



# PATHOLOGIE DER WEIBLICHEN GESCHLECHTSORGANE I.

## *Erkrankungen der Zervix*

Dr. Katalin Borka MD. PhD

*250 Jahre EXZELLENZ  
in medizinischer Lehre,  
Forschung & Innovation  
und Krankenversorgung*

Semmelweis Universität  
II. Institut für Pathologie

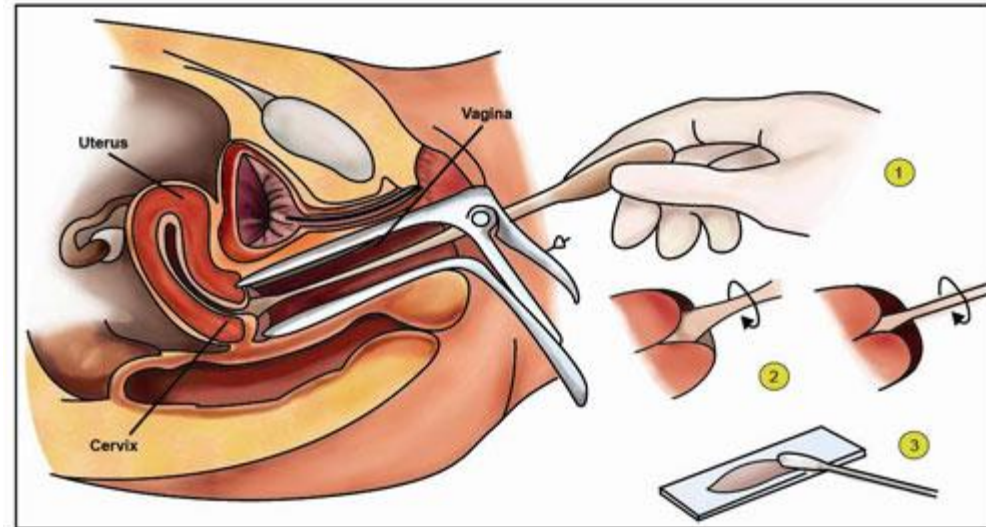
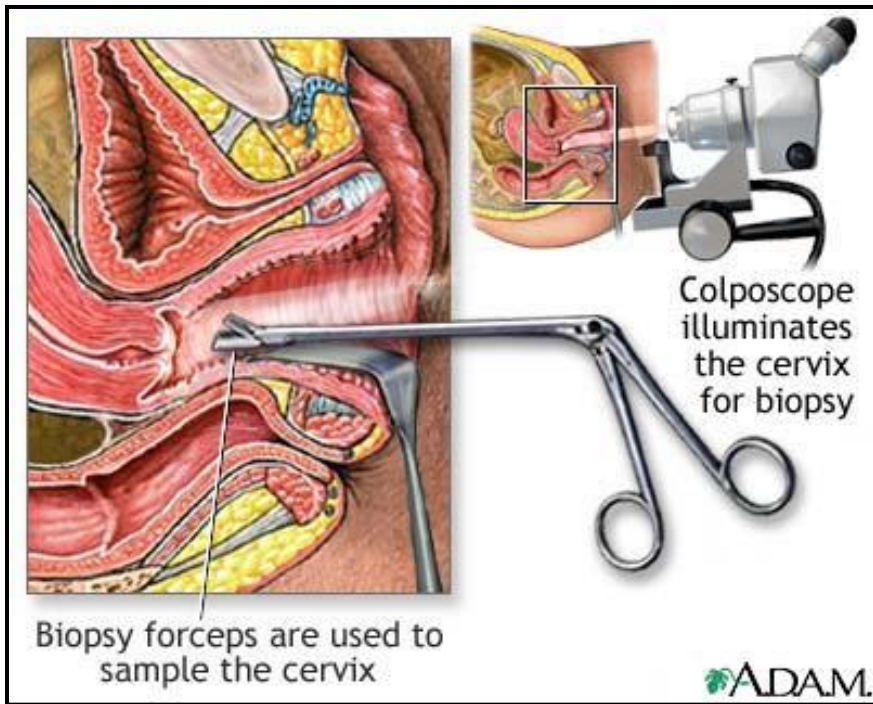
2020.

# Untersuchungen

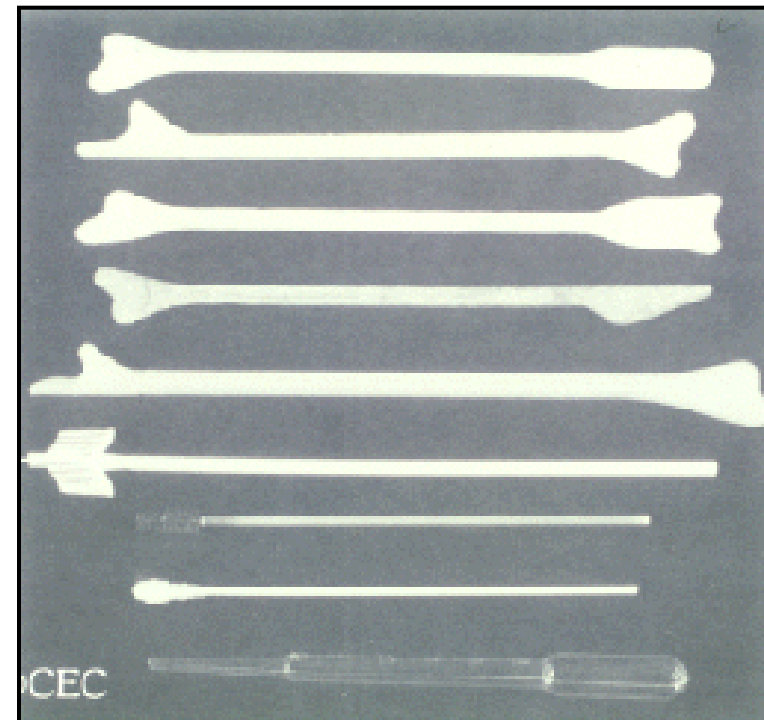
- **Kolposkopie** (Schiller-Probe, 2%iger Essigsäure)
- **Exfoliative Zytologie** (Abstrichpräparat)
- **Histologie** - Biopsie, Konisation (Therapie auch)
- **Transformationszone** (Squamokolumnare  
Junktion):
  - mehrschichtiges Plattenepithel - Zylinderepithel

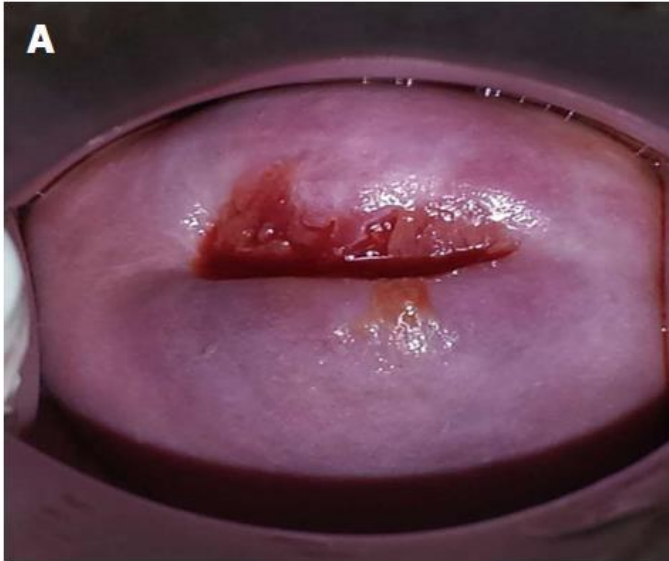
# KOLPOSKOPIE

- 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**: Leukoplakie
    - **Felderung** (Mozaik): Kondylom (atypische Blutgefäßen)
    - **Cc. In situ**: glasig, höckrige Oberfläche



# Kolposkopie





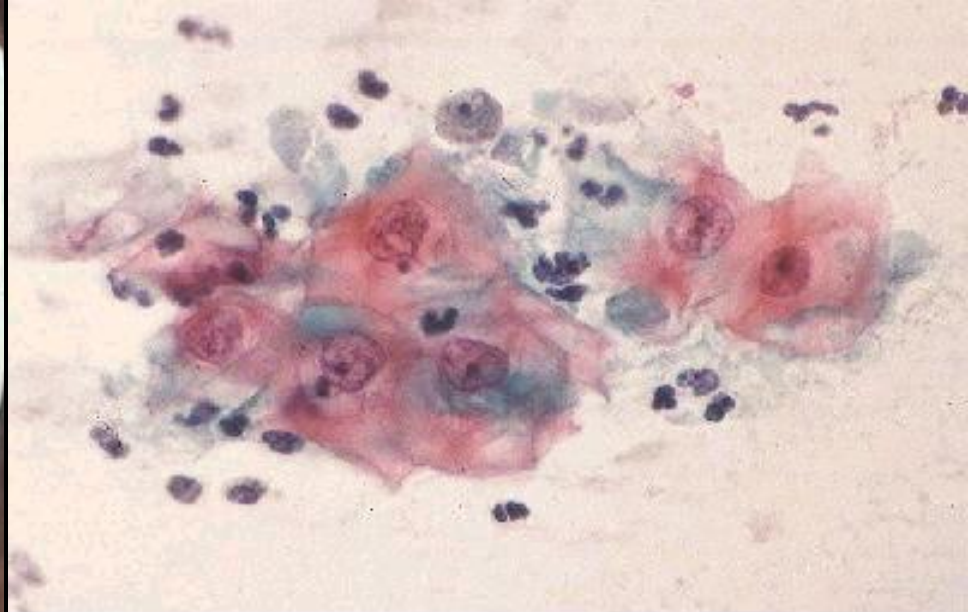
- **Schiller-Jod-Probe mit Lugol Lösung**
  - **Gesundes** (normal glykogenhaltiges) - **braun**
  - Zervixdrüsenfeld / krankhaft verändertes Epithel - „jodnegativ“, ungefärbt



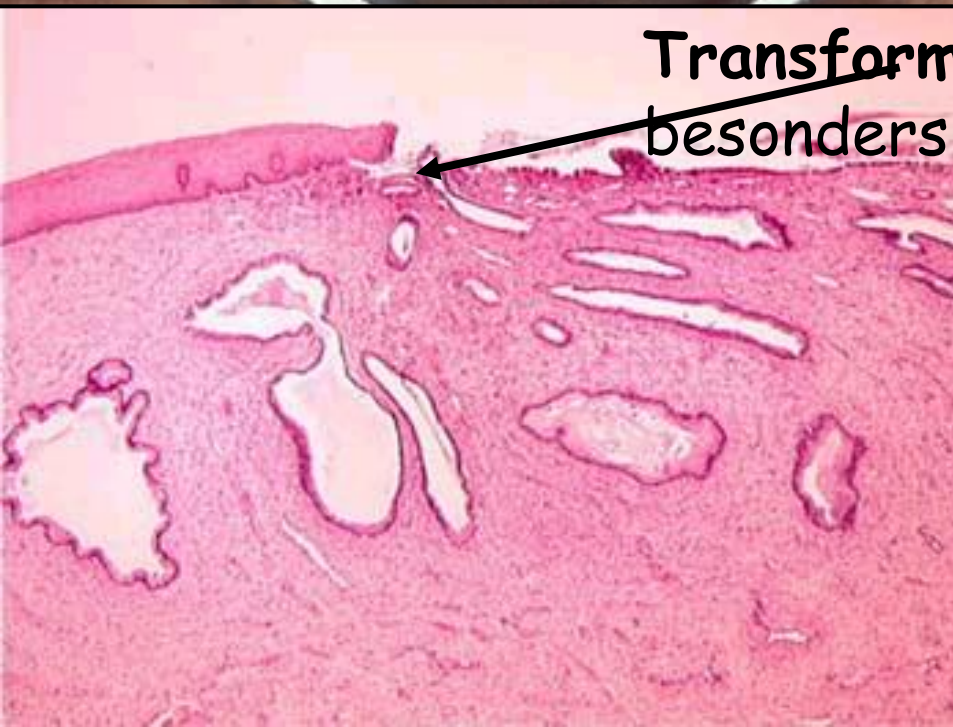
# Zytobürste (Cytobrush)



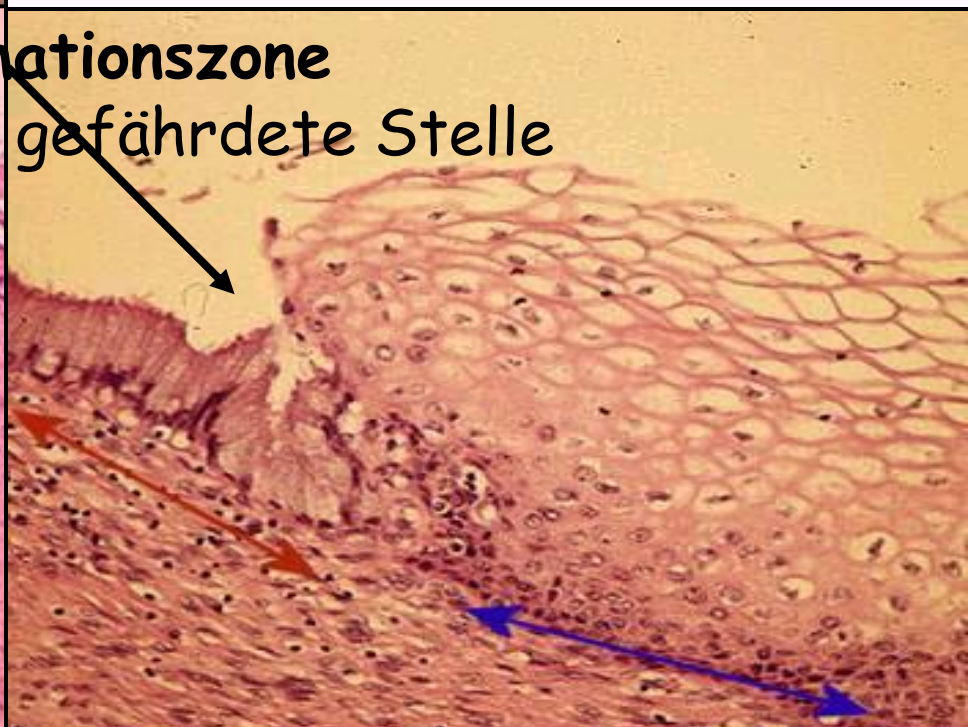




**Superficialzellen**



**Transformationszone**  
besonders gefährdete Stelle

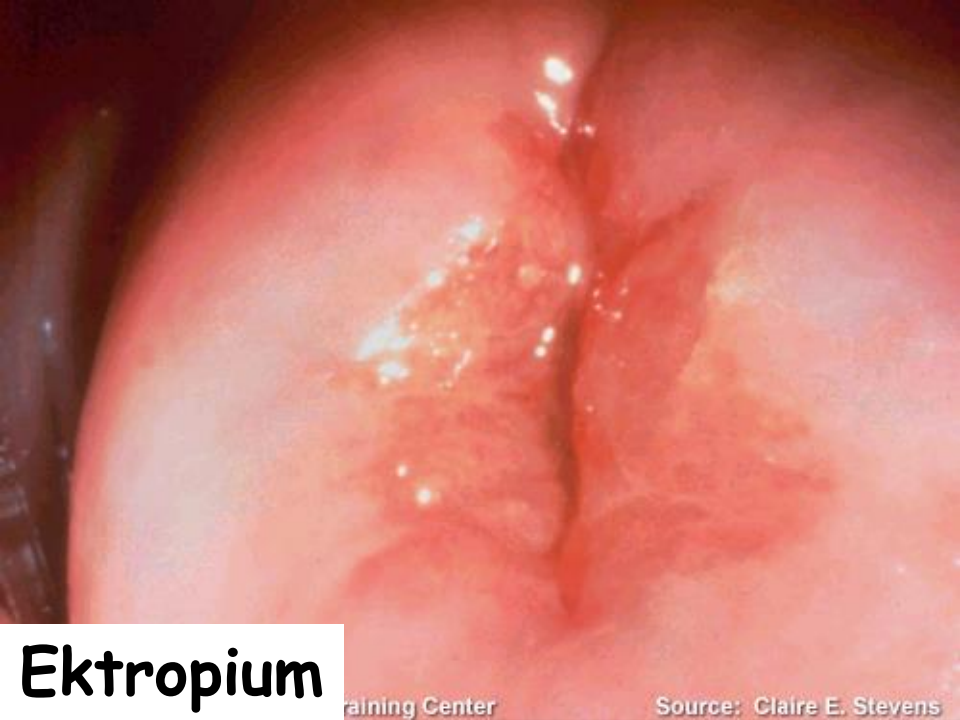


# TRANSFORMATIONSZONE

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 ist behindert - **Naboth Zysten**

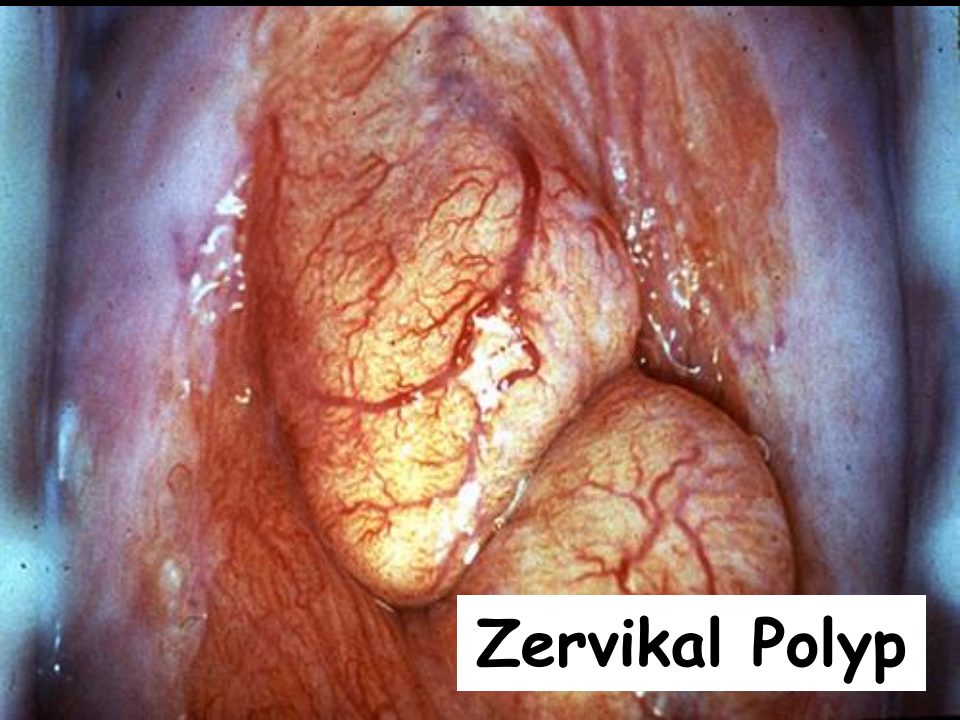




**Ektropium**

Training Center

Source: Claire E. Stevens



**Zervikal Polyp**



**Ektropium**

Seattle STD/HIV Prevention Training Center  
Source: Claire E. Stevens

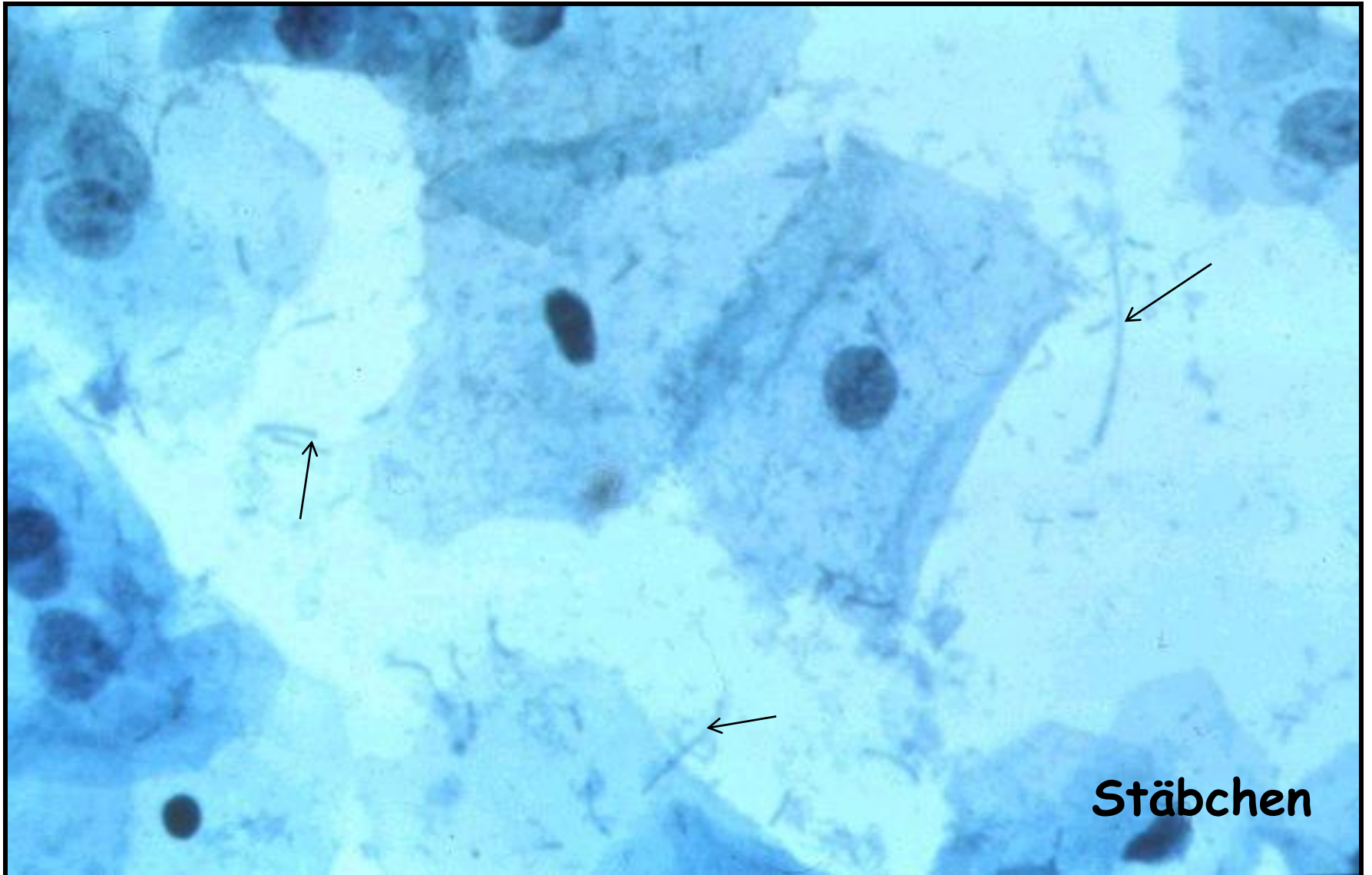
# ENTZÜNDUNGEN ZERVICITIS-KOLPITIS

- **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

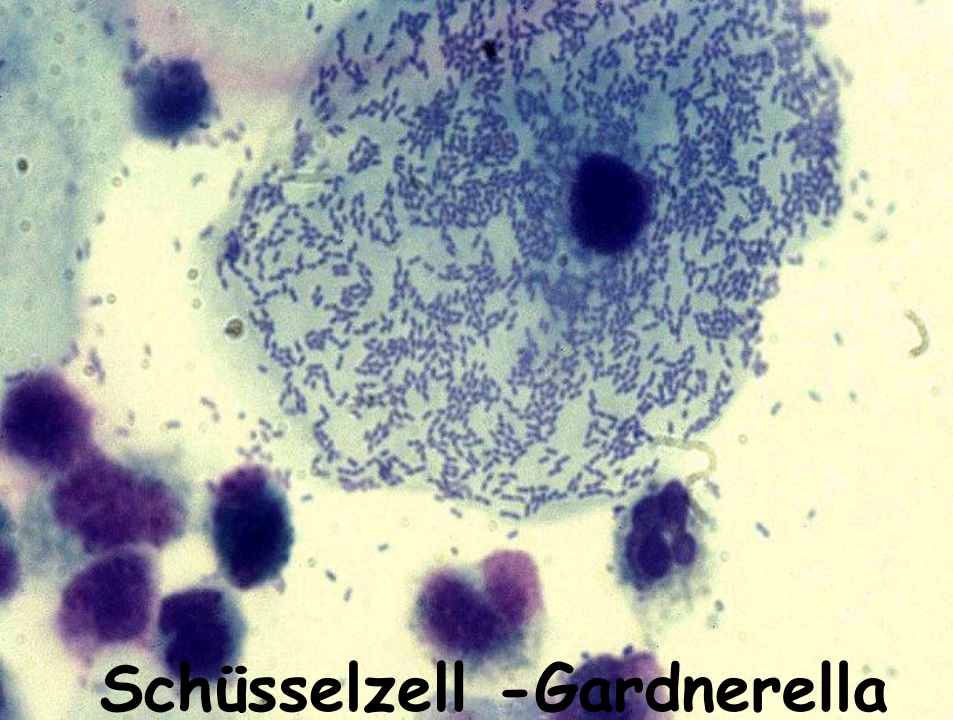
- **Traumatische** Läsionen
- Absinkung des pH-Wertes (**Alkalisierung**)
  - Antikonzeptiva
- **Epithelatrophy**: Bestrahlungen, Tumoren, Postmenopausa (Oestrogenspiegel ↓)
- **Döderleinbakterien** (**Lactobacillus acidophilus**) - physiologisch, saure Vaginal-pH (3,8-4,5)
- **Zervikale Schleimpfropf**: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

# Döderlein Bakterien

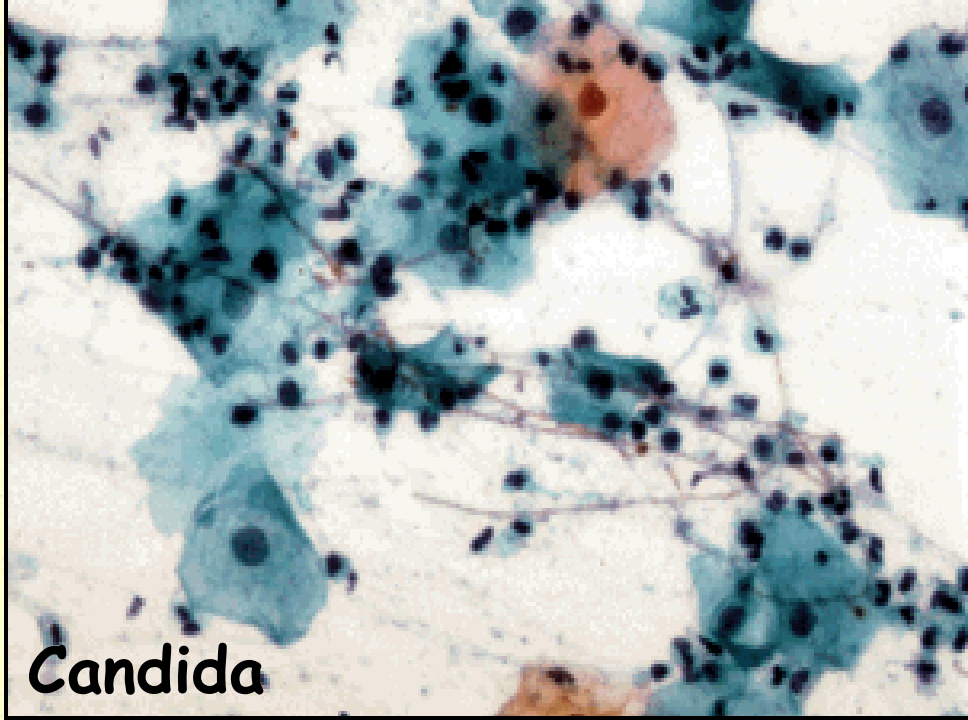




- Normale Mischflora: Kokken, Stäbchen
- Mykosen: **Candida albicans** (80%), *Torulopsis glabrata*
- **Aktinomykose** (Bakt): Intrauterinpressare (IUD)
- **Gardnerella vaginalis** (Bakt): Schlüsselzellen (clue cell)
- **Chlamydia trachomatis** (Bakt.)
- **Trichomonas vaginalis** (Geißeltierchen, **Follikuläre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



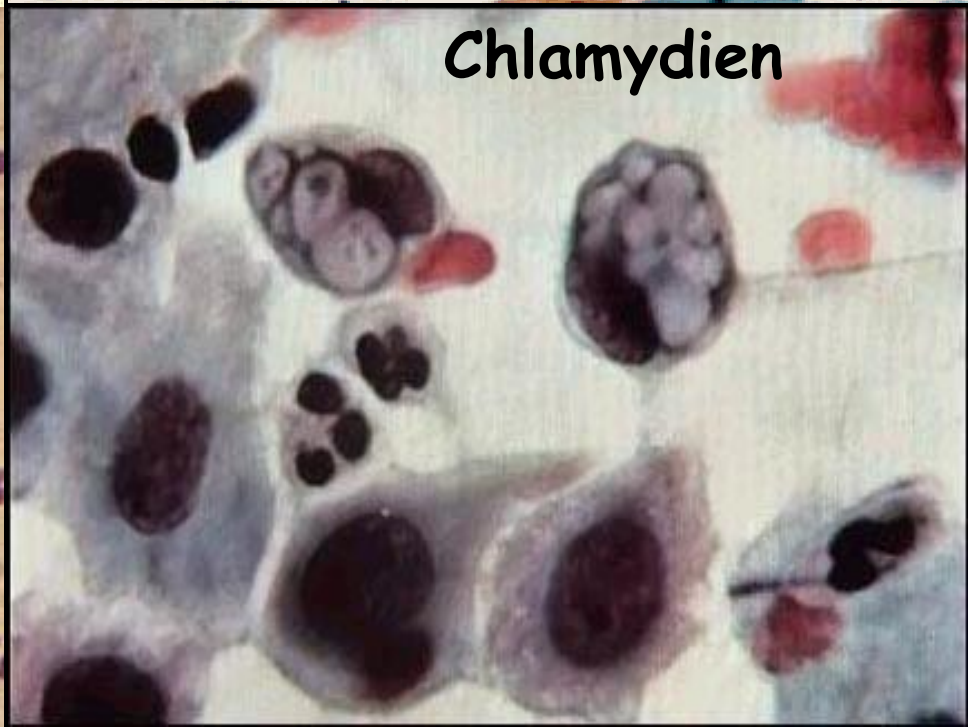
Schüssenzell -Gardnerella



Candida



Trichomonas und Leptothrix  
„meatball and spaghetti“



Chlamydien



**Neisseria gonorrhoeae**  
gonorrhoeische Zervizitis

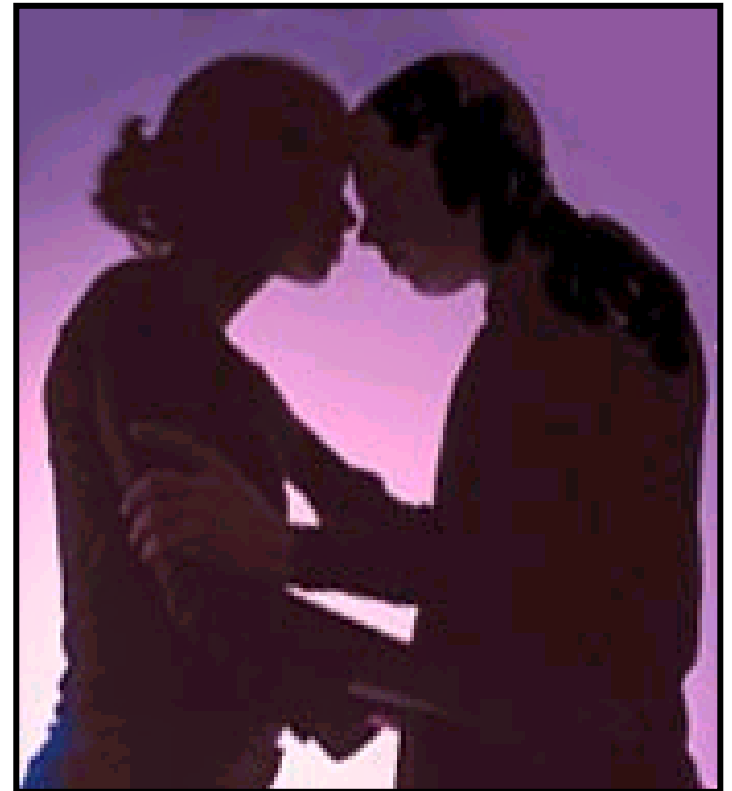


**Syphilis: Harter Schanker**  
(Ulkus durum) - primär Stadium  
(*Treponema pallidum*)



Herpes

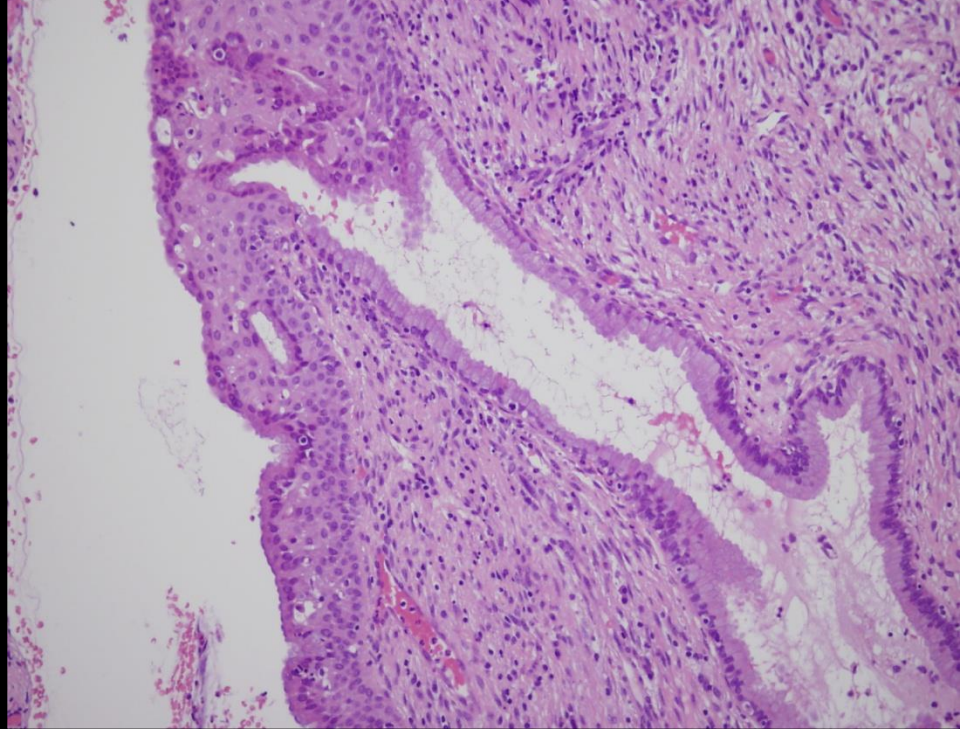
**STD: sexuell übertragbar**



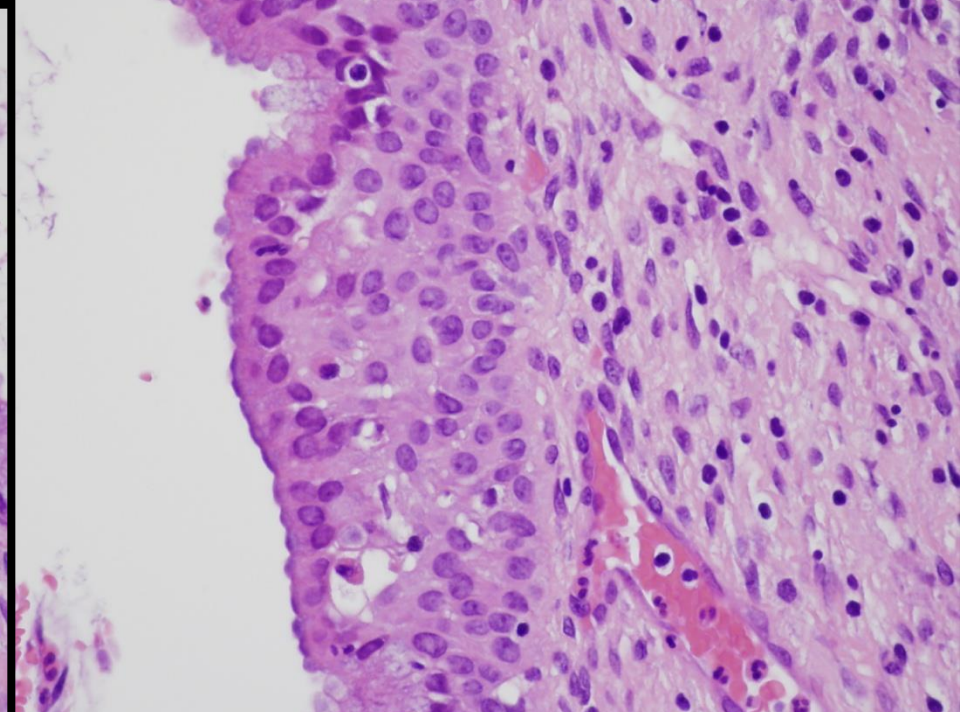


# Antwort auf die Entzündungen, Schädigungen

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



## Metaplastisches Plattenepithel



# TUMORARTIGE LÄSIONEN

- **Leukoplakie:** weißliche, nicht wegwischbare Veränderung (Para-,Dyskeratose) mit/ohne Dysplasie
- **Erosion:** Schleimhautdefekt
- **Mikroglanduläre Hyperplasie:** Gestagenstimulation
- **Naboth Zyst**
- **Polyp:** symptomlos, Fluor, Kontaktblutung
- **Endometriose**

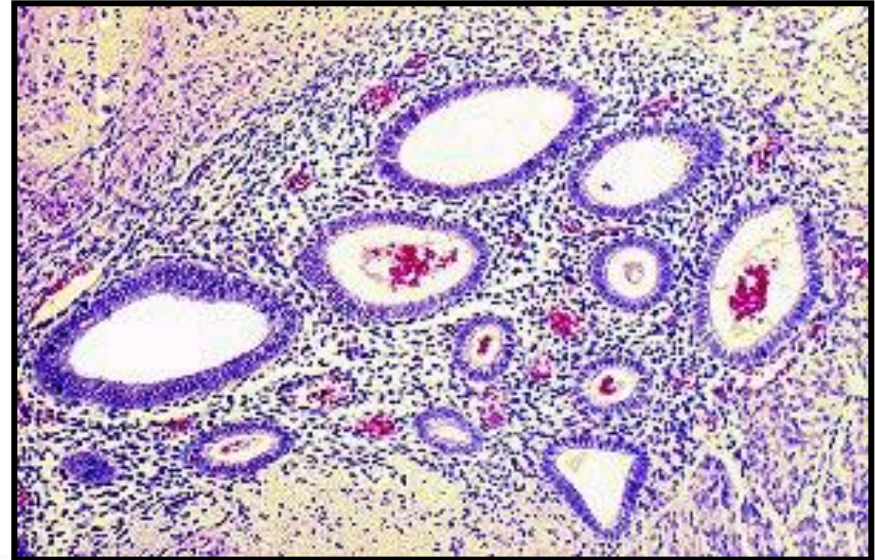


# LEUKOPLAKIE

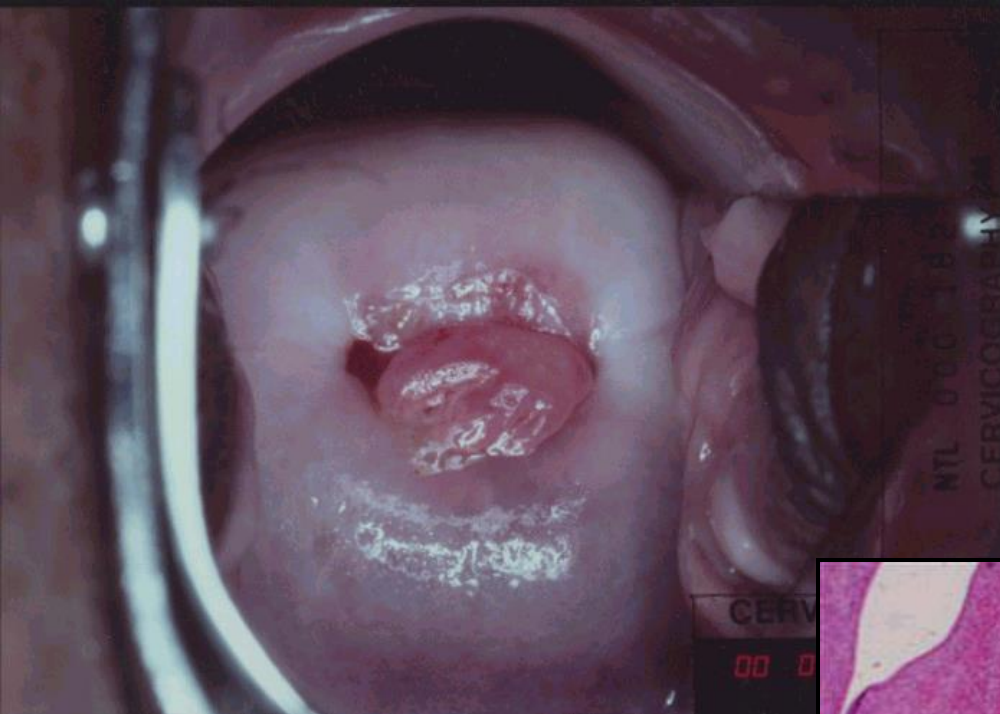


# ENDOMETRIOSE

Neubildung aus Endometrium

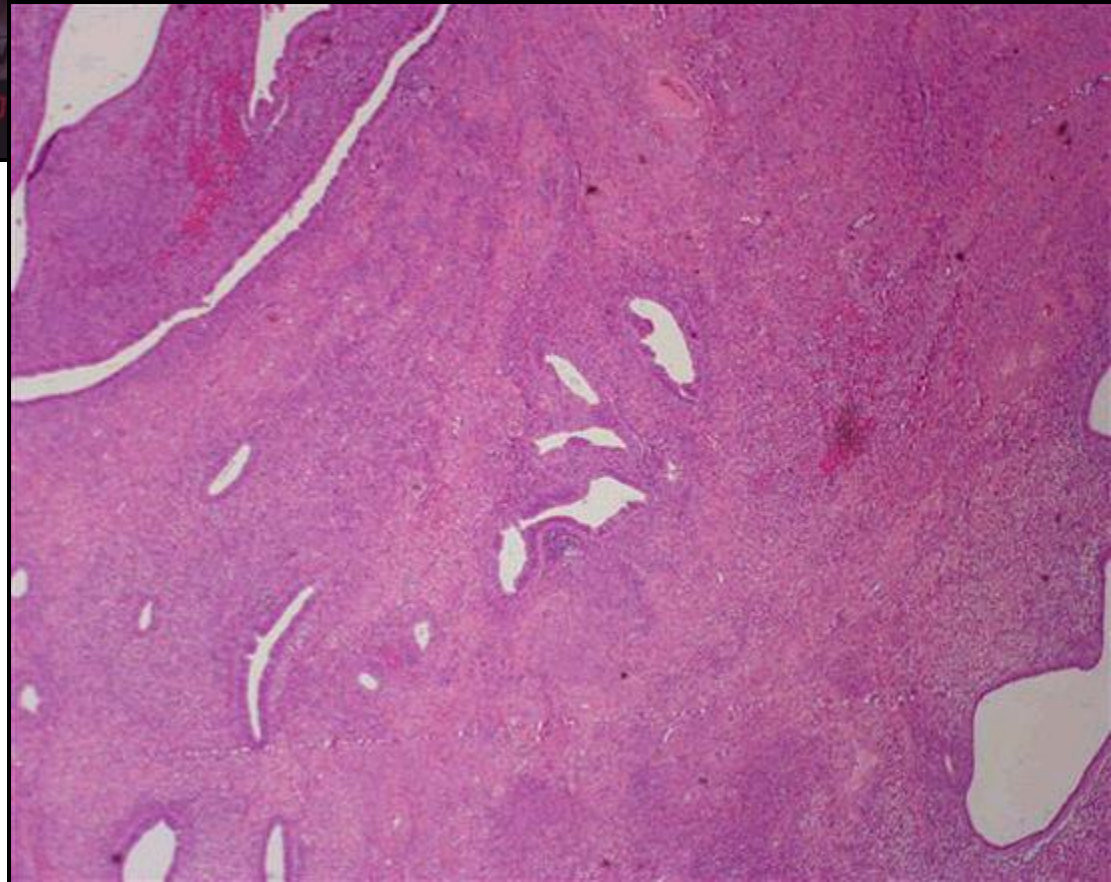




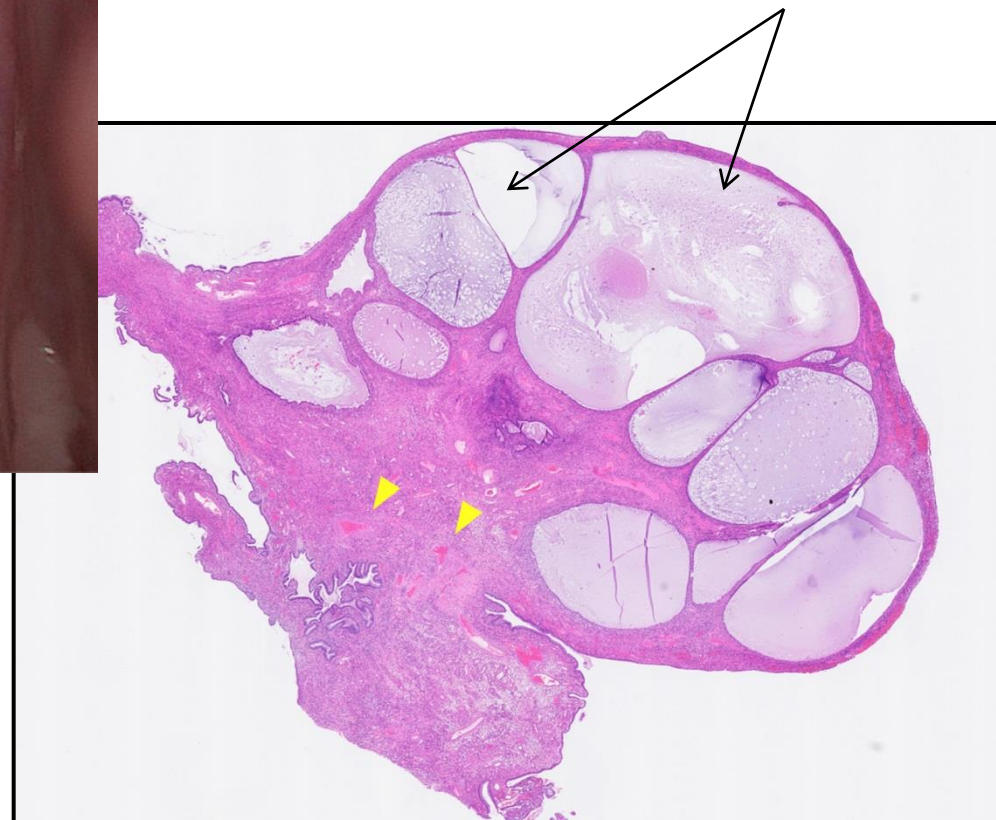
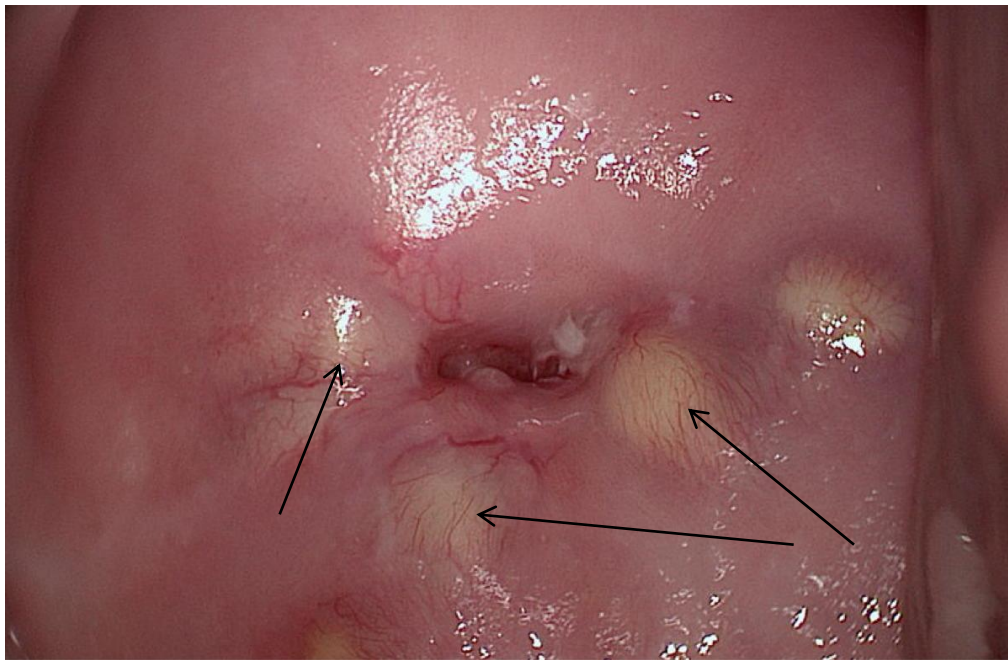


**Zervixpolyp**  
**Kontaktblutung**

**Zervikale Drüsen**  
**Gefäßen mit breitem Wand**



# Naboth Zyst dilatierte zervikale Drüsen



# HUMAN PAPILLOMVIREN

DNA Viren > 100 Typen

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



# HPV Infektion: Punktation: Intraepitheliale Kapillarschlingen

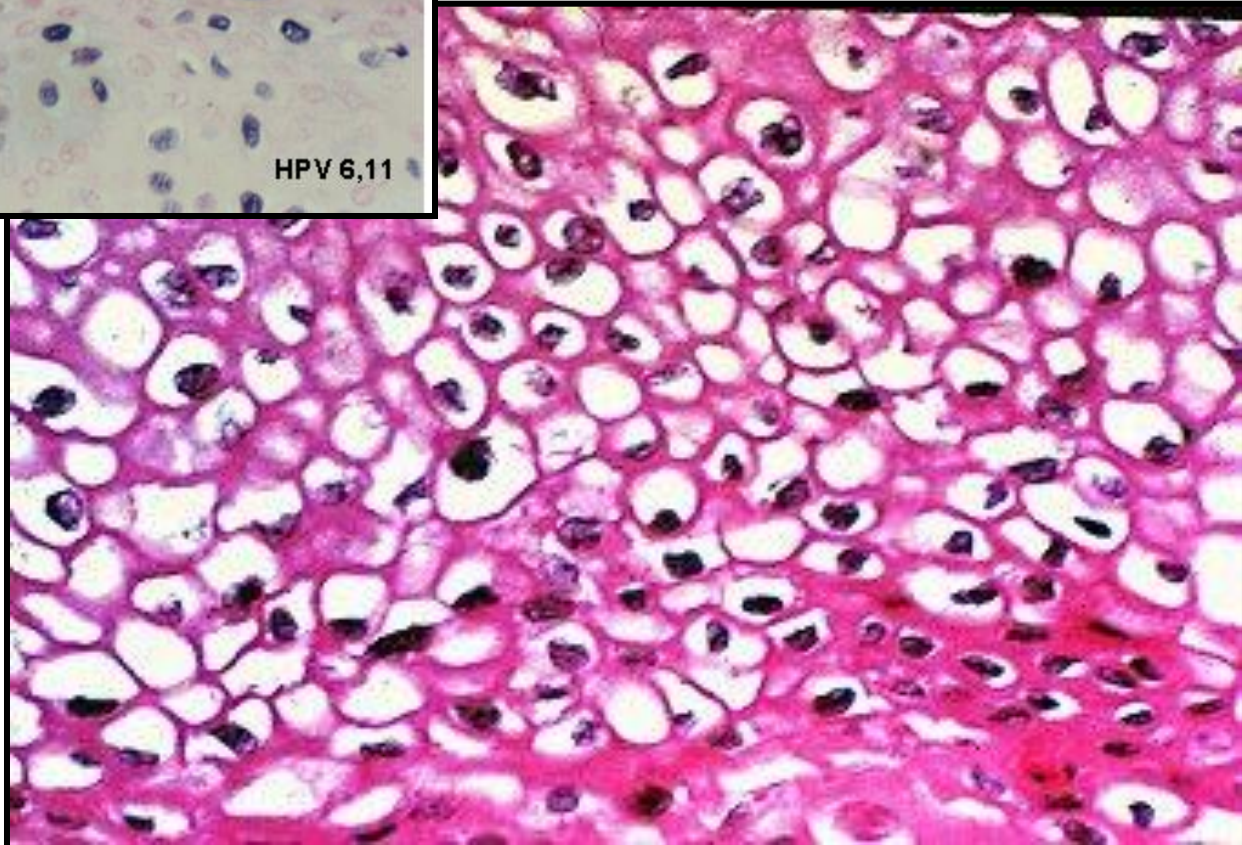
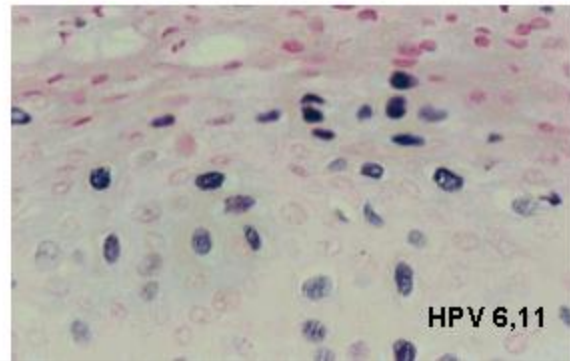
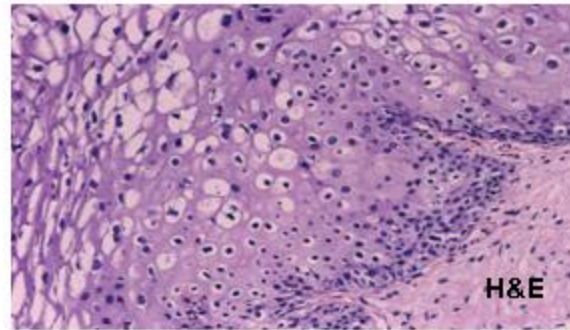
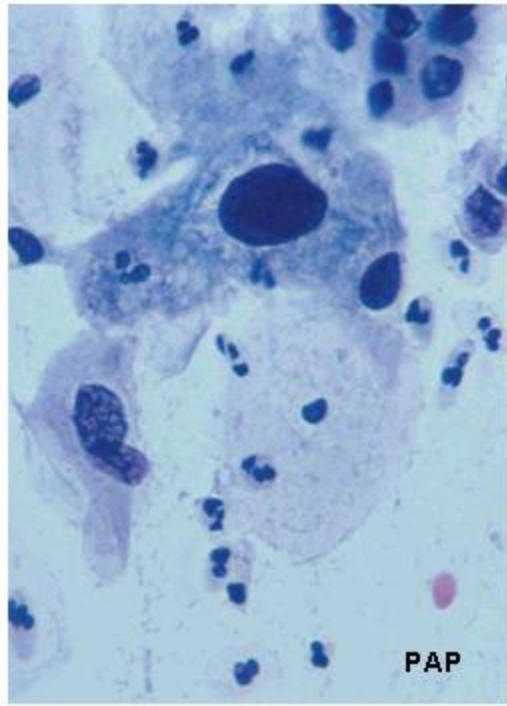




# Histologische Kennzeichen HPV-Infektion

- **Koilozyten** (perinukleäre Höfe / Halo, piknotische Kerne, Chromatinverklumpungen)
- **Akanthose**: Verbreiterung des Epithels
- **Dyskariozyten**: Oberflächliche Verhornung in unteren Schichten
- **Doppelkernige Zellen**

# HPV Infektion

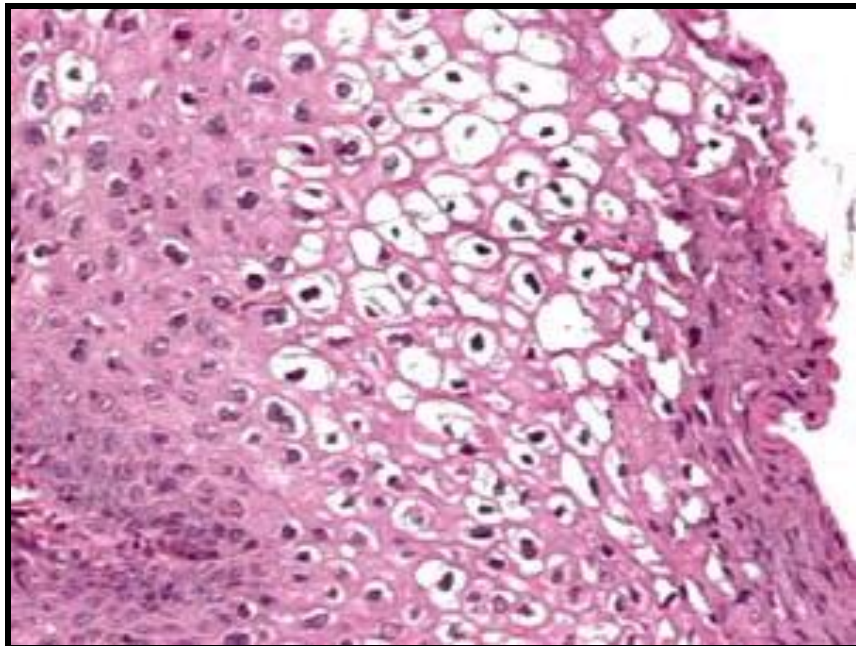
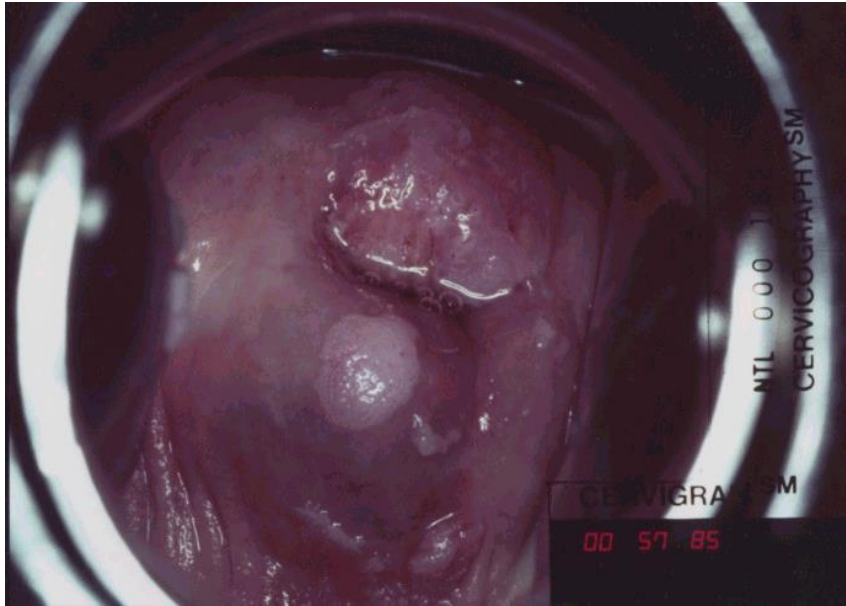


# Kondylomatöse Läsionen

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



# Condyloma acuminatum (Spitzen Condylomen)





# 49 J. Mann - Scrotum



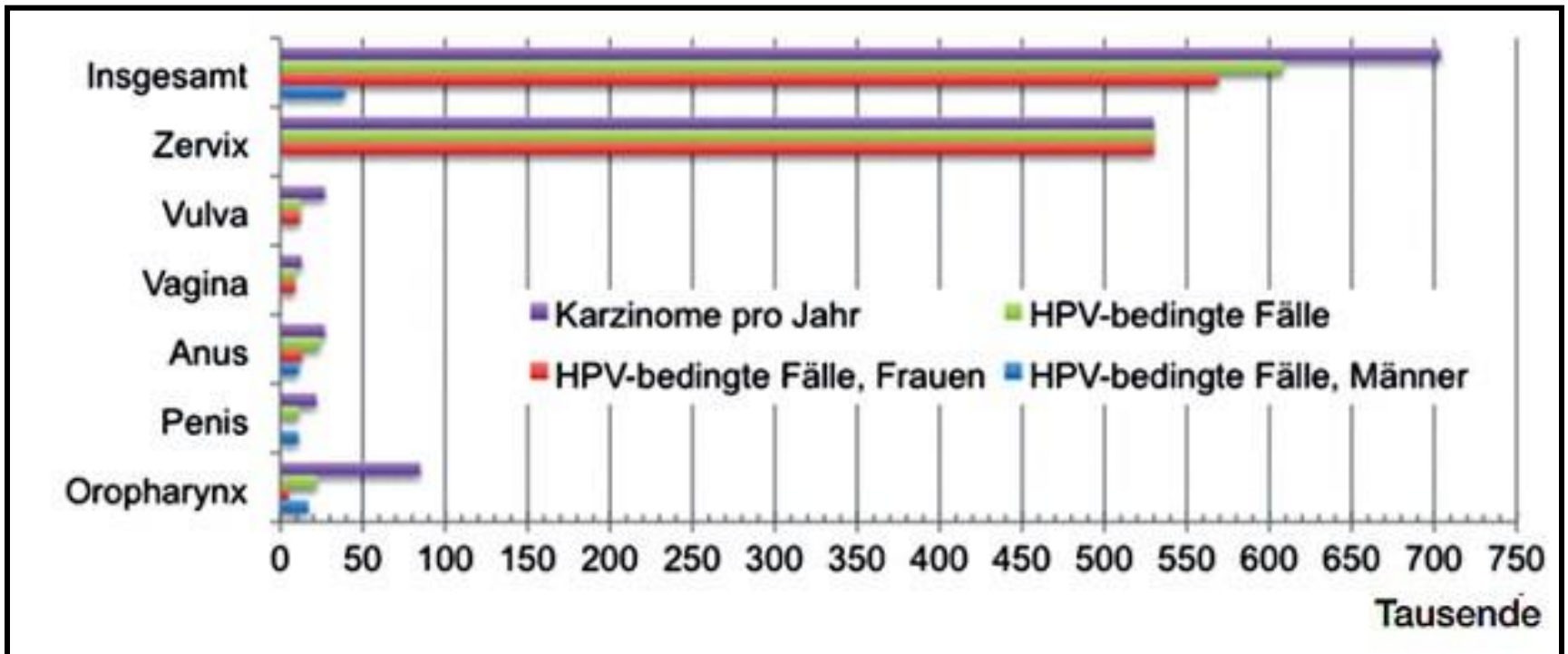
# PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN

## Z(C)ERVIKALE, INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (CIN), DYSPLASIE

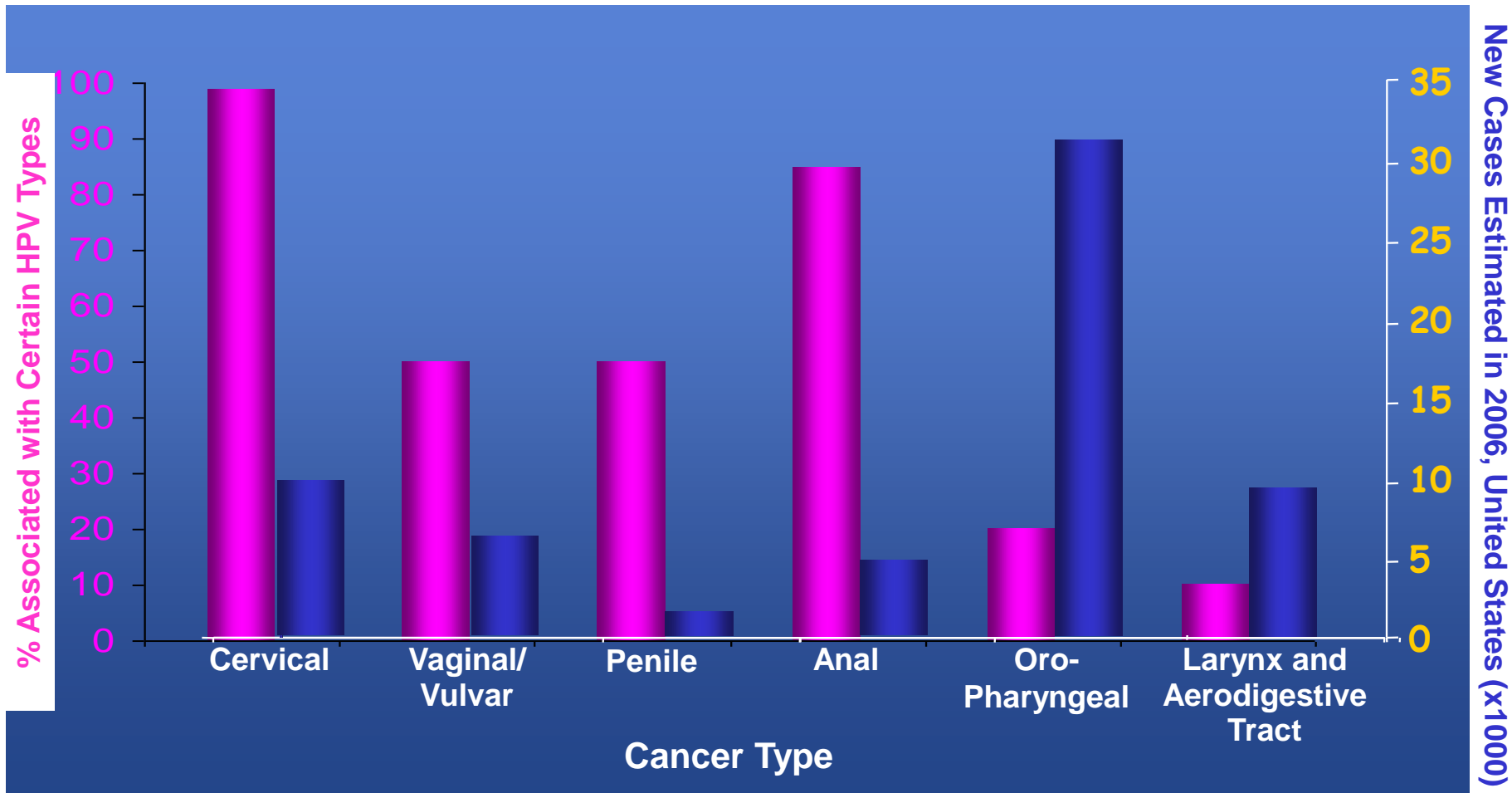
- „GUTARTIGE“ Viren - Kondylomatöse  
Läsionen
  - Niedriges onkogenes Risiko: HPV 6,11 (42,43,44,53)
- „BÖSARTIGE“ Viren - CIN, Karzinom
  - Hochrisikogruppe: HPV 16,18,(45,46,58)

High risk HPV  
(hrHPV)

- Intermedier Risikogruppe:
  - 31,33,35,39,51,52,59,68



# HPV und Karzinom



Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.



# DYSPLASIE = Intraepitheliale Neoplasie

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

Abnormales Wachstum mit einer  
gestörten Gewebsdifferenzierung

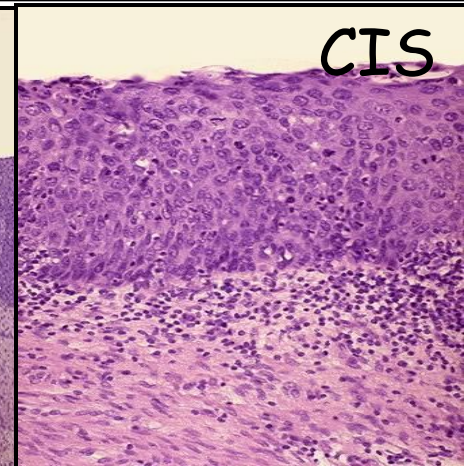
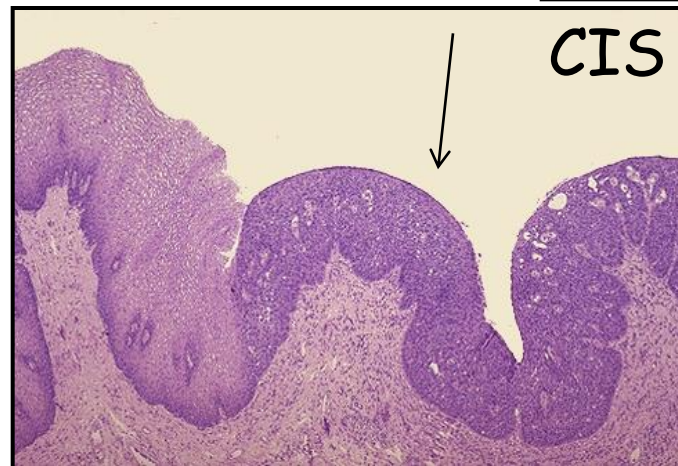
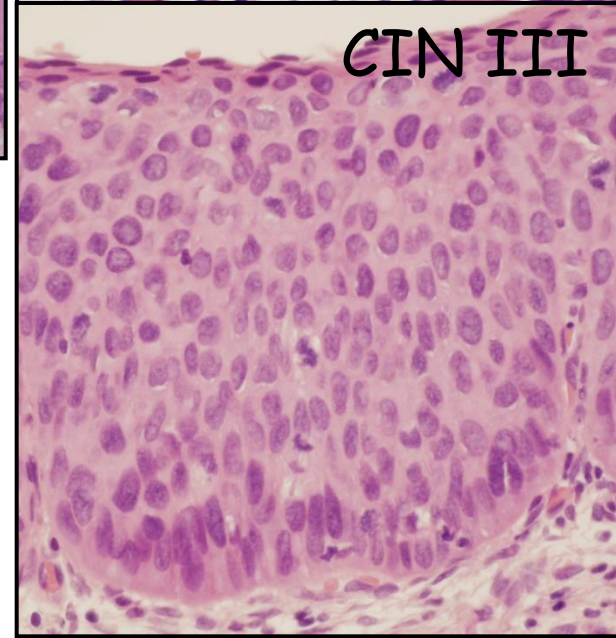
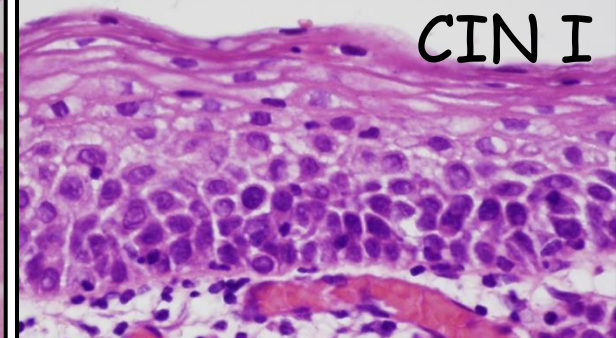
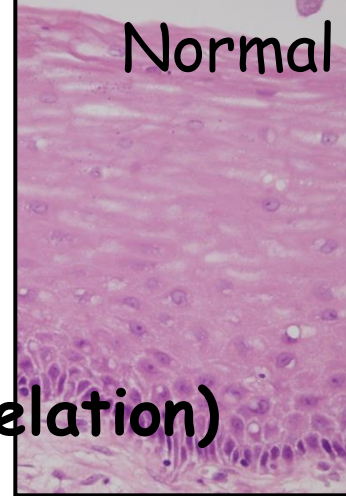
Erhöhte Proliferation,  
Differenzierungs- und Ausreifungs  
Störungen

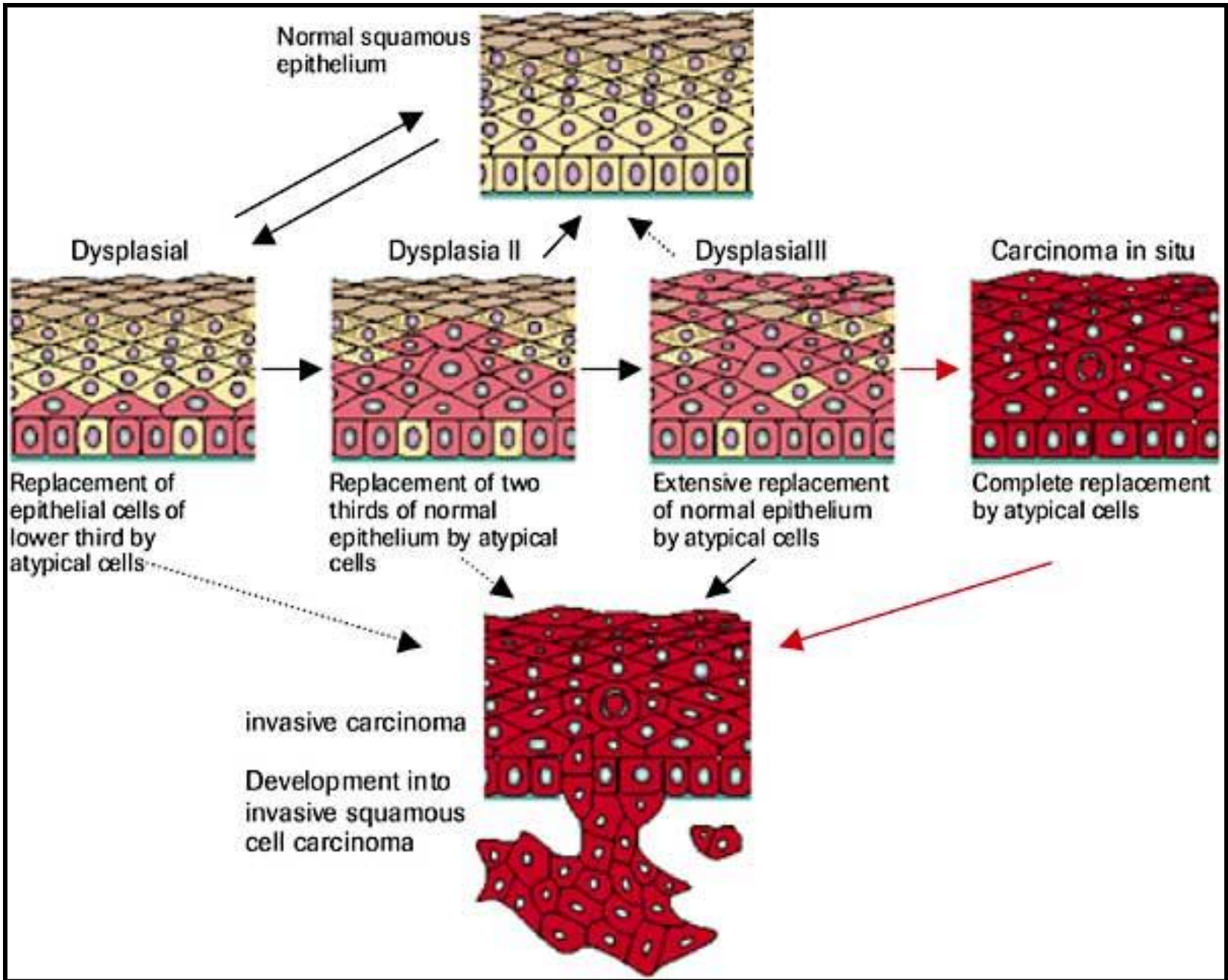
# Dysplasie = cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN) (seit 1930)

- CIN I = leichte Dysplasie (untere 1/3 von Epithel)
- CIN II = mäßige Dysplasie (2/3 von Epithel)  
(Transformation???)
  - p16 negative
  - p16 positive
- CIN III = schwere Dysplasie (3/3 von Epithel, aber oberste Schicht ist noch normal)
- Carcinoma in situ - CIS (ganze Epithel)
- **CIN III = CIS**

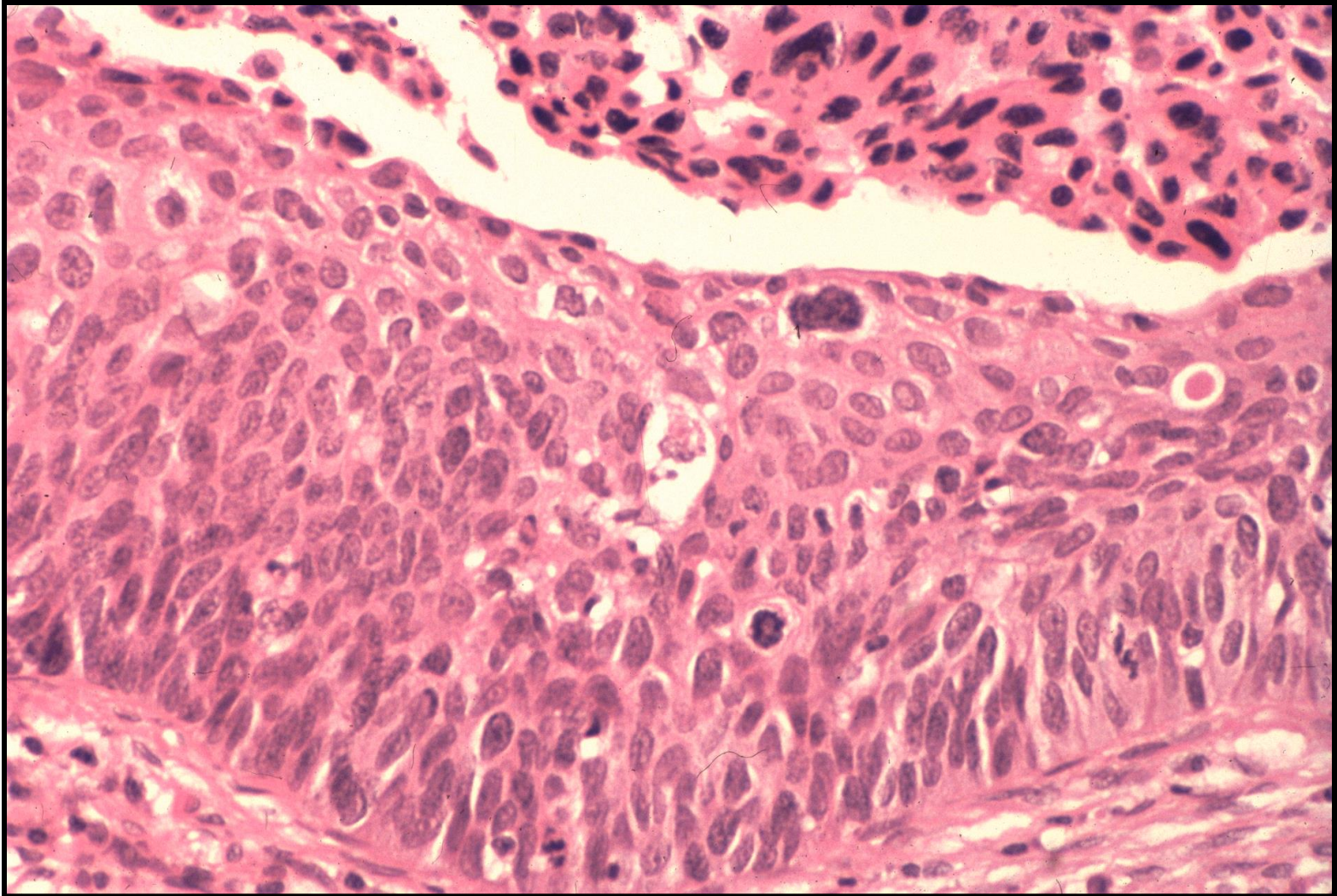
# DYSPLASIE

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





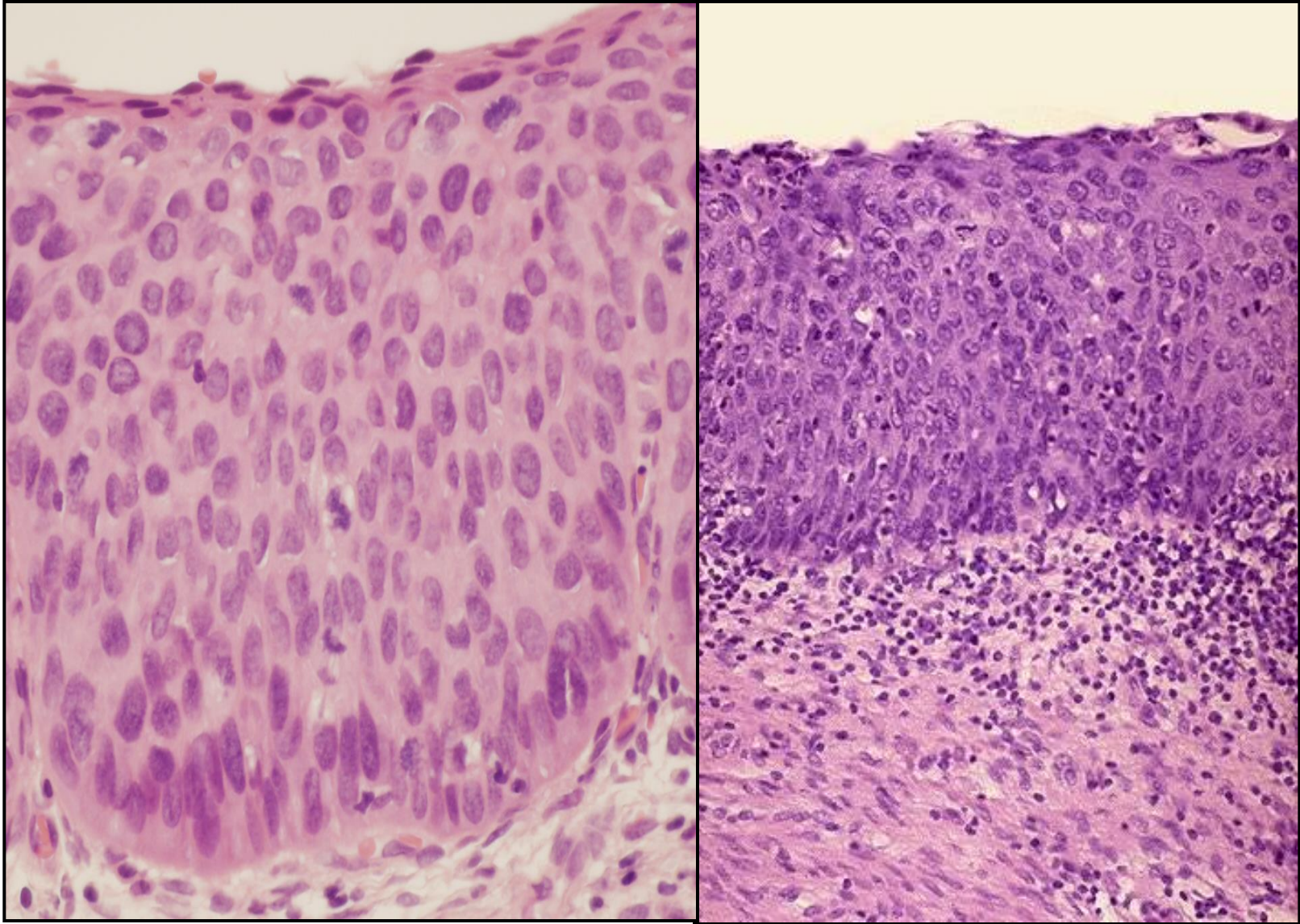




**Schwere Dysplasie:  
Oberflächendifferenzierung ist noch erkennbar**



# Dysplasie - Carcinoma in situ

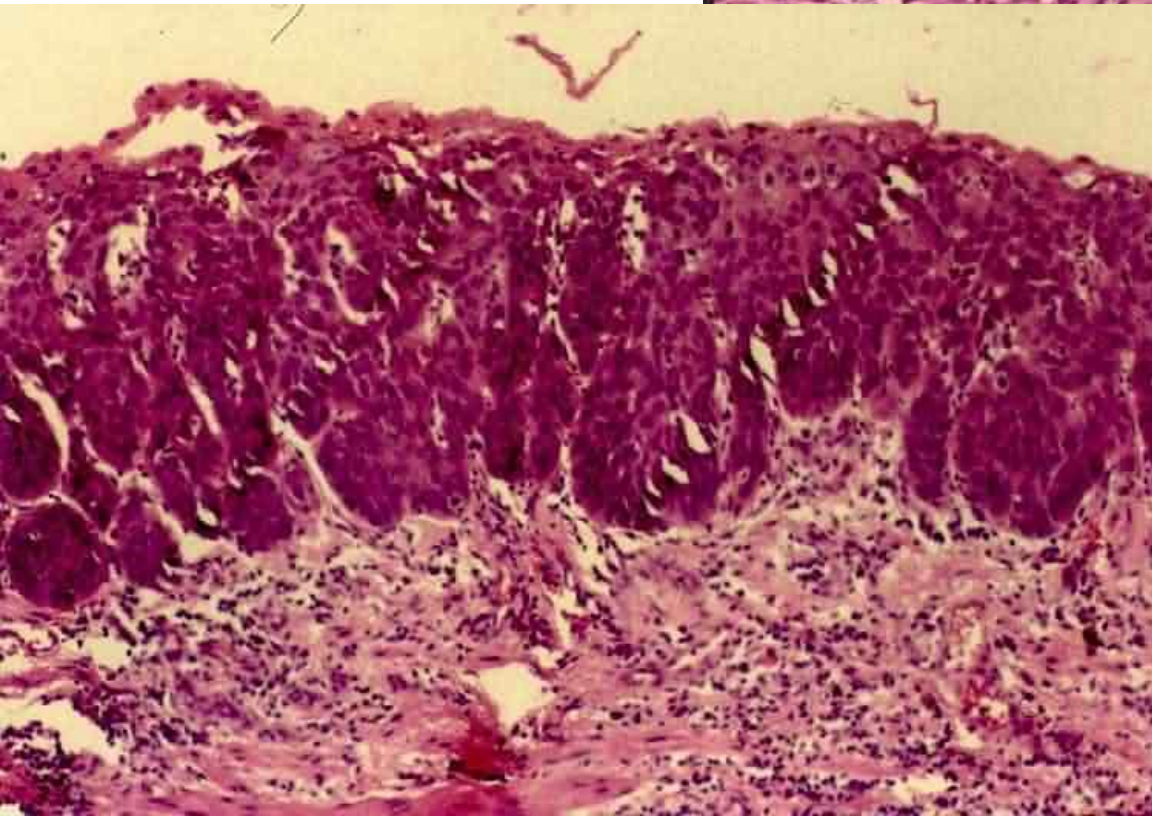
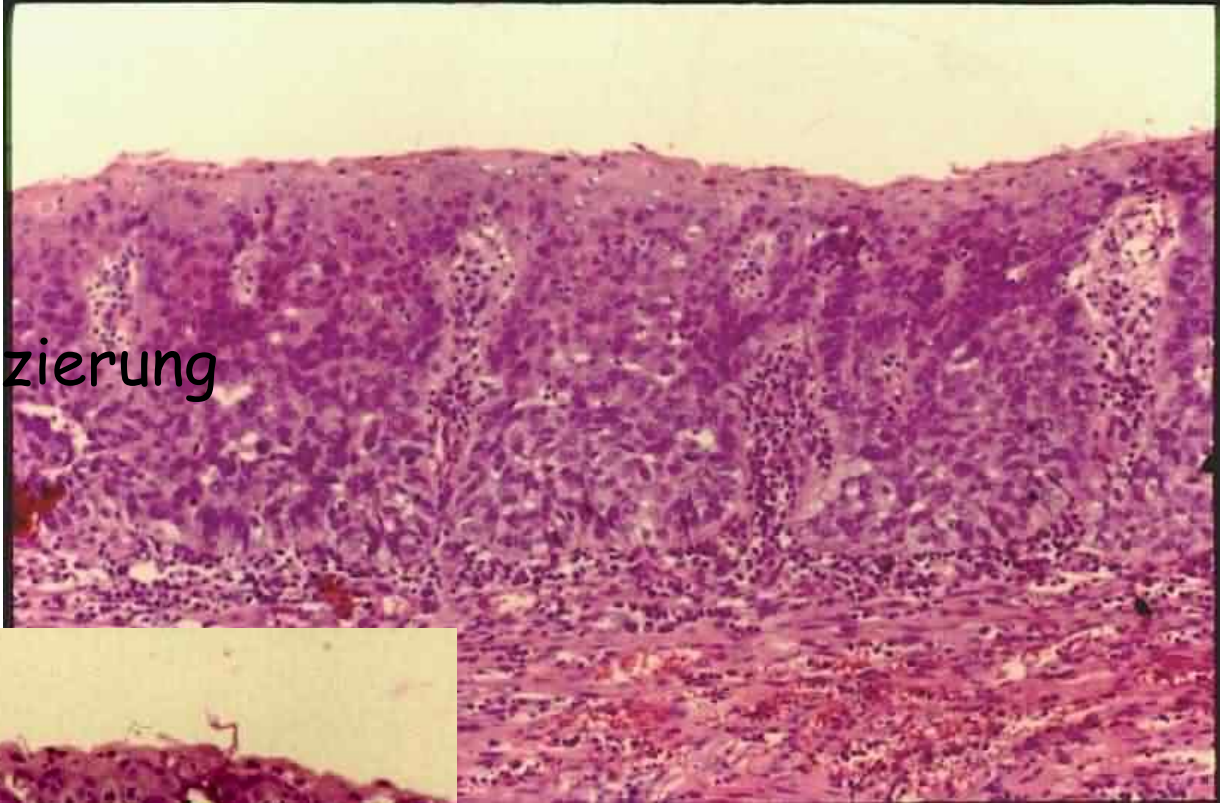


**Die Basalmembran wird nicht durchbrochen!!!!**



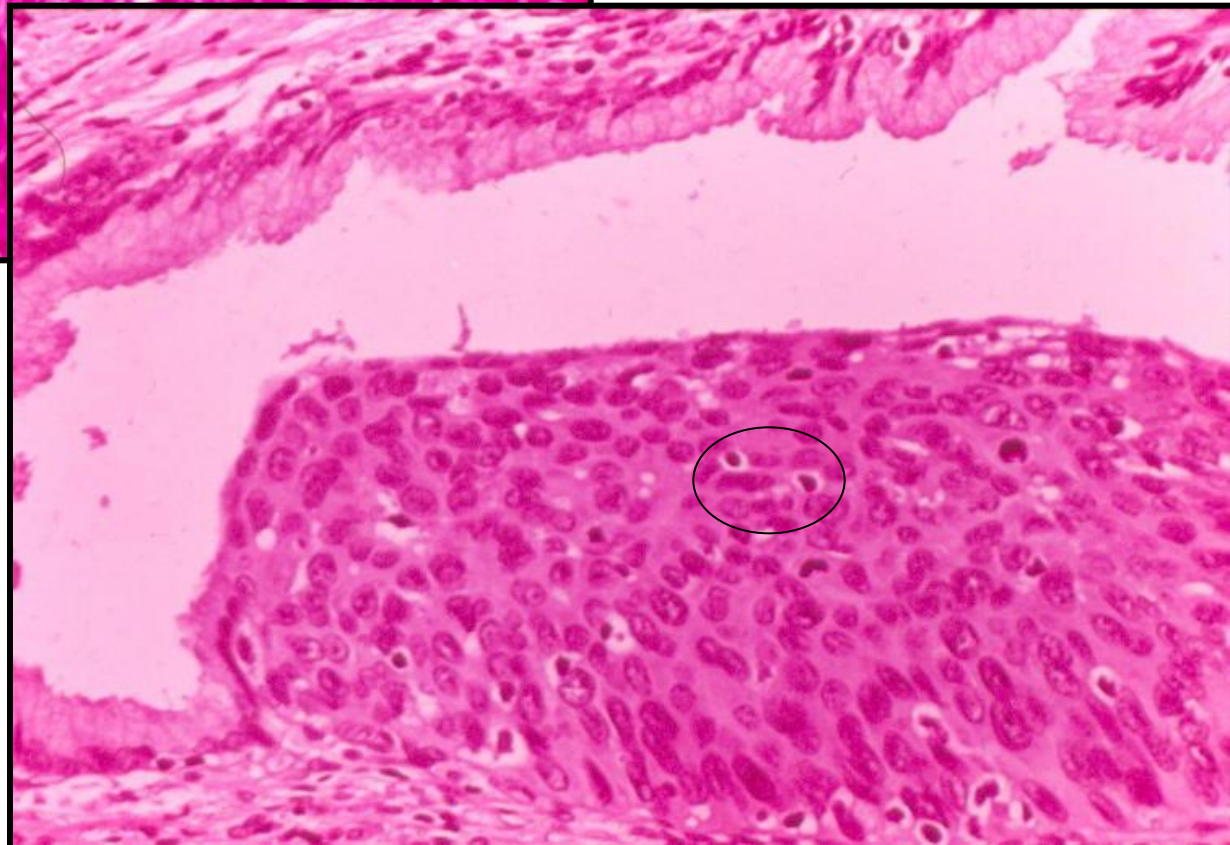
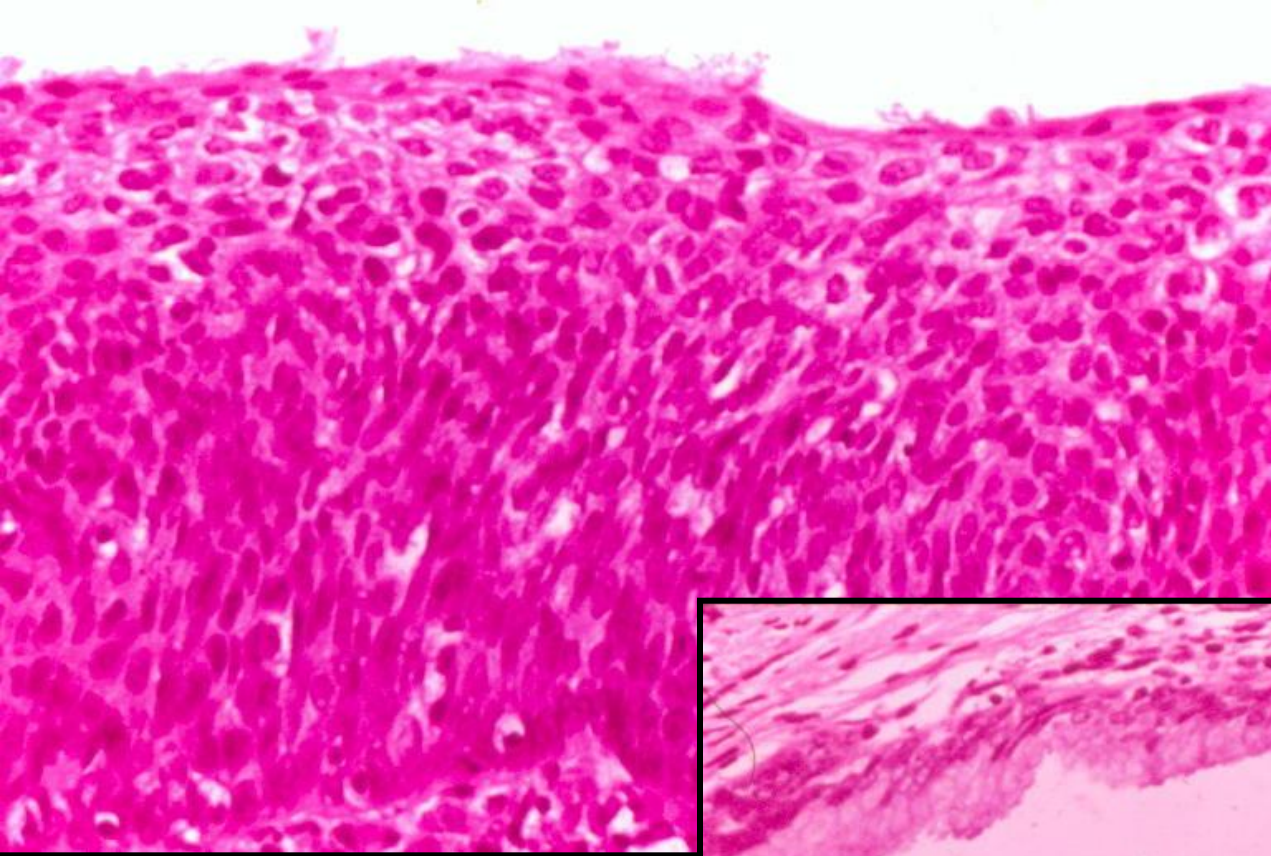
# Carcinoma in situ

- starke Atypie
- Verlust der Oberflächendifferenzierung



**Mikroinvasion  
bis zu 3 mm!!!**

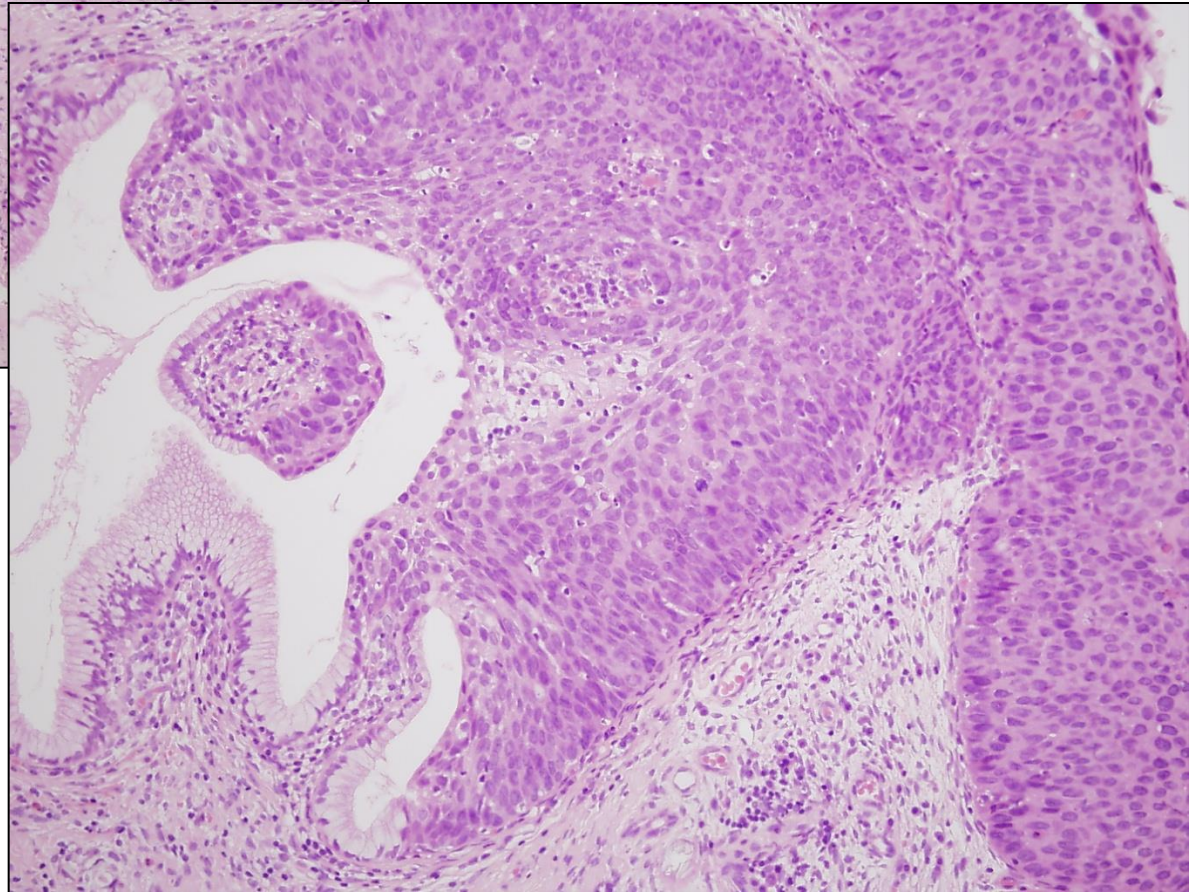
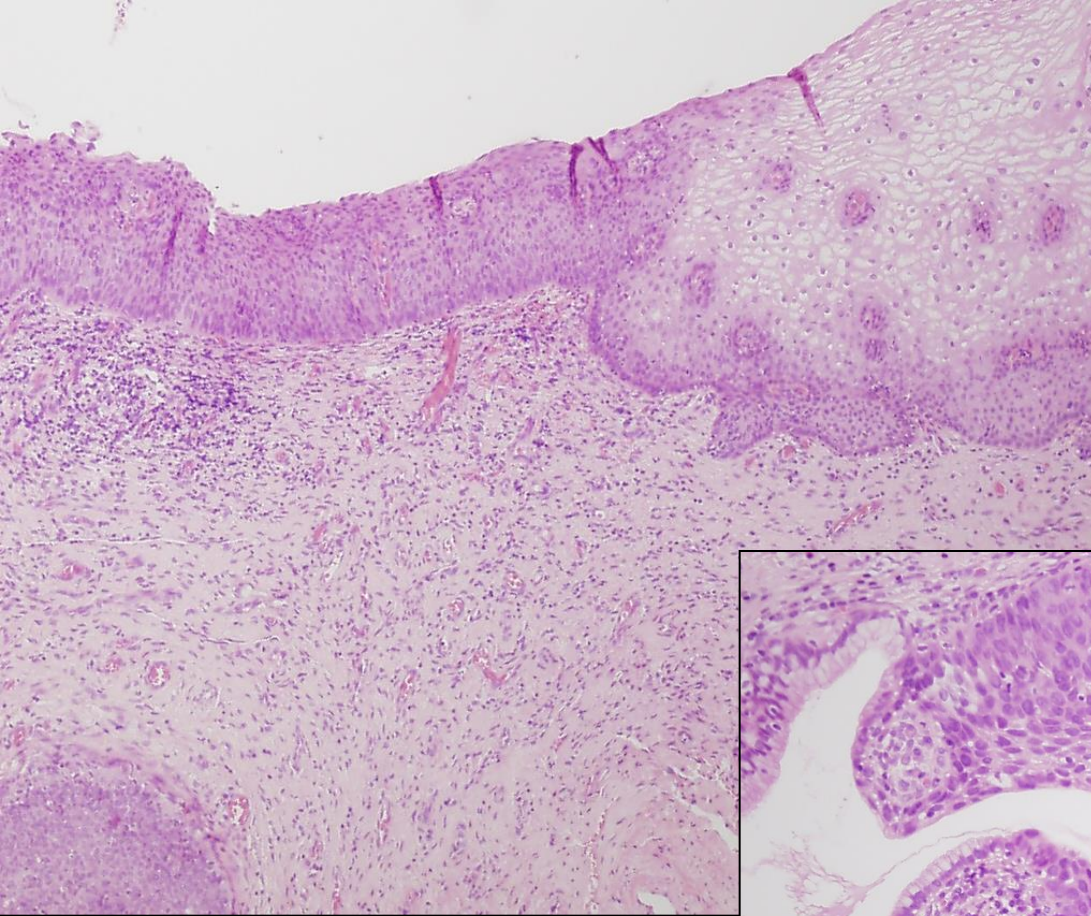




**Carcinoma in situ**



**Carcinoma in-situ,  
in der Drüsen**

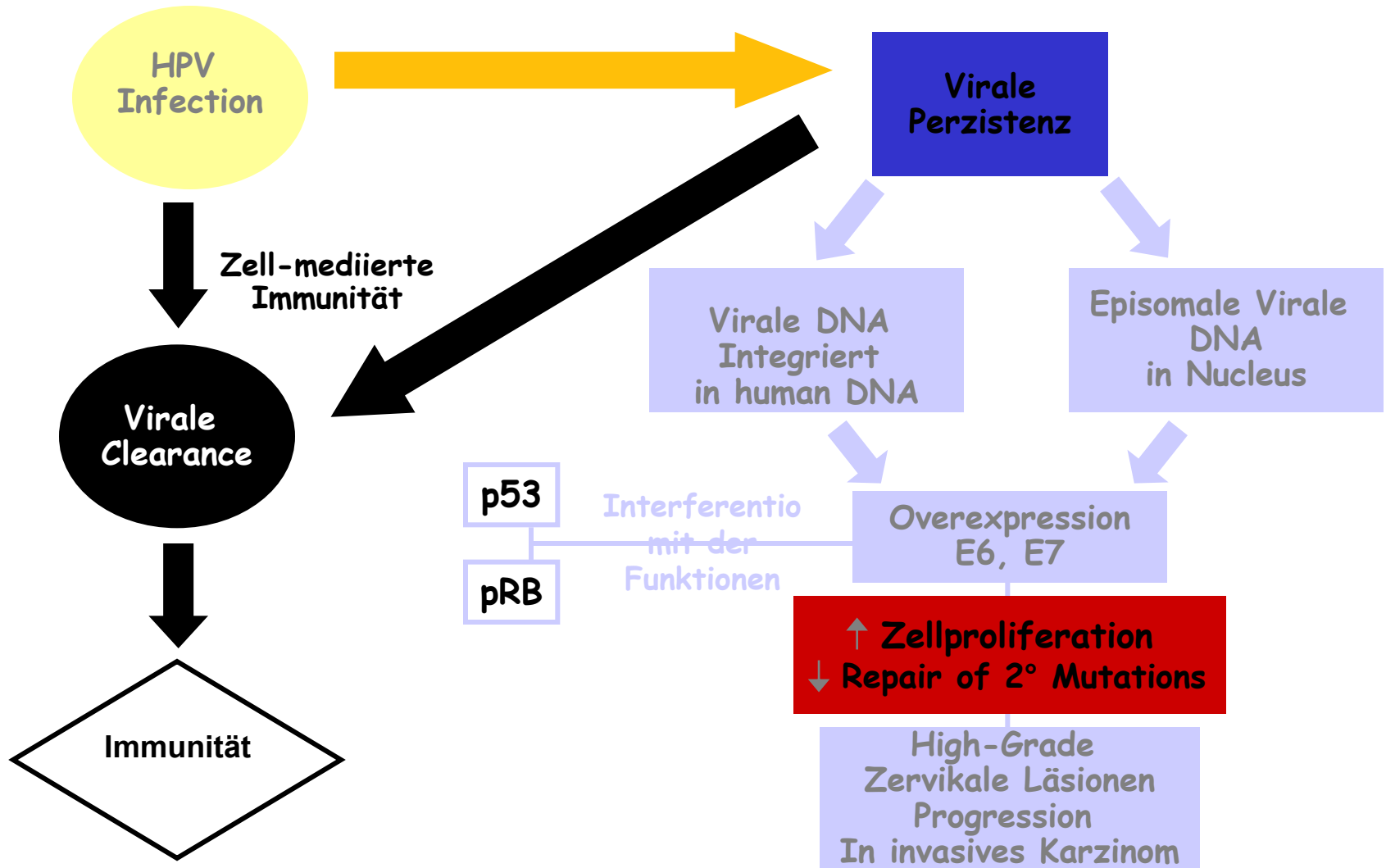


# HPV 16, 18, 31, 33 .....

- 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: **CIN1, Koilozyten**
- **Persistierende Infektion:** 20% - malignische Transformation: **Insertion** in die DNA - early (E) Protein (Gen-Produkte der Viren) Expression (E6- p53, E7 - Rb)

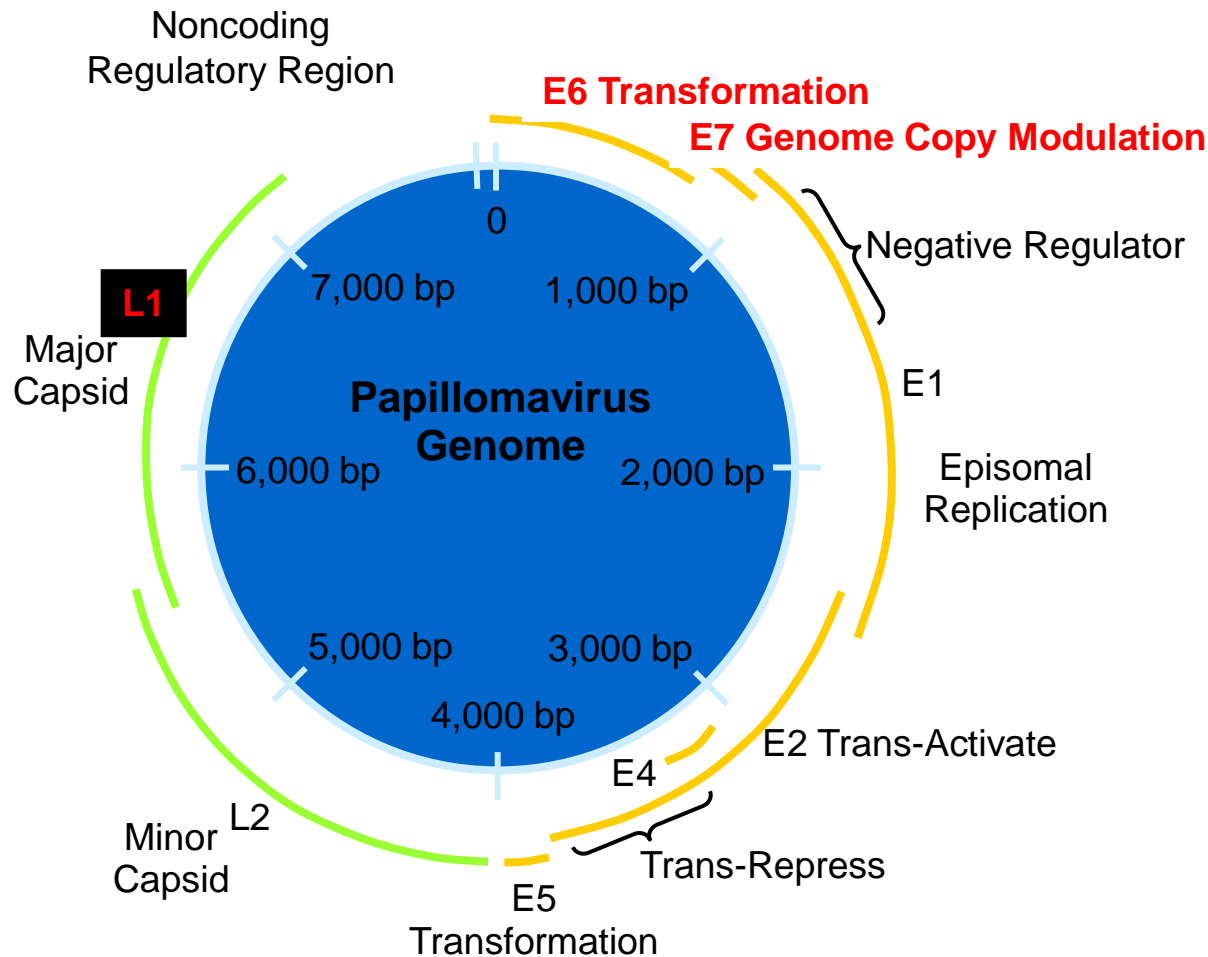
„Multistep process“: von virale Integration bis Karzinom: 10-12 J

# Karzinogenese



1. Castle PE. *J Low Genital Tract Dis.* 2004;8:224–230. 2. Frazer IH. *Nature Rev Immunol.* 2004;4:46–54. 3. Doorbar J. *J Clin Virol.* 2005;32(suppl):S7–S15. 4. Münger K, Basile JR, Duensing S, et al. *Oncogene.* 2001;20:7888–7898. 5. Furumoto H, Irahara M. *J Med Invest.* 2002;49:124–133.

# Struktur der HPV Genom<sup>1</sup>



\*Bars represent open reading frames. E = early region; L = late region; bp = base pair

1. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-163. Reprinted by permission of Oxford University Press.



# Onkoproteine, die zelluläre Tumorsuppressor-Proteine wie p53 (E6) oder RB (E7) inaktivieren

## E6 Protein

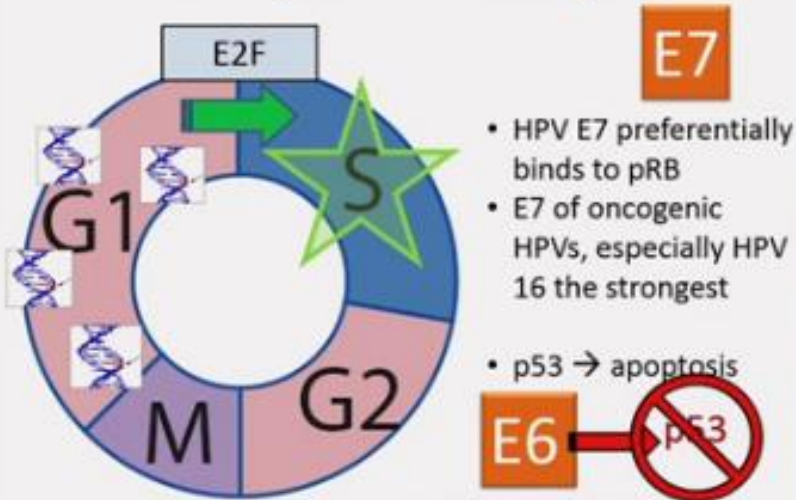
- Blockierung von p53,<sup>1,2</sup>:
  - Verlust der Kontroll von Zellcyclus
  - Hemmung der Apoptose
- Dereguliert der DNA Transcription und Replication<sup>1</sup>
- Stimuliert der Immortalisation<sup>1</sup>

## E7 Protein

- Destabilisierung von RB Gen<sup>3,4</sup>:
  - Akzeleration von DNA Synthese und zellzyclus
  - Abbruch der Kontroll der Zellzyclus
  - Schädigung der Zellmetabolismus<sup>3</sup>
- Induktion der Chromosomale Veränderungen und Mutation

1. Mantovani F, Banks L. *Oncogene*. 2001;20:7874-7887. 2. Li T-T, Zhao L-N, Liu Z-G, Han Y, Fan D-M. *World J Gastroenterol*. 2005;11:931-937. 3. Münger K, Basile JR, Duensing S, et al. *Oncogene*. 2001;20:7888-7898. 4. Furumoto H, Irahara M. *J Med Invest*. 2002;49:124-133.

## HPV hijacks the cell cycle



Modified from Lohoue et al., Public Health Genomics, 2008

## Effect of HPV on the cell cycle

**E6 + E7**

- Combined effect of E6 and E7
  - Maintain damaged cells in a hyper-proliferative state
  - immortalize cells with un-repaired DNA damage

## What is p16?

It is a tumor suppressor protein that is a biomarker for *transforming HPV infection* and can be used as a *surrogate marker* of HPV-associated precancer

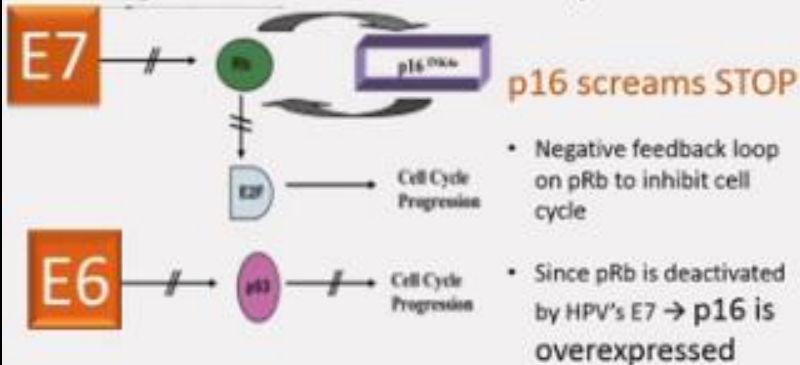
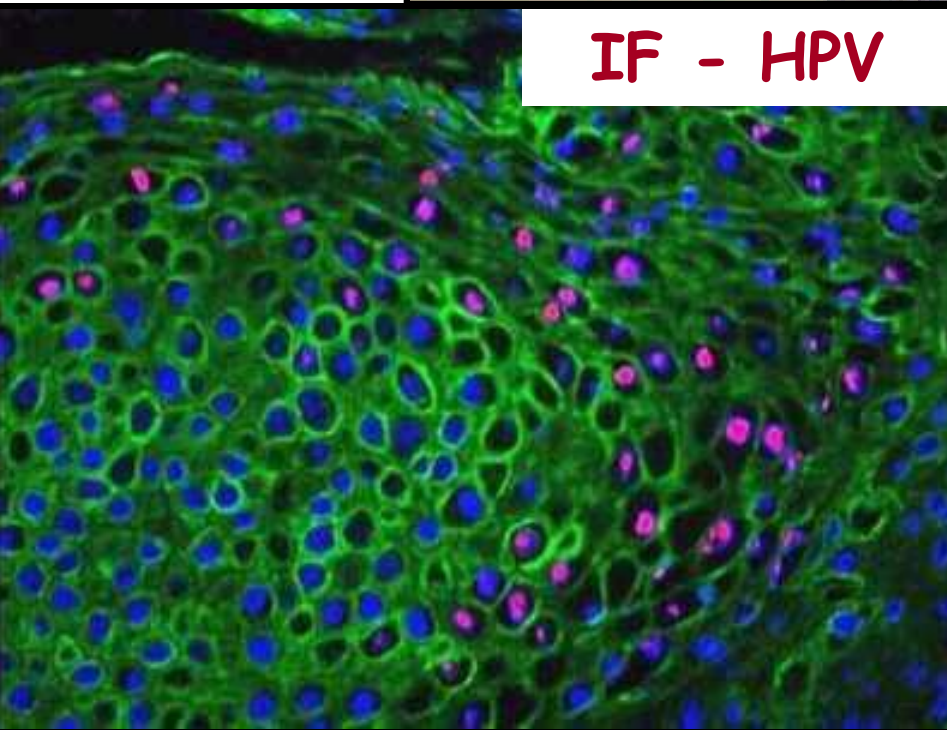
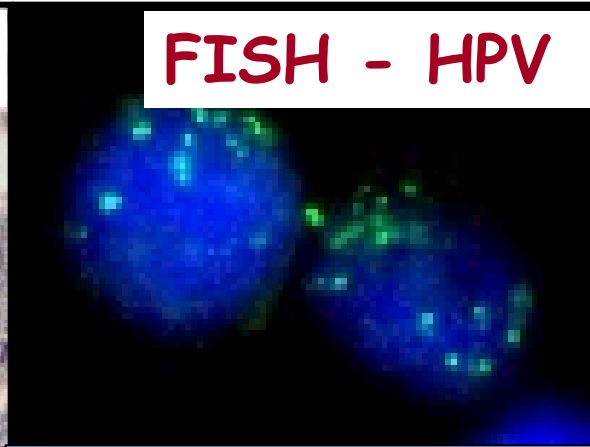
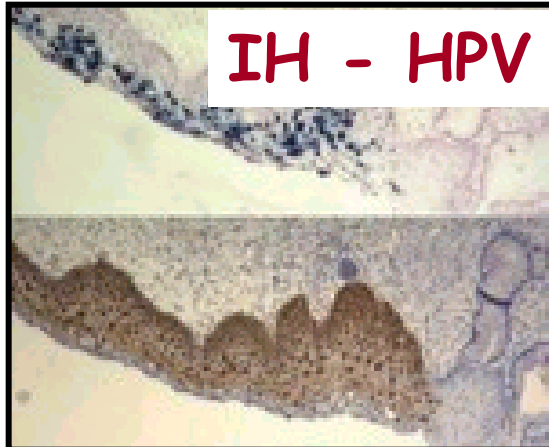


Diagram modified from Thomson et al. Human papillomavirus: molecular to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. Human Pathology, 2006; 39(2):124 - 166.

Wachstumsstimulierende und Transformierende Proteine: E6, E7

**Rb, p53 Inaktivierung**

**p16 Overexpression (überexprimiert ist)**



p16 positive stain = "Block positive"

- Strong and diffuse staining
- Nucleus or nucleus plus cytoplasmic staining
- Of the basal cell layer with upward extension involving at least 1/3 of the epithelium

Anal HSIL

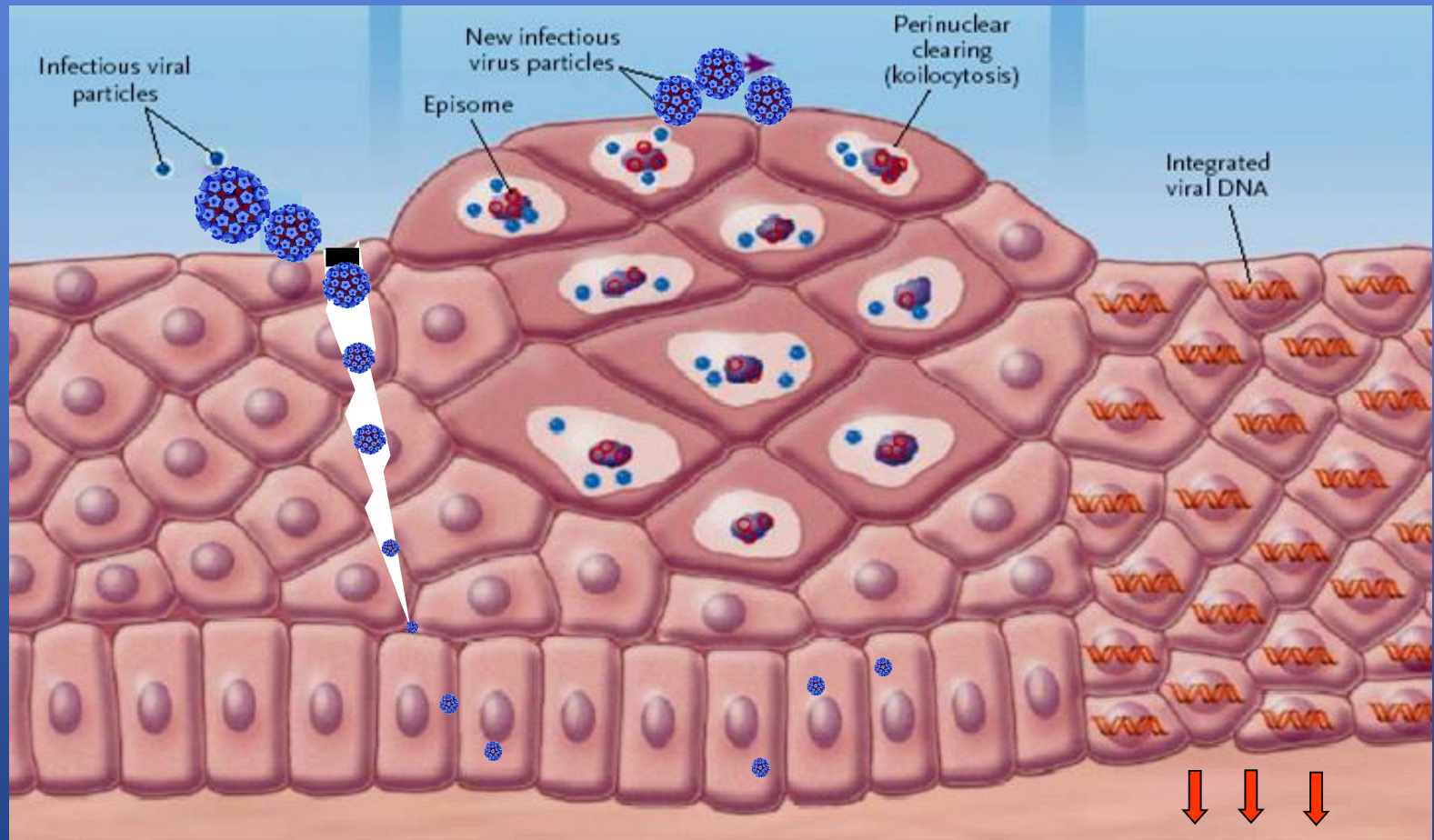
- CIN I
  - ca. 50% bilden spontan zurück
  - 10% entwickeln sich zu CIN III
  - Weniger als 2% verwandeln sich in invasives Karzinom
- CIN III
  - Mindestens 20% verwandeln sich in 10 Jahren in invasives Karzinom



Normal  
Cervix

HPV Infection /  
CIN 1

CIN 2 / CIN 3 /  
Cervical Cancer



\*CIN = cervical intraepithelial neoplasia

1. Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

# CIN - Kolposkopie

## Colposcopy findings confirmed by histology

- CIN 1: Mild dysplasia; includes condyloma (anogenital warts)
- CIN 2: Moderate dysplasia
- CIN 3: Severe dysplasia; cancer in situ (CIS); FIGO Stage 0

**CIN 1**



Photo courtesy of Dr. J. Monsonego

**CIN 2**



Photo courtesy of Dr. J. Monsonego

**CIN 3**

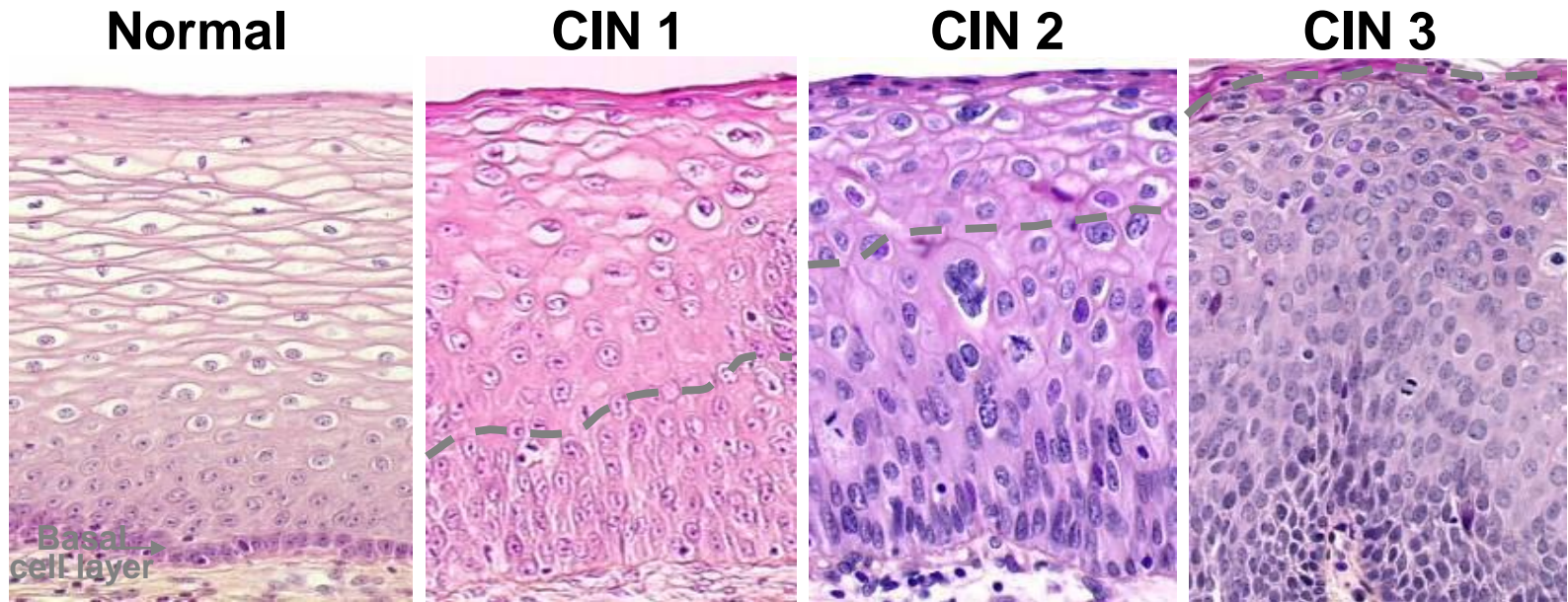


From IARC, 2003.<sup>4</sup>

1. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al, for the ASCCP-Sponsored Consensus Congress. *JAMA*. 2002;287:2120–2129. 2. Bonnez W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557–596. 3. Canadian Cancer Society. Cervical Cancer: What you need to know. Available at: [http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit\\_86751114/63/40/151140772cw\\_library\\_wyntk\\_cervical\\_en.pdf](http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86751114/63/40/151140772cw_library_wyntk_cervical_en.pdf). Accessed March 13, 2006. 4. Reprinted with permission from Sellors JW, Sankaranarayanan R, eds. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.

# Histopathology: CIN

- CIN 1: Mild dysplasia; includes condyloma (anogenital warts)
- CIN 2: Moderate dysplasia
- CIN 3: Severe dysplasia; CIS; FIGO stage 0

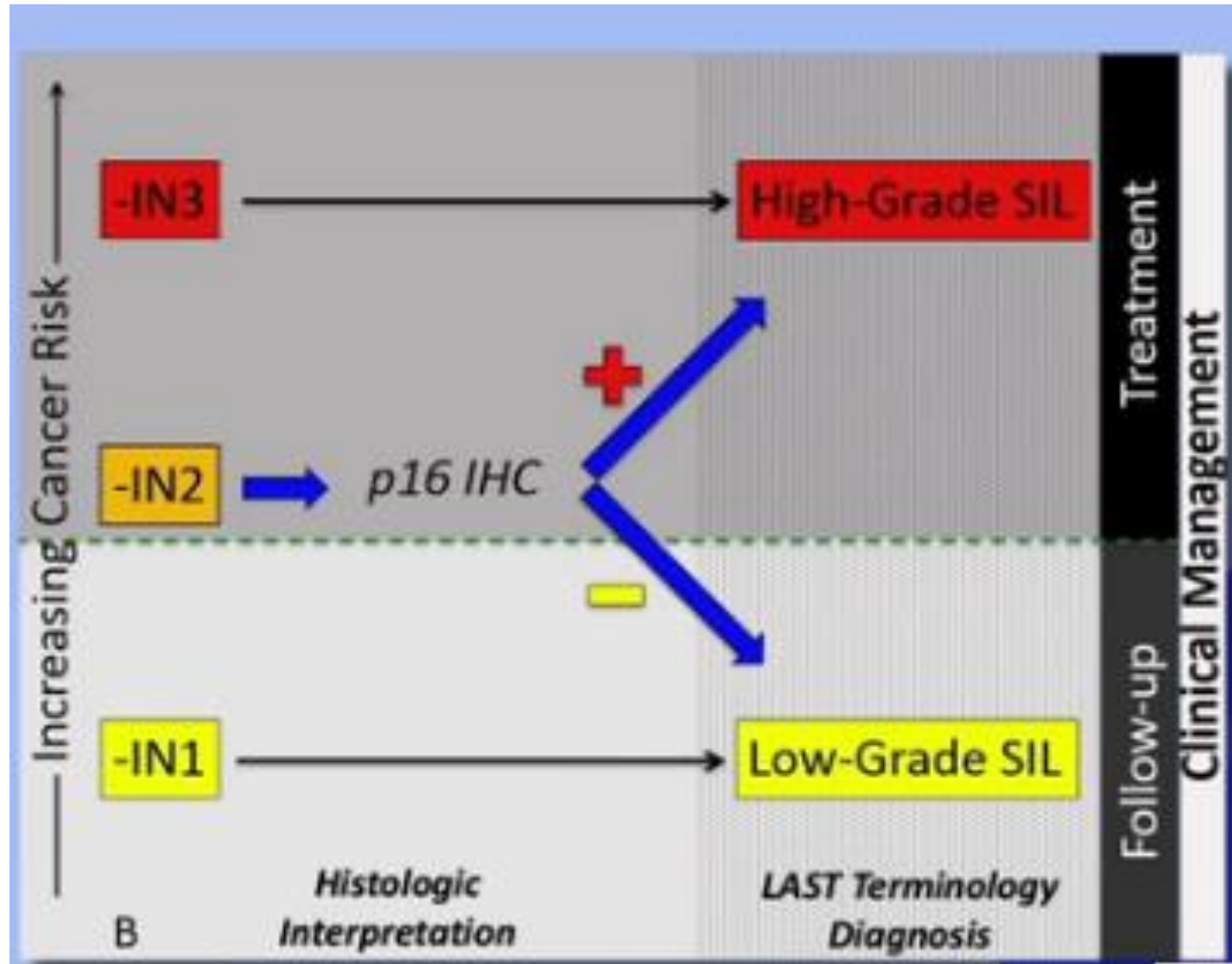


All figures reprinted with permission from Frappart, et al. Histopathology and Cytopathology of the Uterine Cervix. Digital Atlas, Lyon, France: IARC Press, 2004.

1. Frappart L, Fontaniere B, Lucas E, Sankaranarayanan R, eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004. Bonne W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557–596. 3. Canadian Cancer Society. Cervical Cancer: What you need to know. Available at: [http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit\\_86751114/63/40/151140772cw\\_library\\_wyntk\\_cervical\\_en.pdf](http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86751114/63/40/151140772cw_library_wyntk_cervical_en.pdf). Accessed March 13, 2006. 4. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al, for the ASCCP-Sponsored Consensus Congress. *JAMA*. 2002;287:2120–2129.



# p16 - Relevanz





# EXFOLIATIVZYTOLOGIE

## die zytologischen Befunde

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

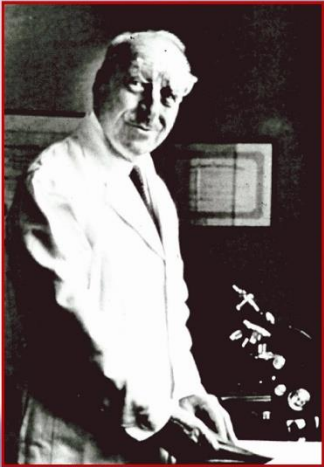


**VORSORGE!!!!**

**Ziel: Erkennung im frühen Ausbreitungsstadium**

# Vorsorge, Diagnostik

## PAP Test - Zytologie



### *Conventional Pap Test*

Introduced by Babes and Papanicolaou in 1920's

Became widely adopted in the US in the 1950's

Reduced cervical cancer dramatically

*Dr. George M. Papanicolaou  
1883-1962*

+

## HPV Test, Typisierung



Prof. Harald zur Hausen

HPV-DNA Test, und ein nachfolgender Zytologie-Test nur, wenn bei der Patientin HR-HPV-DNA nachweisbar ist

# 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

# The Bethesda System of Nomenclature for Cervical Smears

- First Conference: Bethesda, MD
  - December 12-13, 1988
- Second Conference: Bethesda, MD
  - April 29-30, 1991
- Third Conference:
  - ?? 2000

# 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

Tab.: Österreichische gynäkologische Zytologie-Nomenklatur 2017 mit Bethesda-Äquivalent

PAP-Gruppe	Textliche Befundwiedergabe Zervixzytologie	Äquivalent: Bethesda-System 2015
0	nicht beurteilbar	unsatisfactory for evaluation
	a) nicht bearbeitet wegen technischer und/oder administrativer Mängel ... (Ursache angeben)	a) rejected specimen (not processed) because ... (specimen not labelled, slide broken etc.)
	b) bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen ... (Ursache angeben – siehe Abstrichqualitätskriterien)	b) fully evaluated, unsatisfactory specimen: Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of ... (obscuring blood etc.)
I	normales, altersentsprechendes Zellbild (inkl. Plattenepithelmetaplasie) in gut beurteilbaren und repräsentativen Abstrichen; vermehrte Entzündungszellen ohne Epithelalteration; Atrophie ohne Zytolyse in repräsentativen Abstrichen	negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)
II	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 <sup>3</sup> 45 Jahre); bestrahlungsassozierte Zellveränderungen; atrophes Zellbild mit Zytolyse	negative for intraepithelial lesion or malignancy/ other (NILM)
	normales, altersentsprechendes Zellbild, allerdings mit eingeschränkter Abstrichqualität	
III	stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (SIL oder invasives Karzinom nicht auszuschließen)	atypical squamous cells – undetermined significance (ASC-US)
	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.	atypical squamous cells – cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)
IIID	HPV-assoziierte Zellveränderungen (Koilozyten, Dyskeratozyten).	low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
	Zellen einer niedriggradigen squamösen intraepithelialen Läsion/ Neoplasie (LSIL). Optional: Entspricht vormalis einer CIN 1 oder geringgradigen Dysplasie	
IIIG	atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial oder nicht näher zuordenbar) eher proliferativ, reaktiv	atypical endocervical or endometrial or glandular cells (NOS or specify in comment) (AGC)
	atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial) mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen	atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic (AGC)
IV	Zellen einer hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsion/Neoplasie (HSIL). Optional: Entspricht vormalis einer CIN 2/3 oder mäßiggradigen bis hochgradigen Dysplasie.	high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
	Zellen eines endozervikalen Adenocarcinoma in situ (AIS)	endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
V	Zellen eines (vermutlich) invasiven Plattenepithelkarzinoms	squamous cell carcinoma
	Zellen eines Adenokarzinoms (wenn möglich spezifizieren: endozervikal oder endometrial oder extrauterin)	Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS)
	Zellen anderer maligner Tumoren (wenn möglich Tumorzelltyp gemäß aktueller WHO-Klassifikation angeben)	other malignant neoplasms (specify)

Petra Kohlberger, Die neue Gyn-Zyto-Nomenklatur 2018 im Kontext der OEGGG-Leitlinie 2015 – Stellungnahme der OEGGG zur überarbeiteten Fassung der ÖGZ und ÖGPath/IAP Austria Gynäkologie & Geburtshilfe • GA 01|2018 • 28.02.2018

<https://www.rosenfluh.ch/gynaekologie-2016-04/normale-und-abnormale-kolposkopische-befunde>

# Epitheliale 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



# Classification Terminology for Cervical Cytology: The 2001 Bethesda System

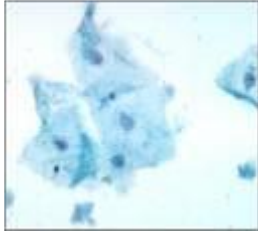


Photo courtesy of  
Marion M. Haber, MD.

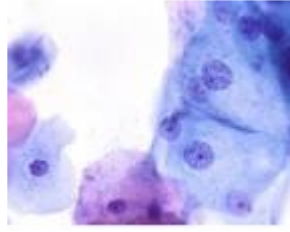


Photo courtesy of American  
Society of Cytopathology.

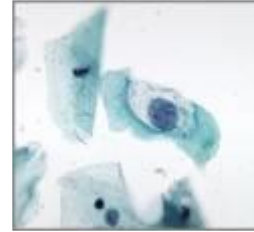


Photo courtesy of  
Marion M. Haber, MD.

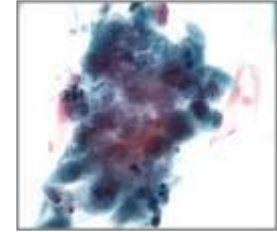


Photo courtesy of  
Marion M. Haber, MD.

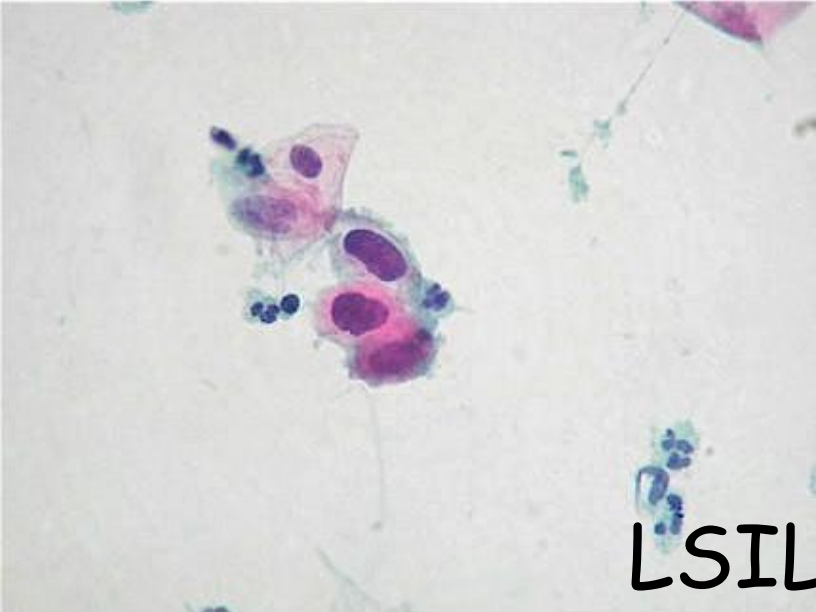
## Squamous cells<sup>1</sup>

- Atypical squamous cells (ASCs)
  - ASCs of undetermined significance (ASCUS)
  - ASC, cannot exclude high-grade SILs (ASC-H)
- Squamous intraepithelial lesions (SIL)
  - Low-grade SIL (LSIL): Mild dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1)
  - High-grade SIL (HSIL): Moderate and severe dysplasia, CIN 2/3, carcinoma in situ (CIS)
- Squamous cell carcinoma

## Glandular cells<sup>1</sup>

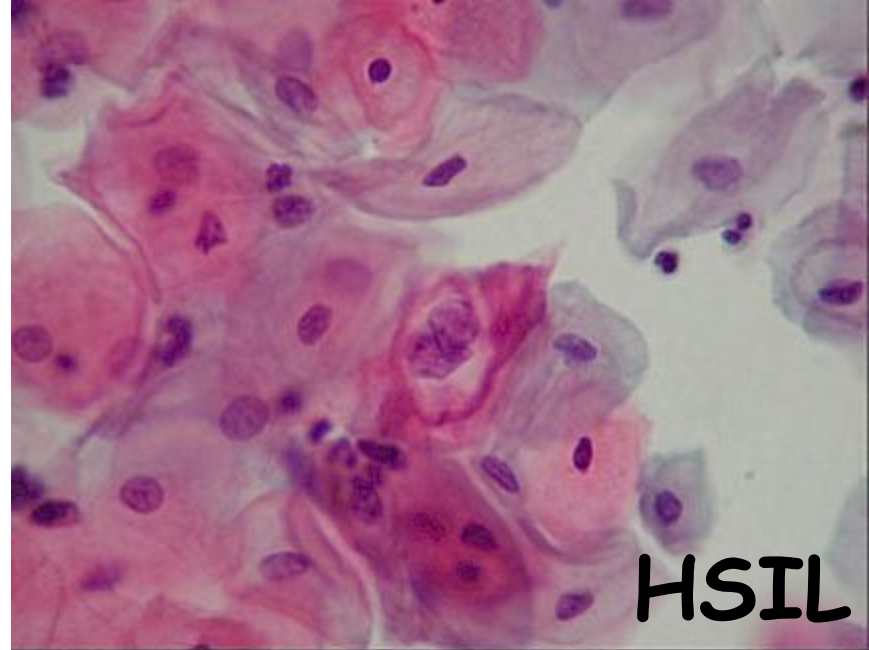
- Atypical glandular cells (AGCs)
- AGCs, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
- Adenocarcinoma

**Cytology findings should be confirmed by histology.<sup>2</sup>**



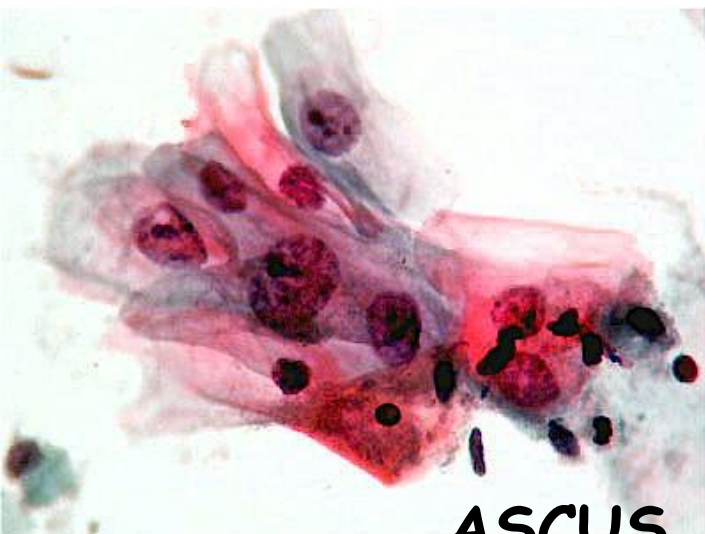
**LSIL**

Relação núcleo-citoplasmática muito aumentada; núcleos hipercromáticos de contornos irregulares.



**HSIL**

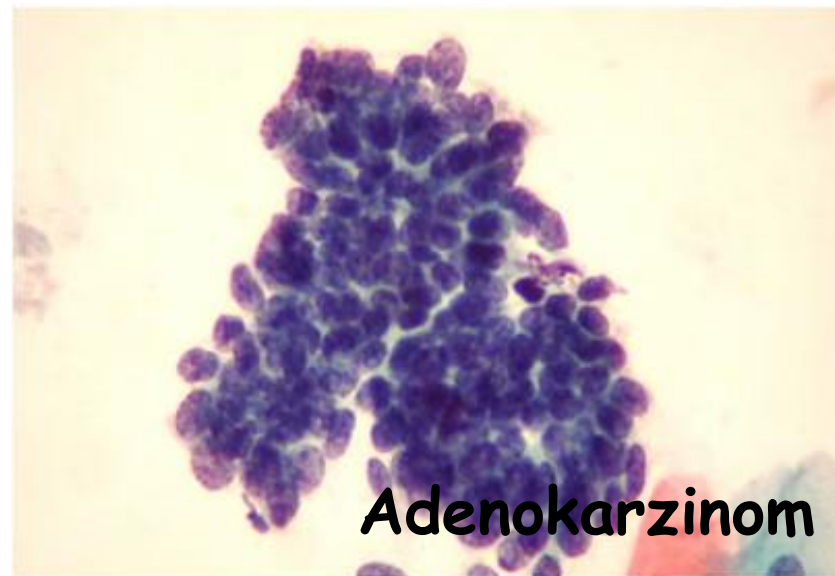
Coilocito bi-nucleado



**ASCUS**

ASCUS

Agrupamento de células discretamente discarióticas, cromatina grosseira irregularmente distribuída e relação núcleo-citoplasmática preservada.

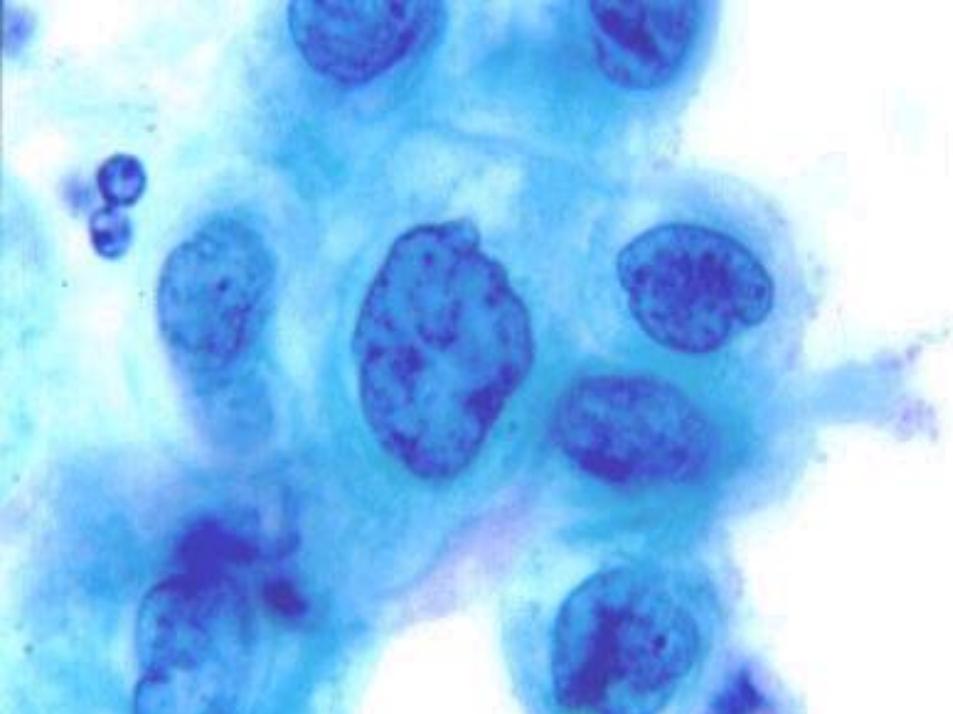


**Adenokarzinom**

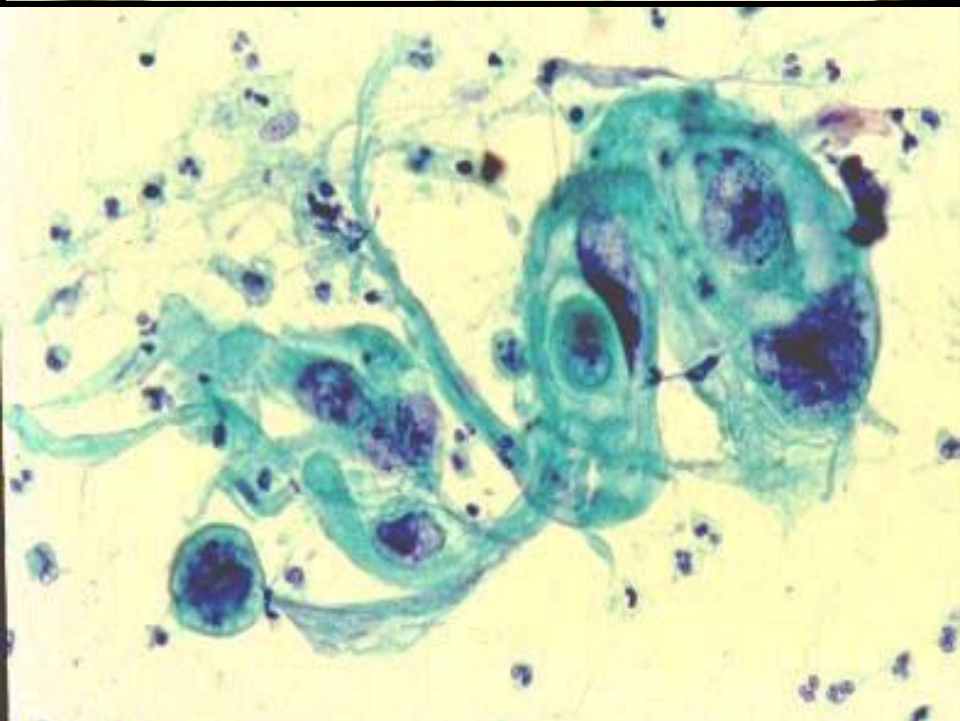
ADENOCARCINOMA

Formação papiliforme com numerosos núcleos hipercrômicos e cromatinas.





Plattenepithelkarzinom





# Comparison of Terminology for Cervical Dysplasia Reported by Cytology and Histology

<b>Bethesda classification (cytology)<sup>1</sup></b>	<b>Normal</b>	<b>ASC</b>	<b>LSIL</b>	<b>HSIL</b>	<b>Invasive cancer</b>
---	---------------	------------	-------------	-------------	------------------------

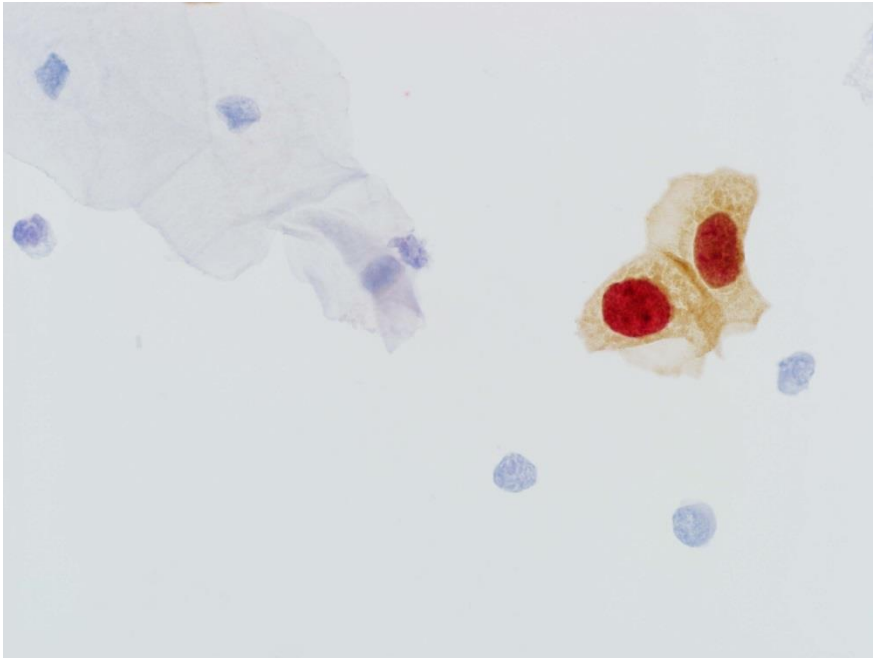
<b>CIN (WHO histopathology)<sup>2</sup></b>	<b>Normal</b>	<b>Condyloma</b>	<b>CIN 1 (mild dysplasia)</b>	<b>CIN 2 (moderate dysplasia)</b>	<b>CIN 3 (severe dysplasia/CIS)</b>	<b>Invasive cancer</b>
---	---------------	------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------

- **Chance of having biopsy-confirmed CIN 2/3 is approximately**
  - 5%–17% for women with a cervical cytology result interpreted as ASC<sup>3</sup>
  - 15%–30% for women with LSIL on cervical cytology<sup>3</sup>
  - 70%–75% for women with a cytologic diagnosis of HSIL<sup>3</sup>

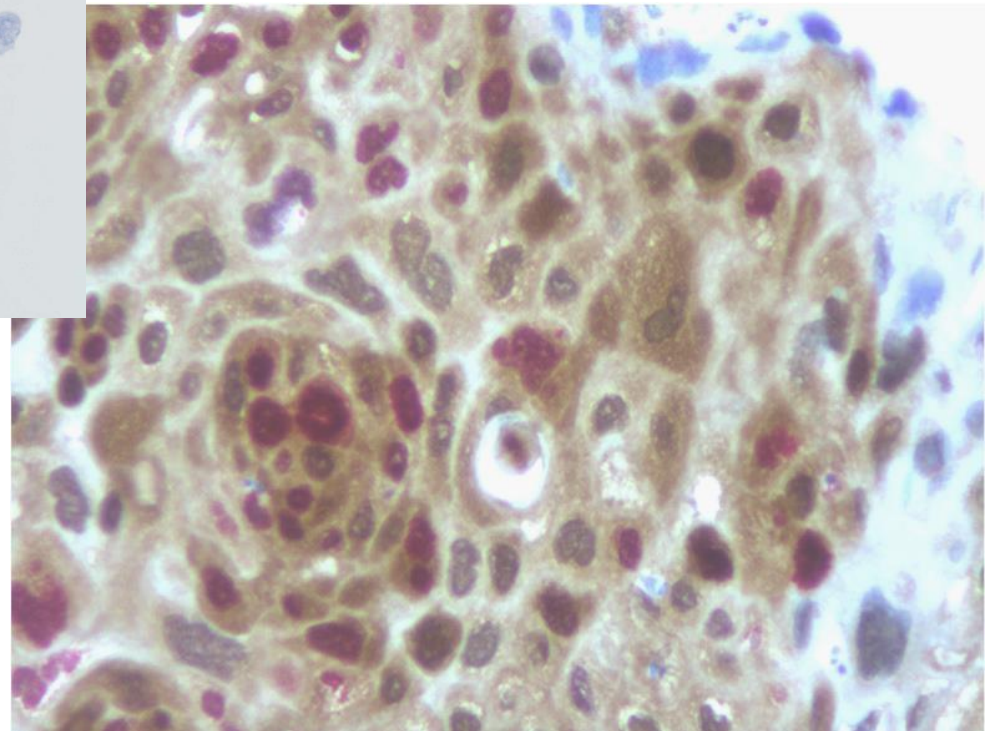
1. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al, for the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. *JAMA*. 2002;287:2114-2119. 2. Bonnez W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557-596. 3. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the ASCCP-Sponsored Consensus Congress. *JAMA*. 2002;287:2120-2129.

# CINtec® PLUS

p16 (Zytoplasma) + Ki67 (Nukleus)



Kontroll: nur in 3 Jahren???



# VORSCHLAG / EMPFELUNG

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



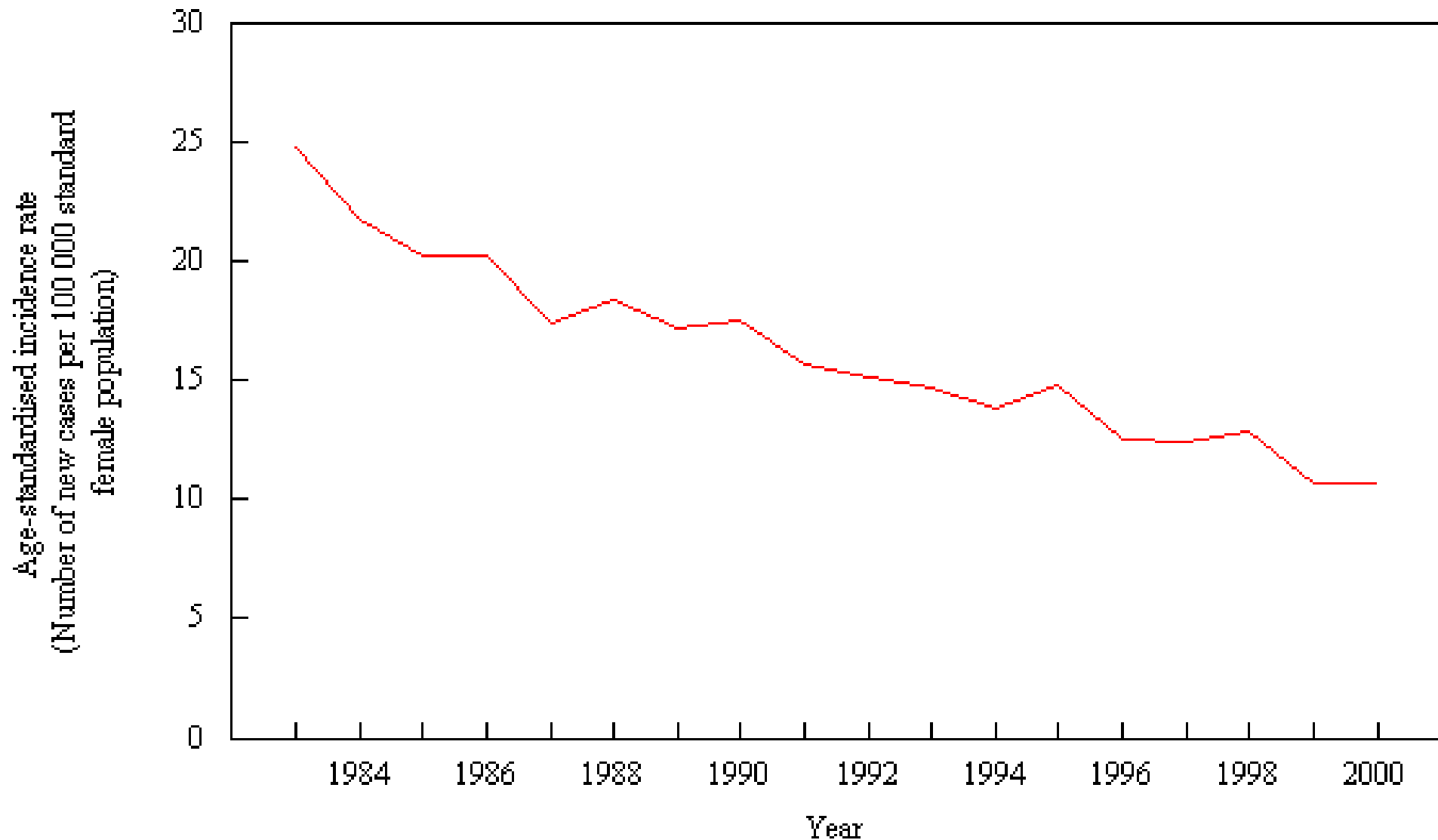
## Pap- und CIN-Klassifikation im Überblick

Pap-Gruppe	CIN-Gruppe	Zytologie	Histologie	Klinisches Vorgehen
I		unauffällige Superfizialzellen und Zylinderepithelien	unauffälliges Plattenepithel, unauffällige Endozervix	jährliche Vorsorgeuntersuchung
II		unauffälliges Zellbild mit entzündlichen, regenerativen, metaplastischen oder degenerativen Veränderungen	entspricht dem zytologischen Befund	jährliche Vorsorgeuntersuchung
IIID	CIN I und II	atypische Superfizial- und Intermediärzellen mit Dyskariosen	verbreiterte Basalzellschicht mit irregulären Zellen sowie vergrößerten, hyperchromatischen Zellkernen im unteren (geringe Dysplasie, CIN I) oder im mittleren (mäßige Dysplasie, CIN II) Epitheldrittel	zytologische Kontrolle nach 3 Monaten, bei wiederholtem Befund eines Pap IIID Konisation, Biopsie
IVa	CIN III (Abb. 19.6)	atypische Zellen in allen Epithelschichten inklusive der Basalzellschicht (Dyskariosen)	wie bei Pap IIID, atypische Zellen reichen jedoch bis ins obere Epitheldrittel (schwere Dysplasie), bei aufgehobener Epithelschichtung liegt ein Carcinoma in situ vor	Konisation, Biopsie
IVb	CIN III oder mikroinvasives Zervixkarzinom	wie bei Pap IVa, deutlich pathologische Zellen, invasives Wachstum nicht auszuschließen	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ oder mikroinvasives Karzinom	Konisation
V	invasives Zervixkarzinom	viele eindeutig pathologische Tumorzellen, Blutungen	invasives Karzinom	Konisation, evtl. Hysterektomie

# Konisation



# Karzinomscreening - VORSORGE





- 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 (90%)**

- Transformations / Grenzzone

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

- **Adenokarzinom (10%)**

- Prognose: schlechter als bei Plattenepithelkarzinom

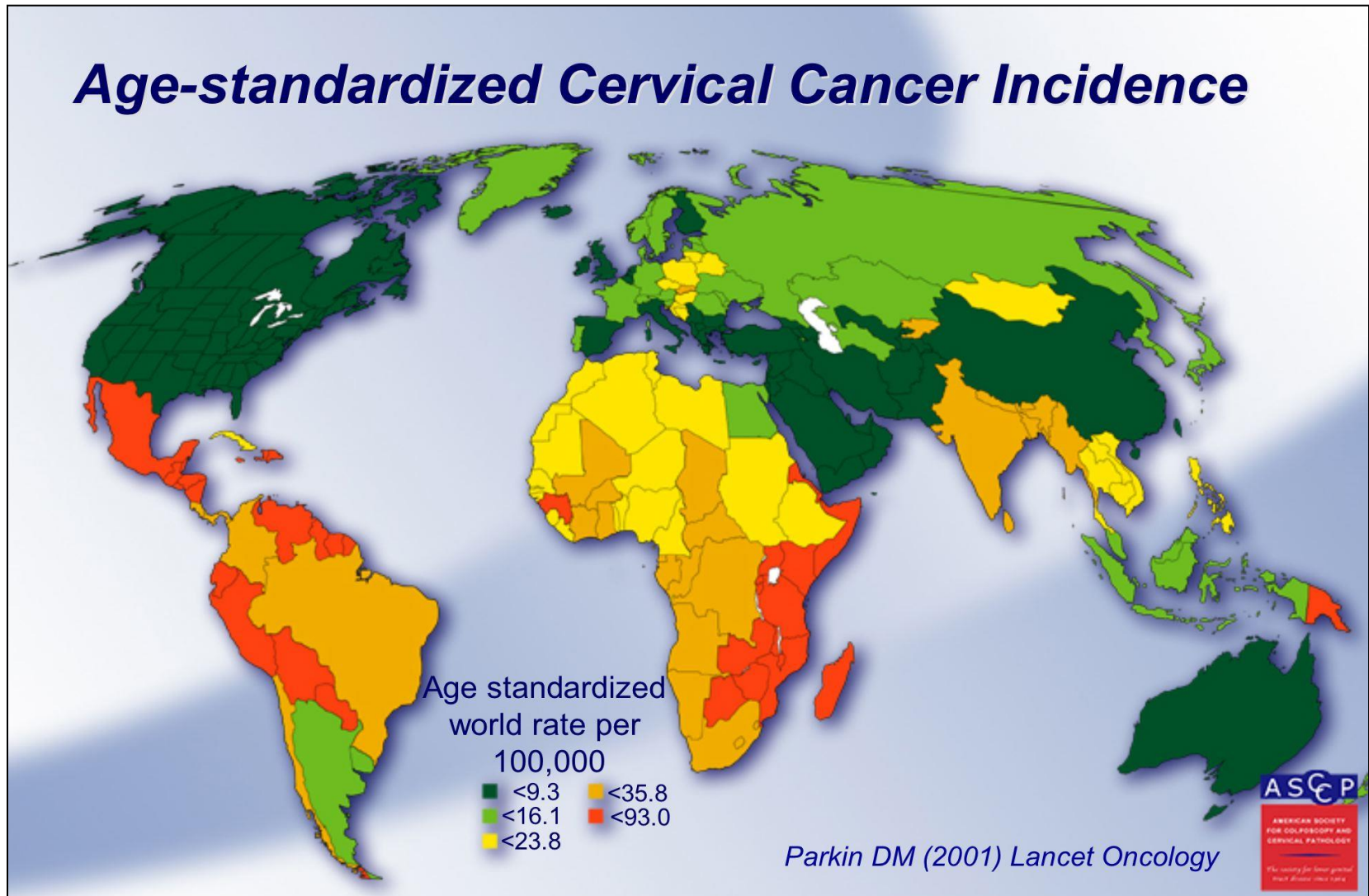
- Andere: klarzellige, mesonephroid, kleinzellig, lymphoepithelioma-artig



# GUTARTIGE TUMOREN

Zervixpolyp - Adenomatöser Polyp

# Zervikales Plattenepithelkarzinom

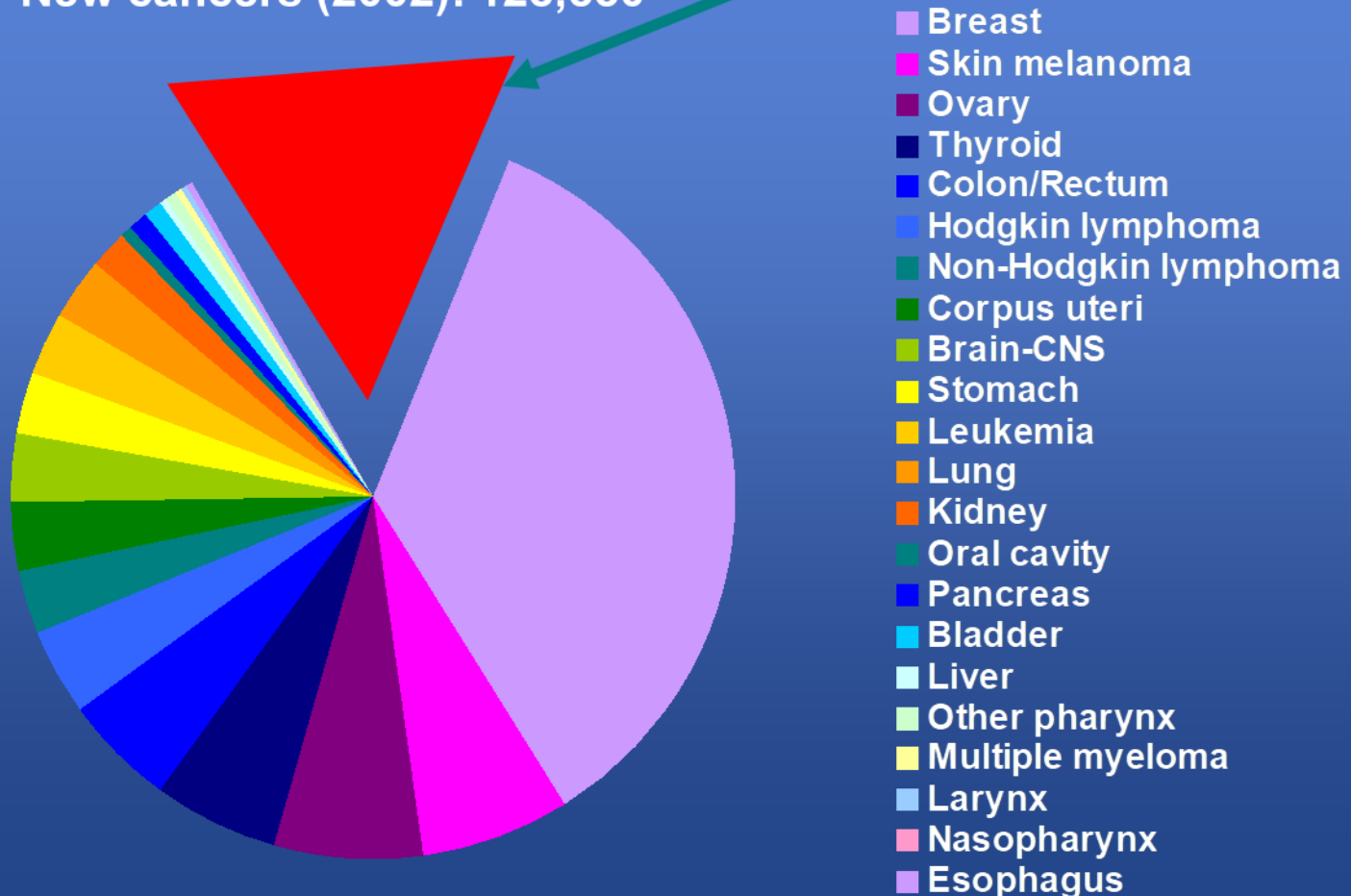




# Cervical Cancer Second Most Frequent Cancer in Young European Women<sup>1</sup>

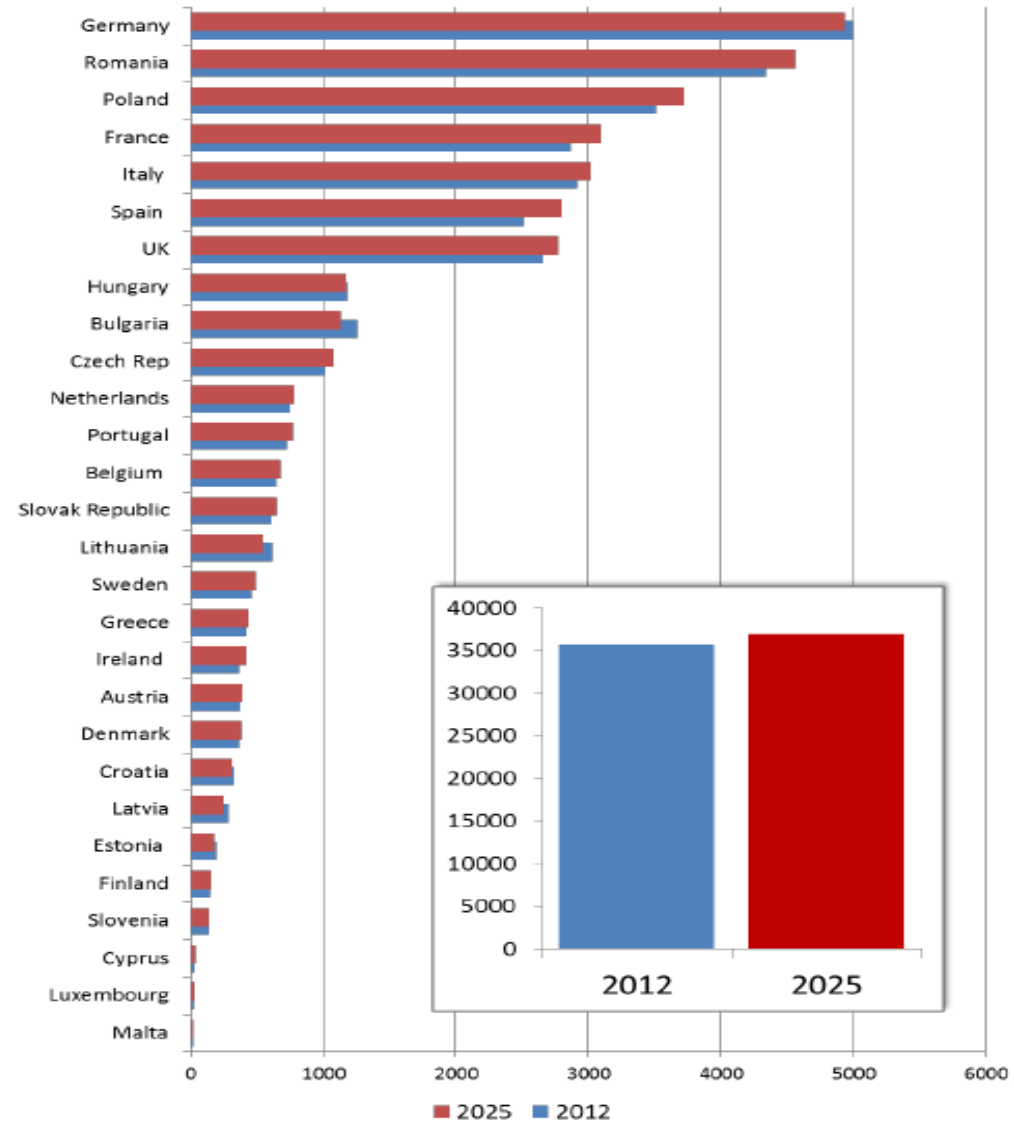
Europe, female (15–44 years of age)  
New cancers (2002): 128,550

*Cervix Uteri*



# Inzidenz der zervikale Tumoren

**Figure 1.4.2.** Estimated number of new cervical cancers in women in the EU countries in 2025 compared to 2012. (Population forecasts were extracted from the *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*)



Source: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 22/March/2016.

# PATHOGENESE

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

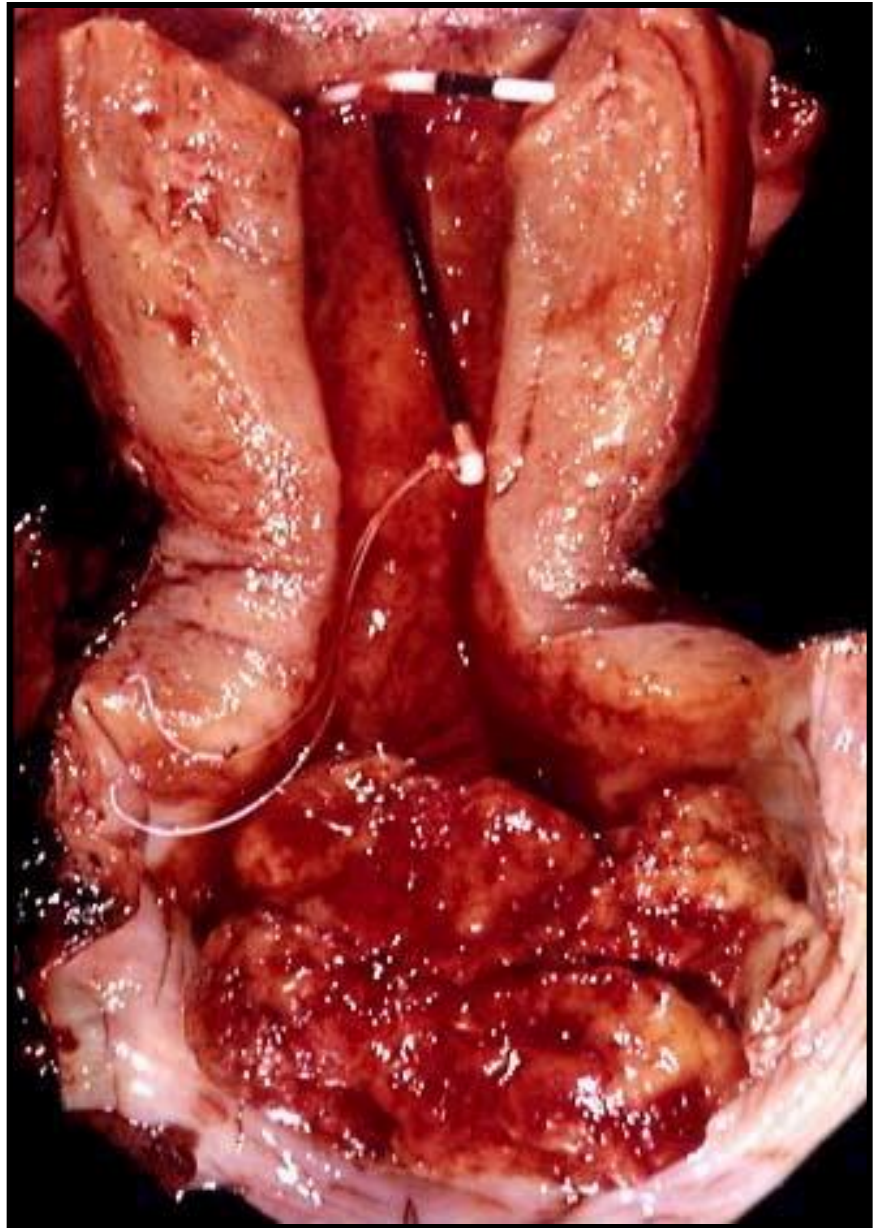
- **MAKROSKOPIE**

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

- **Lokale Folgen der Ausbreitung**

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





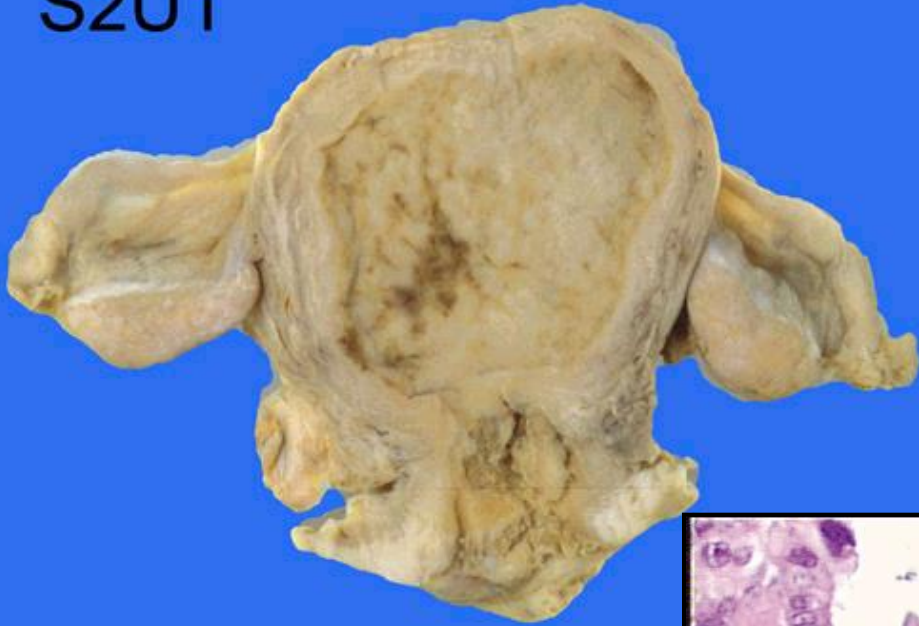
**Zervixkarzinom  
(Plattenepithelkarzinom)**



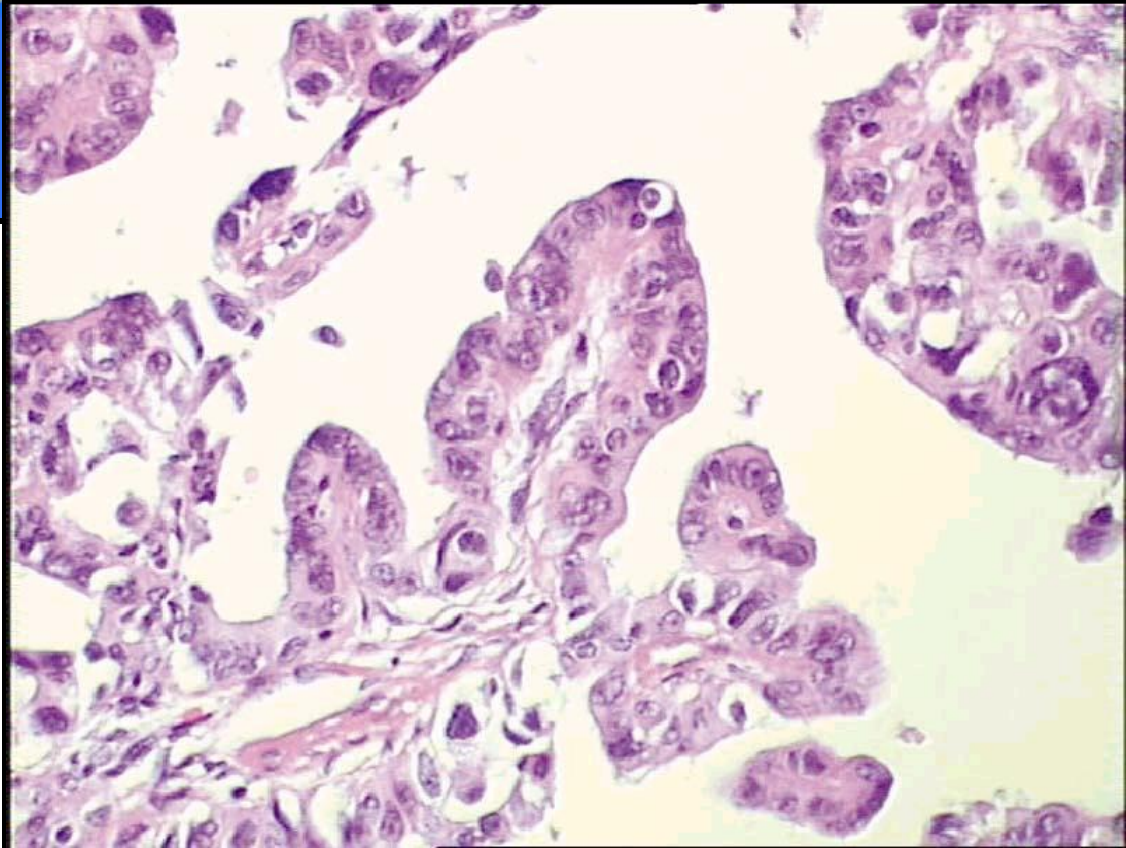
**Zervixkarzinom  
Plattenepithelkarzinom**



S2U1



**Adenokarzinom**





# Stadien

**FIGO:**

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

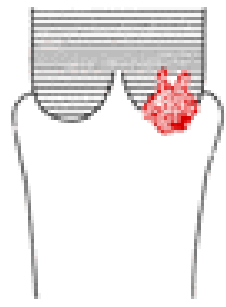
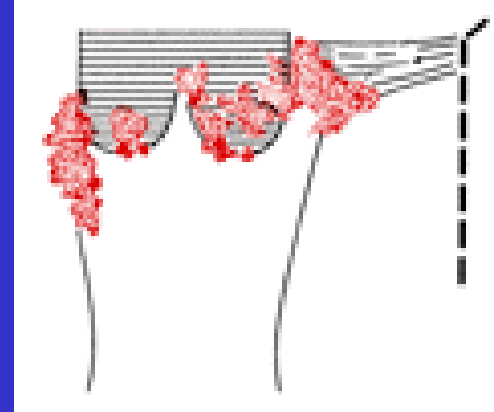
**UICC:**

**Union for International Cancer  
Control**



FIGO	UICC	Definition
------	------	------------

0	Tis	Cc. in situ
I	T1	Cc. auf Zervix beschränkt
IA	T1a	Nur mikroskopisch nachweisbares, Präklinisches



IA1		Invasionstiefe bis 3 mm Oberflächenausdehnung ≤ 7mm
-----	--	--

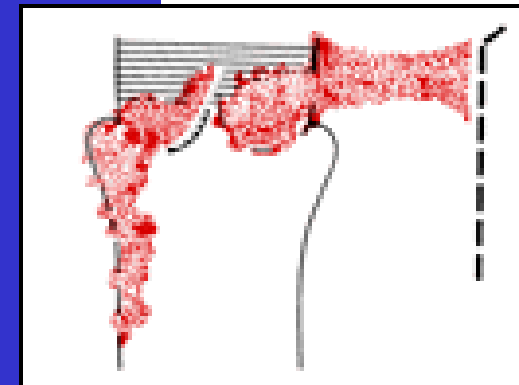
IA2		Invasionstiefe 3-5 mm Oberflächenausdehnung ≤ 7mm
-----	--	--

**IB**

IB	T1b	Klinisches Karzinom
----	-----	---------------------

II	T2	Ausbreitung über die Zervix hinaus, Ohne die Beckenwand
----	----	--

IIA	T2a	Ohne mit parametriaale Invasion Übergang auf die Vagina (max. 2/3)
-----	-----	---



**III**

IIB	T2b	Mit parametrial Invasion
-----	-----	--------------------------

III	T3	Erreicht die Beckenwand o./u.
-----	----	-------------------------------

IIIA	T3a	Das untere Vaginadrittel Erreicht untere Vaginadrittel
------	-----	---

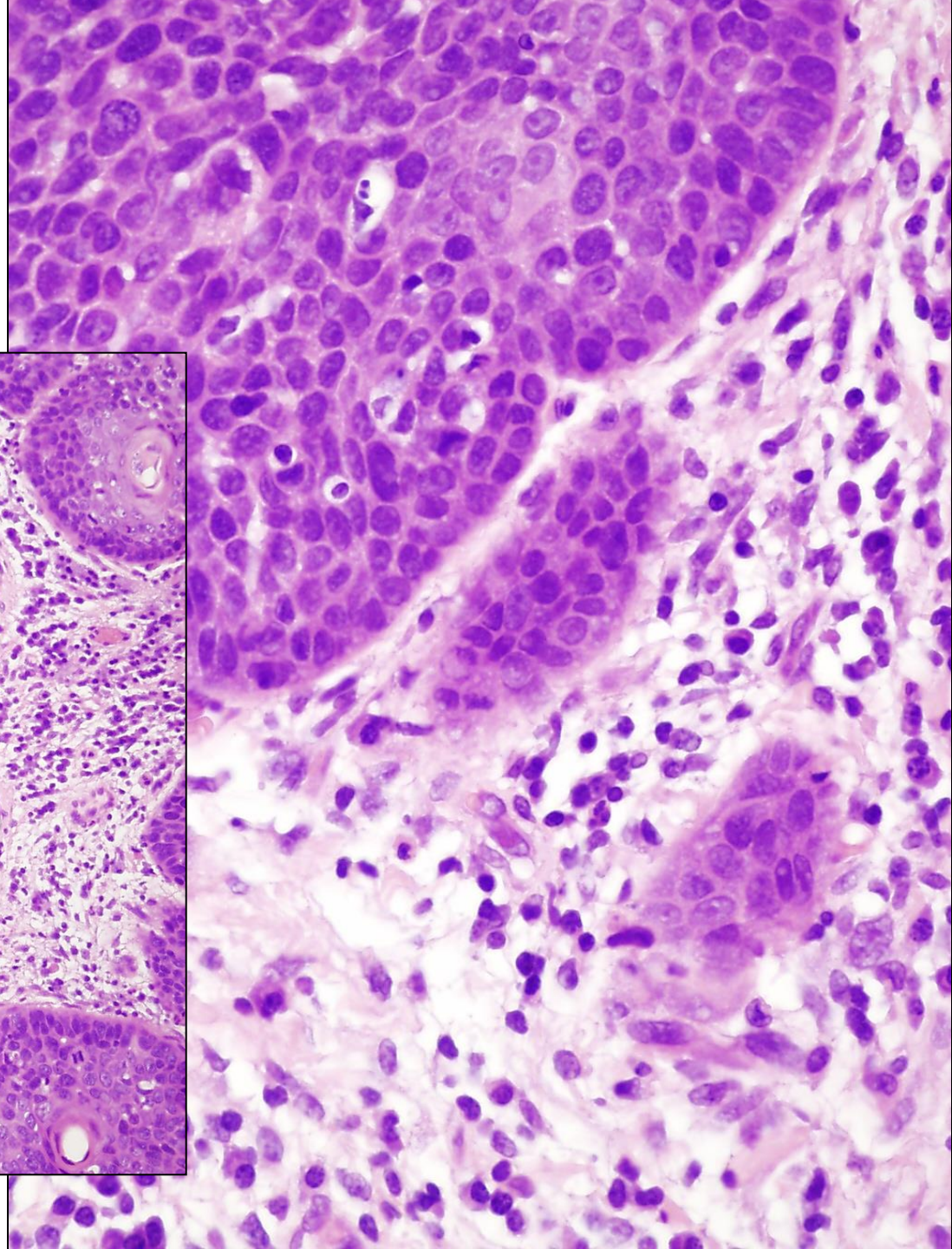
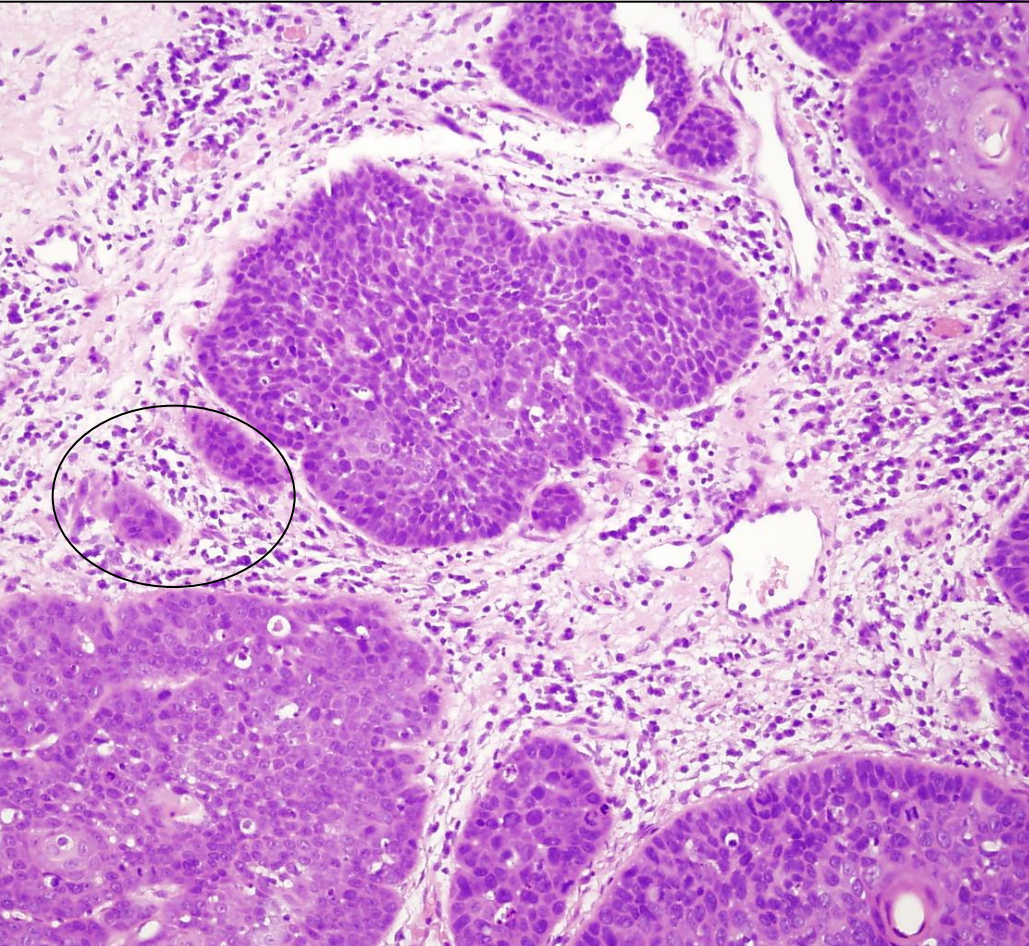
IIIB	T3b	Erreicht Beckenwand
------	-----	---------------------



**IV: ferne Metastasen**

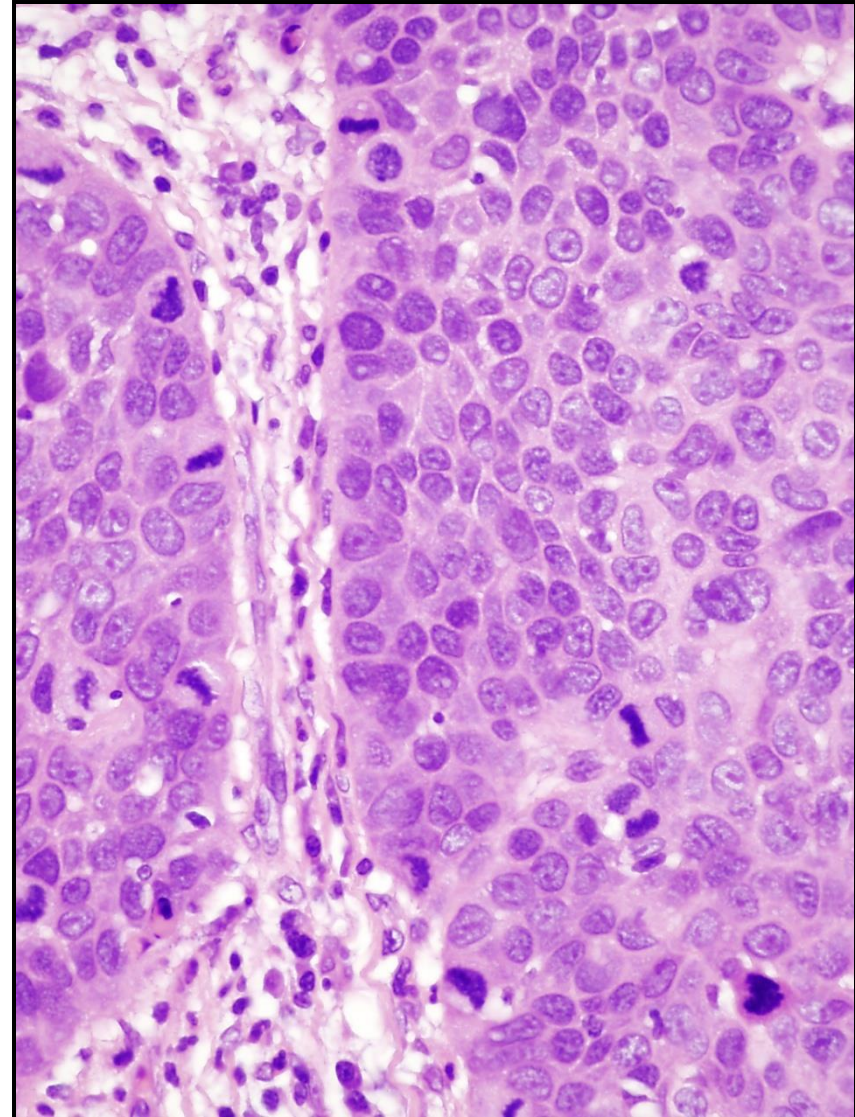
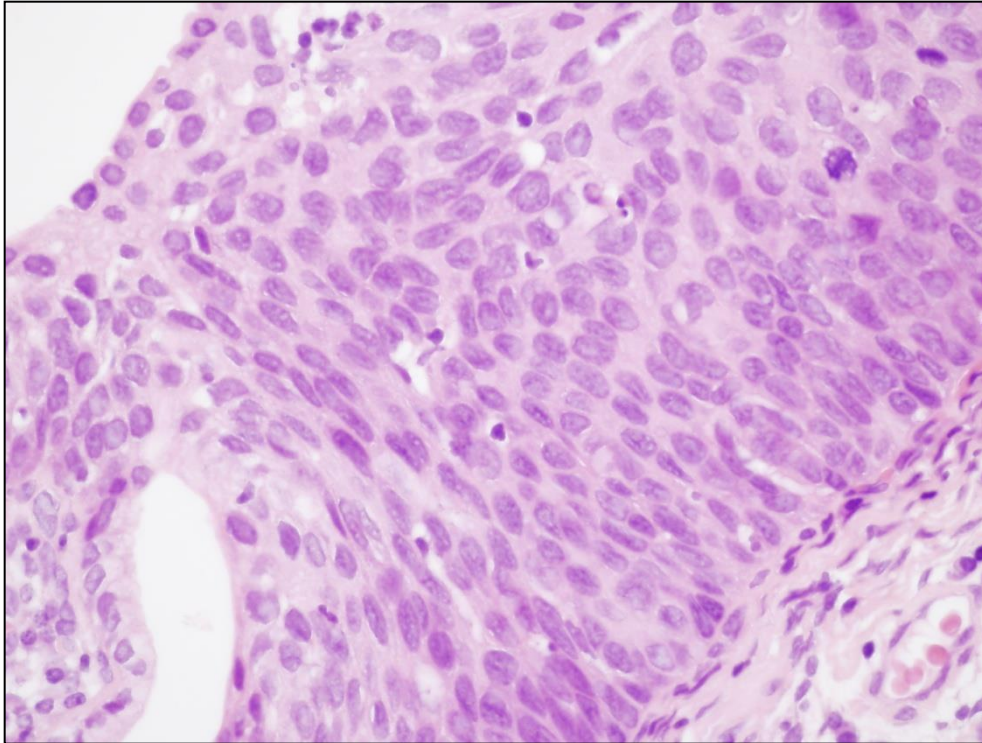


# Carcinoma in situ- Invazives Karzinom

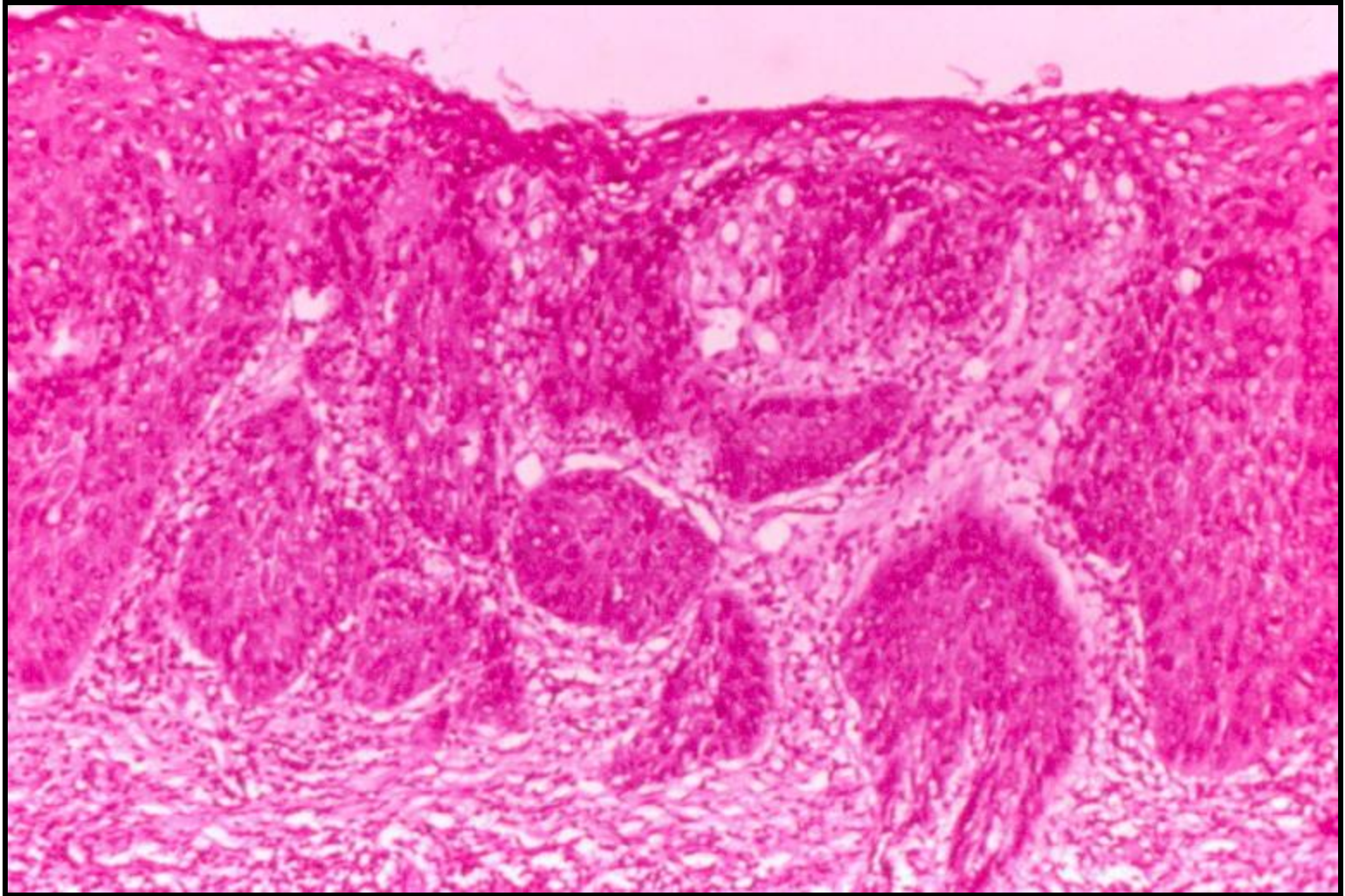




# Carcinoma in situ- Invazives Karzinom

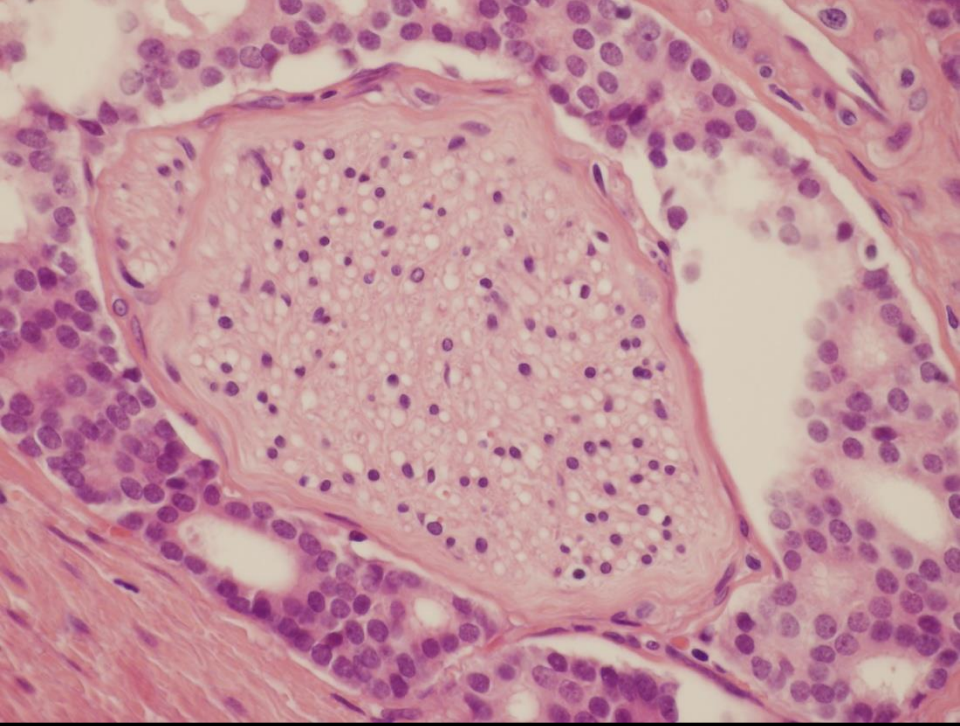






**invasives Karzinom**

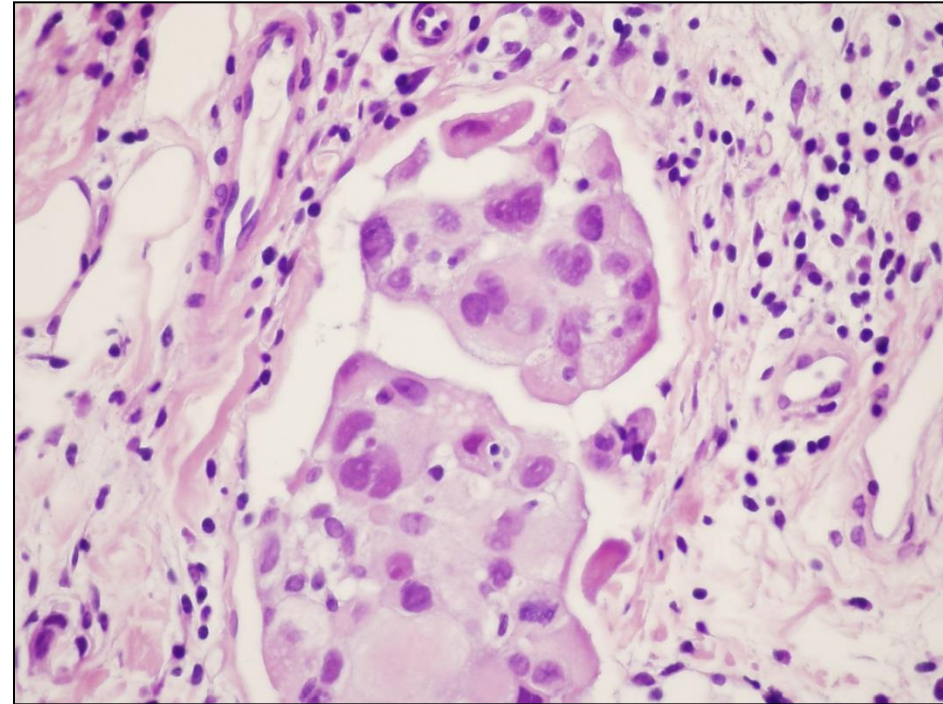




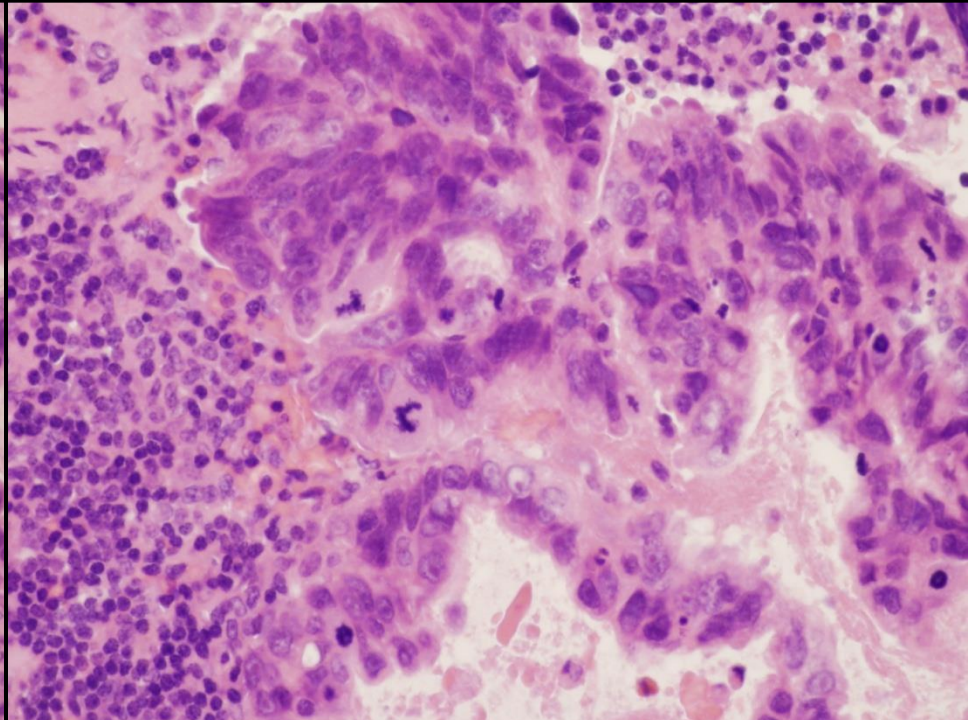
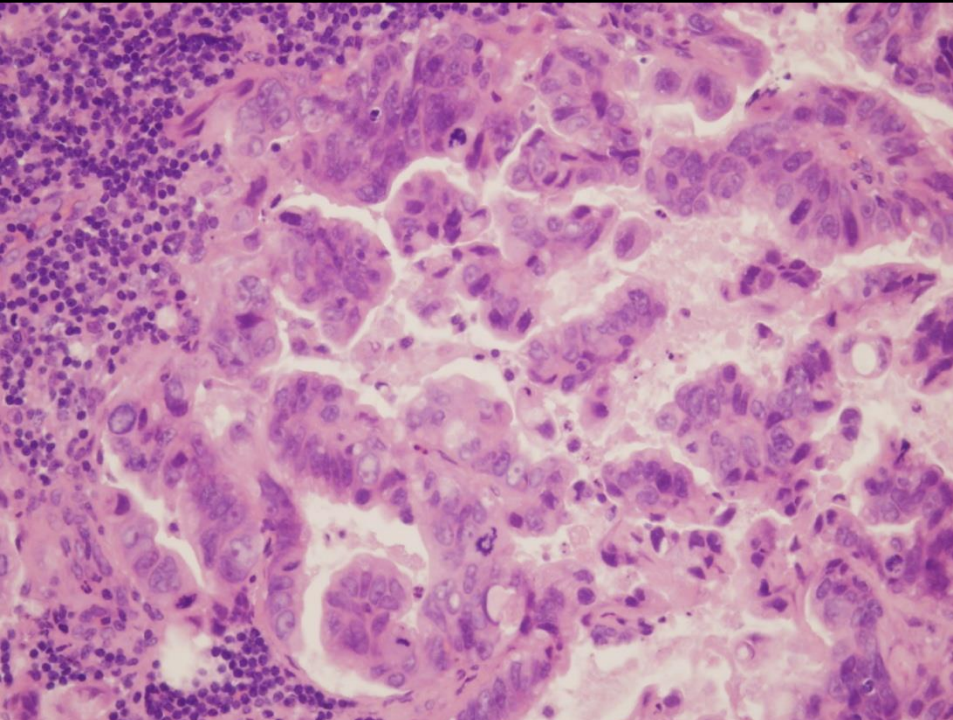
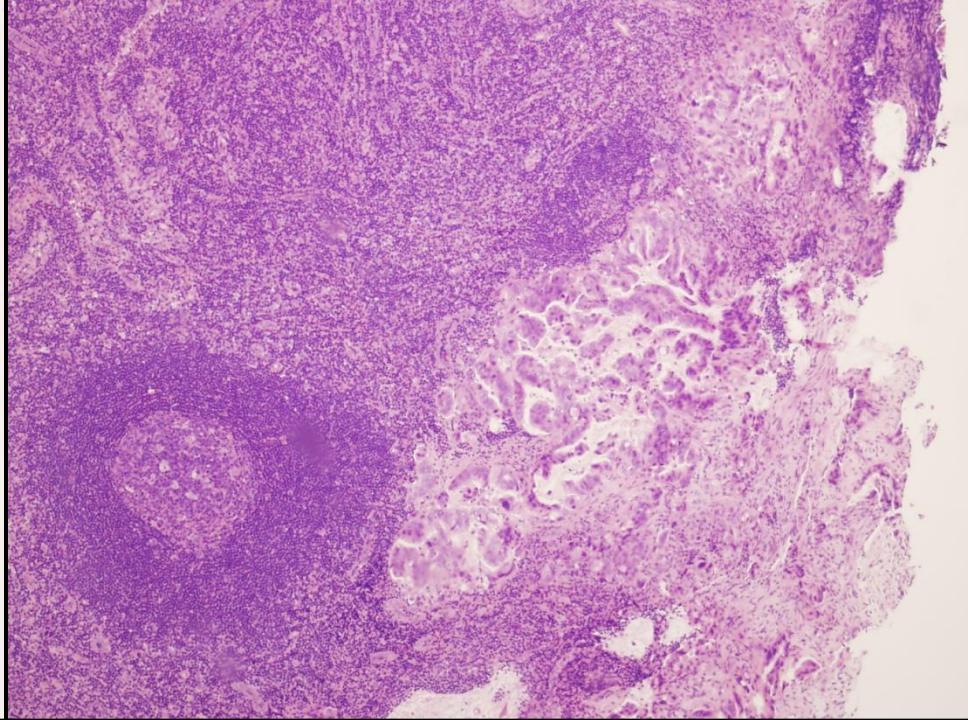
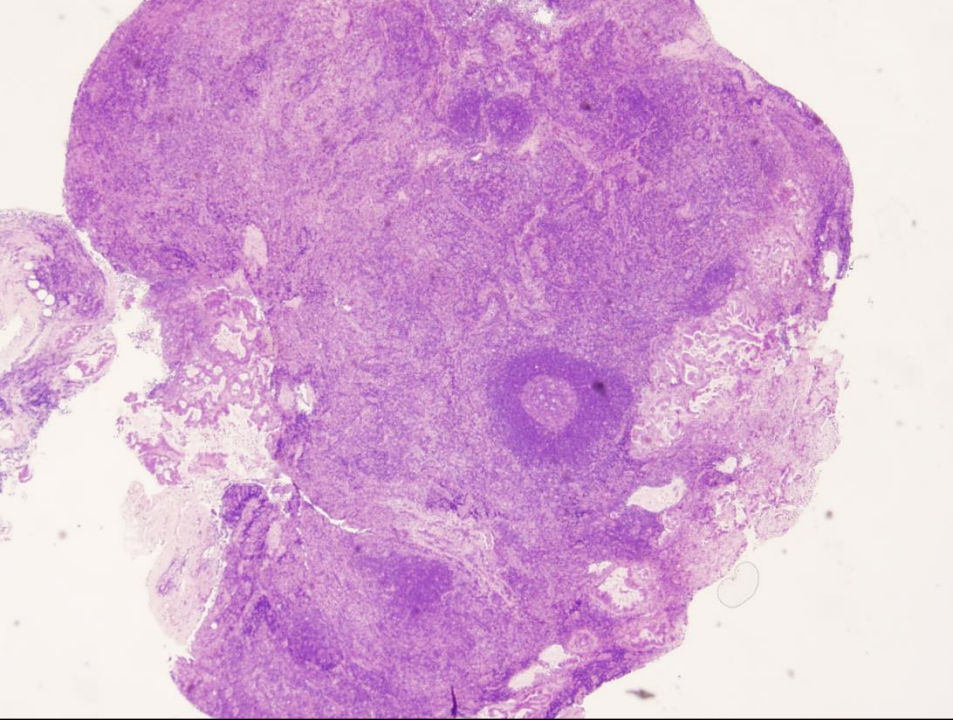
## Perineurale Invasion

## Lymphgefäßinvasion

Parazervikale,  
hypogastrische, um die  
A. iliaca ext.  
Lymphknoten









# Lokale Komplikationen

- Hydroureter
- Hydronephrose mit Nierenversagen
- Harnblasen- und Rektumfisteln

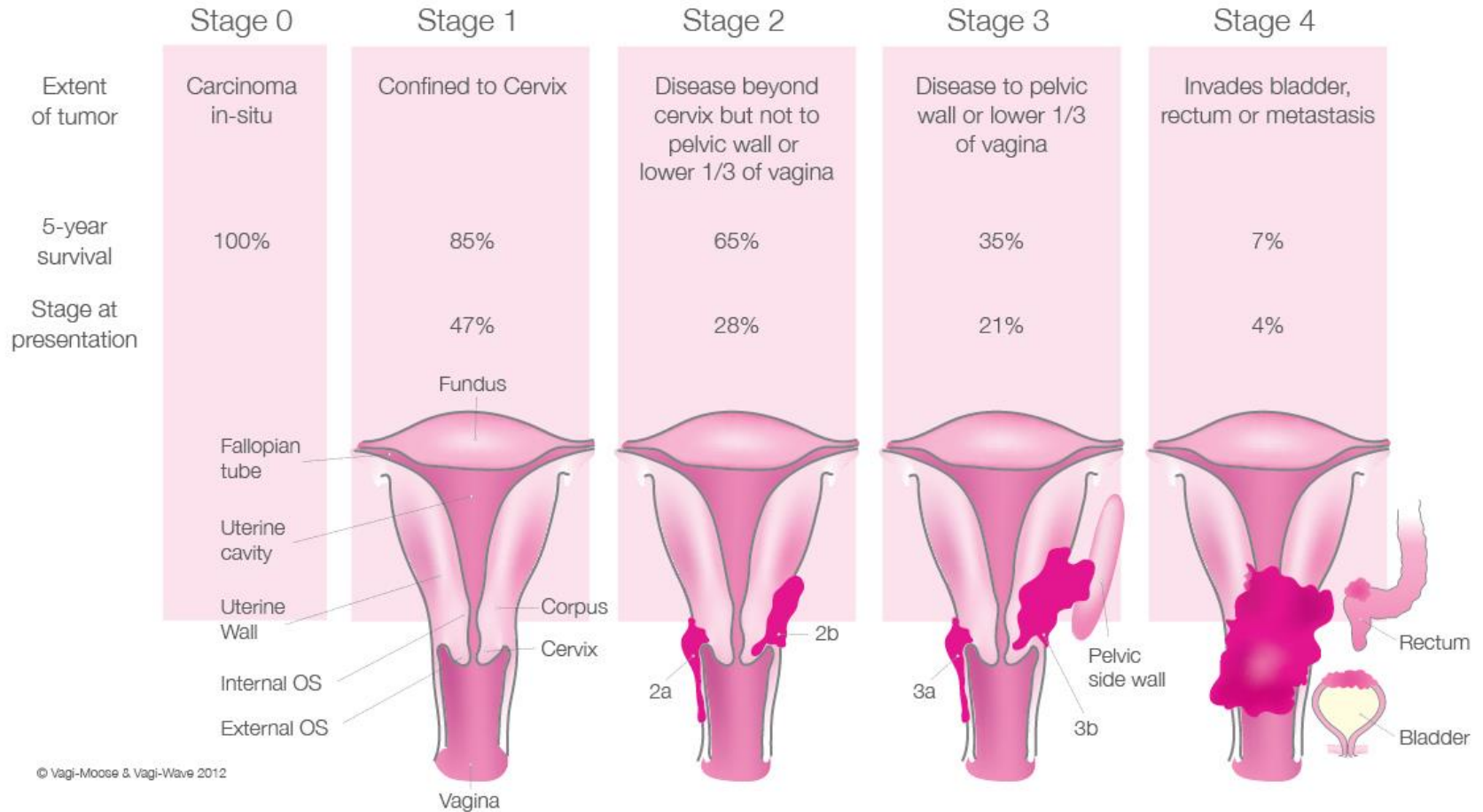


# THERAPIE

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

# PROGNOSIS

Staging of Cervical Cancer



- Im Jahr **2006** erkrankten **in Deutschland** nach Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und des Robert-Koch-Instituts **5.470 Frauen an einem Zervixkarzinom**
- Das Durchschnittsalter von Patientinnen mit einem Karzinom im **Frühstadium**, einem **In-situ-Karzinom**, liegt bei etwa **36 Jahren** - jüngere Frauen gehen vergleichsweise regelmäßig zum Frauenarzt; wird bei ihnen eine Erkrankung festgestellt, hat der Tumor oft die Gewebegrenzen noch nicht überschritten und sich nicht in andere Organe ausgebreitet. Das mittlere Erkrankungsalter am **invasiven**, also die ursprünglichen Gewebegrenzen überschreitenden, Karzinom beträgt **52 Jahre**.
- Vor der Einführung des gesetzlichen **Früherkennungsprogramms 1971** war das Zervixkarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau. Mittlerweile ist es durch das Angebot regelmäßiger Untersuchungen auf Platz **zwölf zurückgefallen**.



# SCHEIDE



- Entzündung: **Kolpitis**
- **Vagina septa**: Diaethylstilboestrol (gegen Abort)
  - Ausgebliebene 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



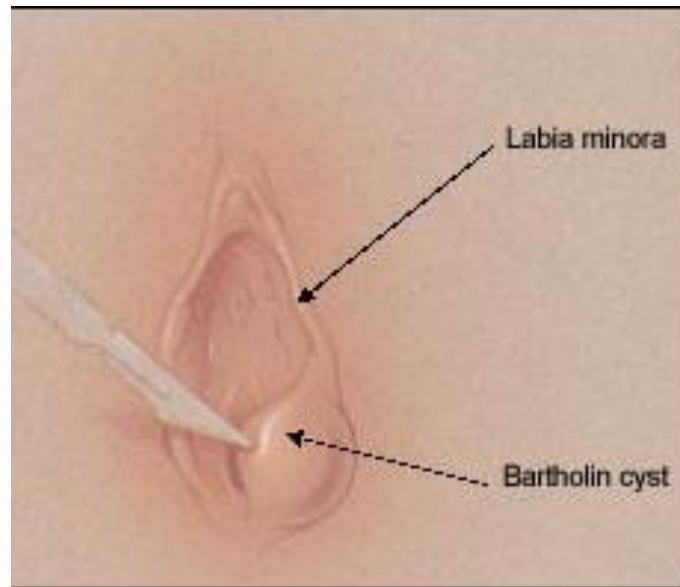
# Syphilis

- Ulkus durum
- Makulopapulöse Exanthemen
- Gumma

# HERPESVULVITIS

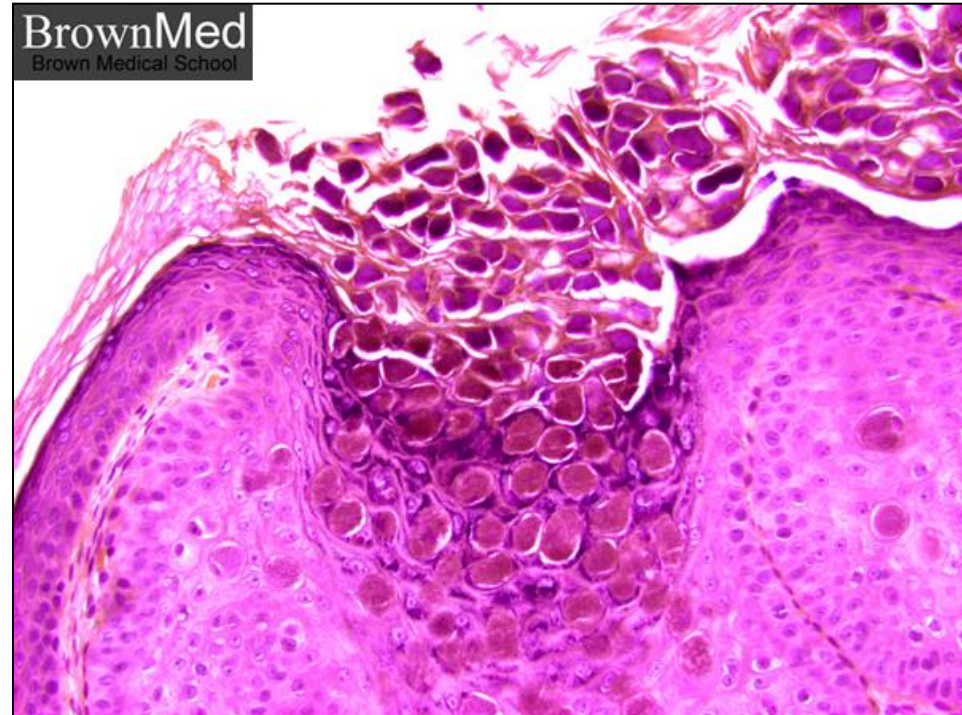
- Herpesvirus hominis Typ II

# Bartholini Zysten



# TUMORARTIGE LÄSIONEN

- Condyloma acuminatum
- Endometriose
- **Molluscum contagiosum (Poxviren)**

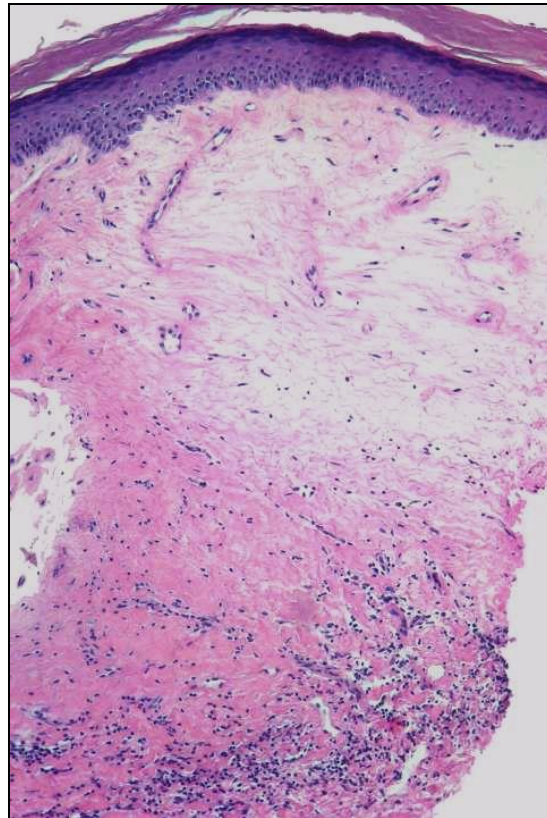


Akanthose, Intrazytoplasmatische Körperchen



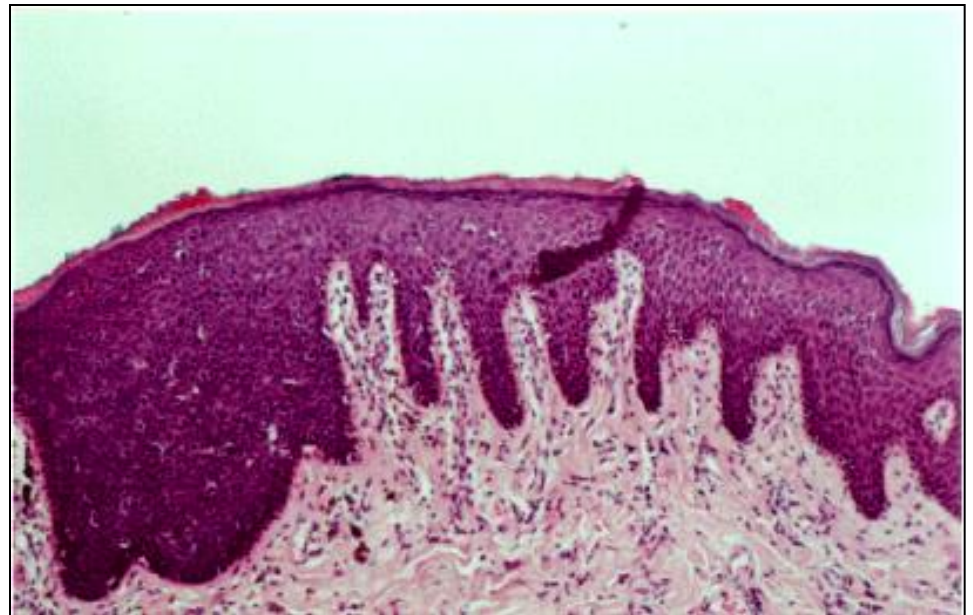
# PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN

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

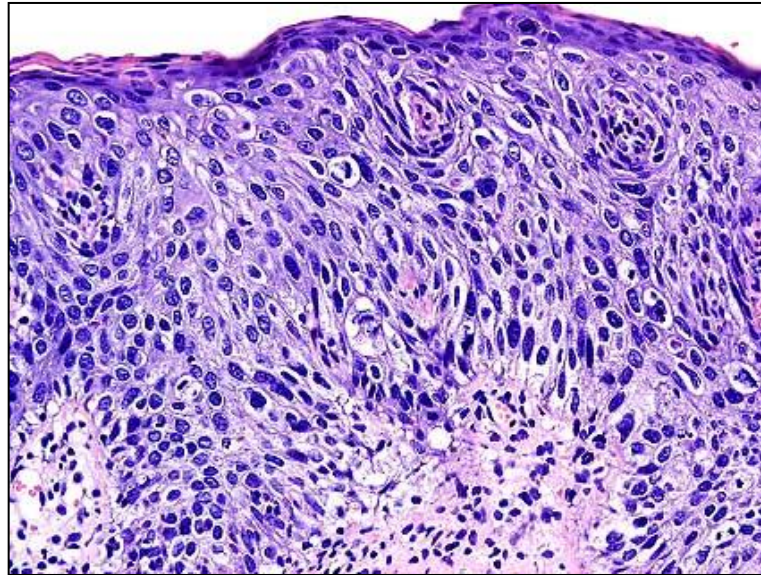


- **Vulväre Intraepitheliale Neoplasie (VIN)**

- Dysplasie
- HPV



- **Morbus Bowen - in situ Karzinom**
  - HPV 16
  - Junge Frauen

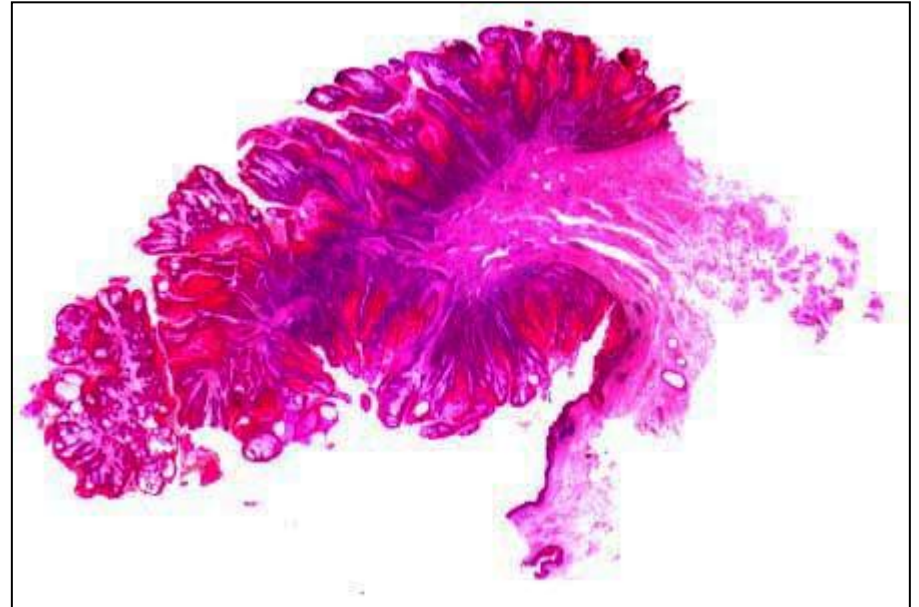
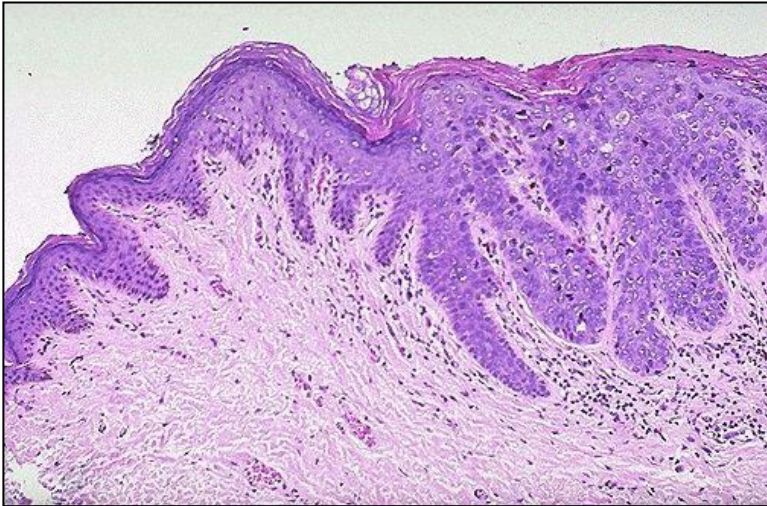




# Tumoren

- **PLATTENEPIITHELKARZINOM**

Vulvektomie





# Bartholini Drüsen

- Hidradenom
- Drüsen Karzinom

