie gilt die Konisation. Eine Schwangerschaft nach vorausgegangener Konisation ist mit einer erhöhten Frühgeburtsrate assoziiert, die ab einer Konushöhe von 1.5cm deutlich ansteigt. In einer neuen Studie wird untersucht, ob eine LEEP-Konisation (Loop Electrical Excision Procedure) oder lediglich das gezielte Ausschneiden der pathologisch veränderten Zone vergleichbare Ergebnisse liefert (4). Auch die medikamentöse Therapie mit Iquimod (Aldara®) kann gerade bei jüngeren Frauen erwogen werden, um die Erfolgschance für eine konservative Behandlung zu erhöhen. Bei histologischer Kontrolle findet man Regressionsraten von 73% (5). Eine HPV-Impfung als Postexpositionsprophylaxe kann das Rezidivrisiko nach einer chirurgisch behandelten zervikalen Dysplasie reduzieren.

Die Therapiemöglichkeiten bei vaginalen Dysplasien umfassen die Exzision, die Laserablation, die topische Behandlung mit Iquimod oder 5-FU (nach Ausschluss einer invasiven Erkrankung) oder die Radiotherapie, welche aufgrund der Nebenwirkungen meist vermieden wird. Studien, welche die Erfolgsrate der verschiedenen Therapien vergleichen, gibt es nicht.

Bei vulvären Dysplasien (VIN; vulväre intraepitheliale Neoplasie) ist die Unterscheidung zwischen differenzierter und klassischer VIN von fundamentaler Bedeutung. Während bei einer differenzierten VIN in der Regel eine Exzision erfolgen sollte, wird diese bei einer klassischen VIN gewöhnlich bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Invasion durchgeführt. Liegen keine Risikofaktoren vor, wird eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Läsion sowie von den Wünschen der Patientin getroffen. Chirurgisch wird meist eine lokale Exzision bevorzugt. Bei ausgedehnten oder multifokalen Befunden ist die Lasertherapie (CO₂ oder Argon) die optimale Behandlungsmethode. Bei entsprechender Indikation sind beide genannten Methoden vergleichbar. Mit Imiquimod kann eine komplette Remission in 58% der Fälle erreicht werden (6).

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Fortbildungsveranstaltung: «Genitale Dysplasien – ein Update», Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich am 12.5.2016

Literatur

1. Nayar R, Wilbur DC, Hrsg. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3. Ausgabe. Cham, Switzerland: Springer; 2015
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (Hrsg). WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. Ausgabe. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014
3. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:65-9
4. Schwarz TM et al. Comparison of two surgical methods for the treatment of CIN: classical LLETZ (large-loop excision of the transformation zone) versus isolated resection of the colposcopic apparent lesion – study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015; 16: 225-31
5. Grimm C et al. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia With Topical Imiquimod – A randomized controlled Trial. Obstet Gynecol 2012;120:152-9
6. Lawrie TA et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;1:CD011837
7. Benedet JL et al. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. Gynecol Oncol 2004;92:127-34