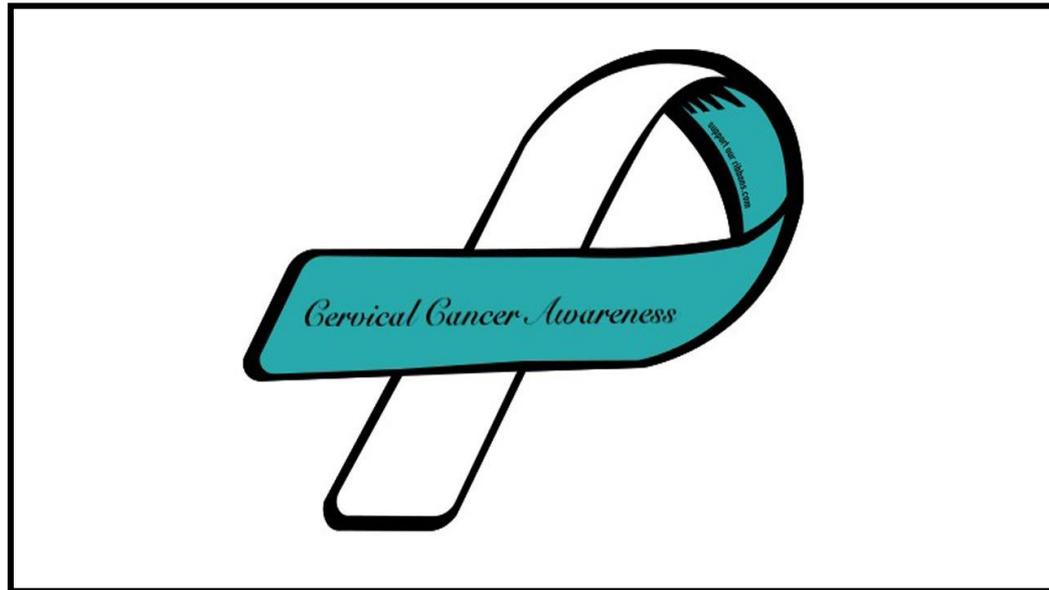


PATHOLOGIE DER WEIBLICHEN GESCHLECHTSORGANE I.

Erkrankungen der Zervix



Dr. Katalin Borka
2018

Untersuchungen

- **Kolposkopie** (Schiller-Probe, 2%iger Essigsäure)
- **Exfoliative Zytologie** (Abstrichpräparat)
- **Histologie** - Konisatio
- **Transformationszone** (Squamokolumnare
Junktion):
 - mehrschichtiges Plattenepithel - Zylinderepithel

KOLPOSKOPIE

- 1924, Hinselmann: 10 - bis 20 fach vergrößernden Lupe
- Symbolen:
 - O: „originär“ - normales Plattenepithel
 - E: „Ektopie“ - Verdrängung von Platten - durch Zylinderepithel
 - U: „Umwandlungszone“ - Transformationszone
 - **Leukoplakie**: verhorntes Plattenepithel
 - **Punktierung**: Basis der Leukoplakie
 - **Felderung** (Mozaik): Condylom (atypische Blutgefäßen)
 - **Cc. In situ**: glasig, höckrige Oberfläche

- **Schiller* Jodprobe - Lugol Lösung**
 - **Gesundes** (normal glykogenhaltiges) - **braun**
 - Zervixdrüsenfeld / krankhaft verändertes Epithel - „jodnegativ“, ungefärbt
- **Essigsäure Probe (2%)**
 - Erosion: rötlich (Papillen, Kapillaren)
 - Dysplasie: weißlich

TRANSFORMATIONSZONE

normalweise: äußere Muttermund

- Lebensalter (**Kinder**: am Anfang des Zervikalkanals, Geschlechtsreifen Frauen: Portiooberfläche, **Greisin**: im Zervixkanal)
- Hormoneinflüssen (Corpus-luteum-Hormon-Einfluß, Antikonzeptiva)
- EROSION
- **EKTROPIUM**: Zylindrisches Epithel
- Rezervzellhyperlasie - Plattenepithel Metaplasie
- Entzündung - Abschluß der Zervixdrüsen - **Naboth Zysten**

ENTZÜNDUNGEN ZERVICITIS-KOLPITIS

- **Bakteriell**: Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken - 40-50%
- **Candida albicans** - 20-25%
- **Trichomonas vaginalis** (Flagellat)- 15-20%
- Chlamydia trachomatis
- Neisseria gonorrhoeae
- Syphilis: Ulkus durum
- HPV, Herpesviren

Faktoren, die das Auftreten einer Entzündung begünstigen

- **Traumatische** Läsionen
- Absinkung des pH-Wertes (**Alkalisierung**)
 - Antikonzeptiva
- **Epithelatrophy**: Bestrahlungen, Tumoren, Postmenopause (Oestrogenspiegel ↓)
- **Döderleinbakterien** (**Lactobacillus acidophylus**) - physiologisch, säurehaltige Vaginal-pH (3,8-4,5)
- **Zervikale Schleimpfropf**: Östrogenphase flüßiger, Menstruation fehlt

- Normale Mischflora: Kokken, Stäbchen
- Mykosen: **Candida albicans** (80%), *Torulopsis glabrata*
- **Aktinomykose** - IUD
- **Gardnerella vaginalis** (Bakt): Schlüsselzellen (clue cell)
- **Chlamydia trachomatis** (Bakt.)
- **Trichomonas vaginalis** (Geißeltierchen **Follikuläre Zervizitis**)
- Viren: Herpes simplex, HPV

Neisseria gonorrhoeae
gonorrhoeische Zervizitis

Syphilis: Harter Schanker
(Ulkus durum) - primär Stadium
(Treponema pallidum)

METAPLASIE, REGENERATION, ÜBERDIFFERENZIERUNG

- **METAPLASIE:** entzündliche und mechanische Einflüssen
 - Vorstadium: Reservzellhyperplasie
 - Unreife, dann reife Plattenepithel
- **REGENERATION**
- - Makr.: Ähnlichkeit mit nicht verhornende Plattenepithelkarzinom - Zytologie
- **ÜBERDIFFERENZIERUNG**
 - Hyper- / Parakeratose

HUMAN PAPILLOMVIREN

- „GUTARTIGE“ Viren - Kondylomatöse Läsionen
 - Niedriges onkogenes Risiko: HPV 6,11 (42,43,44,53)
- „BÖSARTIGE“ Viren - Präkanzeröse, Karzinom
 - Hochrisikogruppe: HPV 16,18,(45,46,58)
- Intermedier Risikogruppe
 - 31,33,35,39,51,52,59,68

Histologische Kriterien der HPV-Infektion

- **Akantotische** Verbreiterung des Epithels
- **Dyskariozyten**
- **Koilozyten** (perinukleäre Höfe / Halo, piknotische Kerne, Chromatinverklumpungen)
- **Doppelkernige Zellen**, Hyperplastische Basalzellschicht

Kondylomatöse Läsionen

- Condyloma planum
- Condyloma acuminatum (Spitzen Condylomen)
- Inverte / endophytische Condyloma

TUMORARTIGE LÄSIONEN

- **Leukoplakie:** weißliche, nicht wegweisbare Veränderung (Para-,Dyskeratose) mit/ohne Dysplasie
- **Pseudoerosion:** mikroglandulären Hyperplasie der Zervixschleimhaut
- **Erosion**
- **Zervixpolyp:** symptomlos, Fluor, Kontaktblutung
- **Endometriose**

PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN

ZERVIKALE, INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (CIN)

- „GUTARTIGE“ Viren - Kondylomatöse
Läsionen
 - Niedriges onkogenes Risiko: HPV 6,11
(42,43,44,53)
- „BÖSARTIGE“ Viren - Präkanzeröse,
Karzinom
 - Hochrisikogruppe: HPV 16,18,(45,46,58)
- Intermedier Risikogruppe
 - 31,33,35,39,51,52,59,68

HPV 16, 18, 31, 33

- in 70% in Karzinomen
- nach 7-11 Jahre: Karzinom (3 J. nach abnorm Abstrich)
- **Latente Infektion** (6-12 Monaten - Elimination: Immunsystem) - nur **Episomen** proliferieren, komplette Viren nicht - Dg: nur mit molekulare Methoden
- **Produktive Infektion- komplette Viren** Proliferieren - zytopatisches Effekt: Zytologie: **Dysplasie**
- **Persistierende Infektion**: 20% - malignische Transformation: **Insertion** in die DNA - early (E) Protein (Gen-Produkte der Viren) Expression (E6- p53, E7 - Rb)

DYSPLASIE = Intraepitheliale Neoplasie

Im allgemeine: Zelluläre und histologische
Abweichung eines Gewebes von der
Norm.

Abnormales Wachstum mit einer
gestörten Gewebsdifferenzierung

Erhöhte Proliferation,
Differenzierungs- und Ausreifungs
Störungen

Dysplasie = cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN) (seit 1930)

- CIN I = leichte Dysplasie
- CIN II = mäßige Dysplasie (Transformation???)
 - p16 negative
 - p16 positive
- CIN III = schwere Dysplasie
- Carcinoma in situ

DYSPLASIE

- Zell- und Kernpolymorphie
- (erhöhte Kernplasmarelation)
- Hyper/Heterochromasie
- Nukleoli
- Normale Differenzierung ist nicht erkennbar
- Basoapikale Differenzierung und Polarisierung fehlt
- Mitosen
- 1-1 bizarre Zellen

EXFOLIATIVZYTOLOGIE

die zytologischen Befunde

- PAPANICOLAOU
- MÜNCHNER KLASSIFIKAT
- BETHESDA SYSTEM
 - (1988, 1991 - Revision)



VORSORGE!!!!

Ziel: Erkennung im frühen Ausbreitungsstadium

Klassifizierung zytologischer Befunde nach **PAPANICOLAOU** (Pap Gruppen) - in 1950 Jahren:

- **P0** : nicht verwertbar (Fixation, zu wenig Zellmaterial)
- **P1** : Superficialzellen - regelrecht
- **P2** : superficiale / intermediäre Zellen mit entzündliche, metaplastische, regenerative, degenerative Veränderungen, Para,- hyperkeratose
- **P3** : superficiale / intermediäre Zellen mit Entzündung + leichte Dysplasie
- **P4** : schwere Dysplasie / Carcinoma in situ
- **P5** : invasives Karzinom

Münchener Nomenklatur - 1975

- Qualität des Abstrichs (ausreichend??)
- Mikroorganismen
- Klassifikation zytologischer Bild
 - I. Normal
 - II. Entzündliche Veränderungen
 - IIID. Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades
 - IVa. Zellen einer schweren Dysplasie/Cc.in situ (HPV)
 - IVb. Schweren Dysplasie/invasiv nicht auszuschließen
 - V. Zellen eines malignen Tumors
 - III. Unklarer Befund
 - Empfehlung

Bethesda System

- **I. Qualität des Abstrichs**
- **II. Die Bewertung des Abstrichs**
- **III. Ausführliche Diagnose**
 - 1. Infektion
 - 2. Reaktive und reparative Zeichnungen
 - 3. Epithel - Veränderungen
 - 4. Nicht-epitheliale Tumor
- **IV. Vorschlag**

Specimen adequacy

Satisfactory for evaluation

Presence or absence of endocervical or transformation zone components or other quality indicators such as partially obscuring blood or inflammation

Unsatisfactory for evaluation (specify reason)

Specimen rejected or not processed (specify reason)

Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormalities (specify reason)

General categorization (optional)

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Epithelial cell abnormality

Other

Interpretation/result

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Organisms

Trichomonas vaginalis

Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* species

Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis

Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* species

Cellular changes consistent with herpes simplex virus

Other non-neoplastic findings (optional to report)

Reactive cellular changes associated with:

Inflammation (includes typical repair)

Radiation

Intrauterine contraceptive device

Glandular cells status posthysterectomy

Atrophy

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

Atypical squamous cells (ASC)

ASC of undetermined significance (ASC-US)

ASC, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)

Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

Encompassing: human papillomavirus, mild dysplasia, and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

Encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ, CIN 2, and CIN 3

Squamous cell carcinoma

Glandular cell

Atypical glandular cells (AGC)

Specify endocervical, endometrial, or glandular cells not otherwise specified

Atypical glandular cells, favor neoplastic

Specify endocervical or not otherwise specified

Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)

Adenocarcinoma

Other (list not comprehensive)

Endometrial cells in a woman 40 years or older

Qualität des Abstrichs

Die Bewertung des Abstrichs

Ausführliche Diagnose

1. Infektion
2. reaktive und reparative Zeichnungen
3. Epithel - Veränderungen
4. Nicht-epitheliale Tumor

Vorschlag

Epithel Veränderungen

- **LSIL**

- Low grade squamous cell intraepithelial lesion
- CIN I, HPV Infektion

- **HSIL**

- High grade squamous cell intraepithelial lesion
- CIN II, CIN III, Cc. In situ

- **ASCUS**

- Atypical squamous cell of undetermined significance

- **AGUS**

- Atypical glandular cell of undetermined significance

CINtec® PLUS

p16 (Zytoplasma) + Ki67 (Nukleus)

VORSCHLAG / EMPFELUNG

- **P3, LSIL**: Kontrolle in 3 Monaten nach antibiotische / antimykotische Therapie
- **HSIL**: Konisation: Histologische Klärung

- Bei Frauen unter 30 Jahren liegt die Infektionsrate bei bis zu 25 %.
- Bei über 30-Jährigen beträgt sie immer noch bis 8 %
- **Impfung (seit 2007 Deutschl.)**
 - 12-17 Jahre alte Mädchen
 - **Gardasil** immunisiert gegen HPV 16, 18, 6 und 11.
 - **Cervarix** immunisiert gegen 16 und 18. 70% - Schützung
 - 16,18,31,33 - 80% - Schützung
 - New generation 9 valent vaccines: 90% Schützung
 - **NEVER 100% Schützung**
 - **Duration of vaccine protection is not known**

BÖSARTIGE TUMOREN

- **Zervixkarzinom**

- **Plattenepithelkarzinom** (20mal häufiger)

- Transformations / Grenzzone

- 3.-4. Lebensjahrzehntes (Korpus: 5.-7.)

- **Adenokarzinom**

- Prognose: schlechter

- Andere: klarzellige, mesonephroid, kleinzellig, lymphoepithelioma-artig

GUTARTIGE TUMOREN

Zervixpolyp - Adenomatöser Polyp

PATHOGENESE

- **Promiskuität** - häufige Partnerwechsel, Prostituierten: „nicht-Nonnen“, früherer Beginn des Geschlechtsverkehr
- verheiratete Frauen, Zirkumzision schützt
- **HPV**
- **Herpes Simplex Virus (HSV)**
- **Rauchen**

- **MAKROSKOPIE**

- polypös
- exophytisch - blumenkohlartig
- Zerfallskrater: Infiltration, Ulzeration
- endophytisch - Diffus verdickt

- **Lokale Folgen der Ausbreitung**

- Tumornekrose, Fistelbildung (Harnblase, Rektum), Infiltration des Ureters (Pyelonephritis, Urämie)

Stadien

FIGO:

**Fédération Internationale de
Gynécologie et d'Obstétrique**

UICC:

**Union for International Cancer
Control**

THERAPIE

- **Konisation**
- **Radikaloperation (Wertheim-Operation)**
 - bis IIb Stadium nur Chirurgie
 - Uterus
 - Lymphknoten (Kleinesbecken, paraaortale)
- **Hochvoltbestrahlung**
 - Strahleneinwirkung (Urozystitis, Proktitis, Retroperitonealfibrose, Rekto-vaginale Fistula)
- **Kombinierte Radio-Kemotherapie**

SCHEIDE

- Entzündung: **Kolpitis**
- **Vagina septa**: Diaethylstilboestrol (gegen Abort)
 - Ausgebliebende Resorption des zentralen Vaginalplattenanteils
- **Vagina duplex**
 - Fusionstörung der Müller-Gänge

- TUMORARTIGE LäsIONEN
 - Retentionszysten
- PRÄKANZERÖSE LäsIONEN
 - Dysplasie
- **NEOPLASTISCHE LäsIONEN**
 - **Plattenepithelkarzinom**
 - Adenokarzinom
 - Sarkoma botryoides: embrionales Rhabdomyosarkom
 - Metastasen: Zervix, Endometrium, Nierenzellkarzinom

VULVA

Entzündungen

- **Ulcus molle** (weicher Schanker)
 - Haemophilus ducreyi
 - Ulkus
- **Lymphogranuloma venereum**
 - Chlamydia trachomatis
 - Ulkus, Lymphadenitis, Schmelzung, Fistel, Elephantiasis
- **Granuloma inguinale**
 - Calymmatobacterium Granulomatis (Donovan-Körperchen)
 - Ulkus

Syphilis

- Ulkus durum
- Makulopapulöse Exanthemen
- Gumma

HERPESVULVITIS

- Herpesvirus hominis Typ II

TUMORARTIGE LÄSIONEN

- Condyloma acuminatum
- **Molluscum contagiosum (Poxviren)**
Akanthose, Intrazytoplasmatische Körperchen
- Endometriose

PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN

- **Lichen sclerosus (Kraurosis vulvae)**
 - Nicht-neoplastisch / Östrogen Mangel

- **Vulväre Intraepitheliale Neoplasie (VIN)**
 - Dysplasie
 - HPV
- **Morbus Bowen - in situ Karzinom**
 - HPV 16
 - Junge Frauen

Tumoren

- PLATTENEPIITHELKARZINOM

Bartholini Drüsen

- Hidradenom
- Drüsen Karzinom