

HPV-assoziierte Erkrankungen in der Gynäkologie

# Eine Erfolgsgeschichte weiter schreiben

**Vor rund 80 Jahren begann in der Frauenheilkunde eine neue Ära dank der Entwicklung des Pap-Tests durch George Papanicolaou und der Kolposkopie durch Hans Hinselmann. Beide Methoden sind bis heute unverzichtbar im Management von Dysplasien. Die Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen humanen Papillomviren HPV und dem Karzinom von Zervix, Vulva und Vagina vor knapp 40 Jahren hat zur Entwicklung einer erfolgreichen Impfung geführt. Eine Fortbildungsveranstaltung der Klinik für Gynäkologie des Universitätsspitals Zürich bot eine aktuelle Standortbestimmung.**

Das aktuelle Management von HPV-assoziierten Erkrankungen in der Gynäkologie beruht nach wie vor auf Pap-Test und Kolposkopie. Obwohl lange etabliert, sind beide Methoden nur korrekt ausgeführt auch wirklich zuverlässig. Bei der USZ-Fortbildung zu Prävention, Screening, Diagnostik und Therapie von präinvasiven Läsionen der Zervix, Vagina und Vulva gab es „Nachhilfe“. Die richtige Technik und Interpretation und Benennung von Befunden sind die Voraussetzung für das bestmögliche Management.

70% der Frauen infizieren sich im Laufe des Lebens mit humanen Papillomviren HPV, wie **Dr. med. Gian-Piero Ghisu**, Oberarzt an der Klinik für Gynäkologie, ausführte. Die Zervixinfektion mit HPV erfolgt vorwiegend durch sexuelle Kontakte. Aggressionsfaktoren und Abwehrmechanismen bestimmen, ob eine HPV-Infektion klinisch relevant und welchen Verlauf sie einnehmen wird. Während die meisten Infektionen innert 1-2 Jahren eliminiert werden, persistiert bei etwa 10% die Infektion über einen langen Zeitraum. Über 100 verschiedene HPV-Typen sind bekannt, davon haben etwa 13 Hochrisikotypen (HR-HPV) die Fähigkeit, Zellen der Genitalschleimhaut zu transformieren und Dysplasien und invasive Karzinome auszulösen. HPV 16 ist für etwa 50–60% und HPV 18 für 10–20% der invasiven Zervixkarzinome verantwortlich. Zudem persistiert eine Infektion mit HPV 16 länger und führt häufiger zur Progression.

## Nomenklatur

Die Dysplasie entsteht stufenweise durch Veränderungen von Zellen und schliesslich Gewebestrukturen aus einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (englisch: Cervical Intraepithelial Neoplasia CIN I bis III). Die heute am häufigsten verwendete zytologische Nomenklatur basiert auf Bethesda (s. Tab.1.). Dabei gelten die dysplastischen Zellveränderungen bei CIN I und II als rückbildungsfähig, können aber auch eine Progression bis zum invasiven Karzinom erfahren. Auch für vaginale und vulväre Dysplasien wird ein dreistufiges System VAIN1 bis VAIN3 (vaginale) und VIN1 bis VIN3 (vulvär) benutzt. Bei CIN3/VAIN3/VIN3 erfolgt bei 12% eine Progression zum invasiven Karzinom.

**PD Dr. med. Beata Bode-Lesniewska** und **Prof. Dr. med. Rosmarie Caduff**, Leitende Ärztinnen am Institut für Klinische Pathologie, schilderten gemeinsam, was für die Qualität ihrer Arbeit entscheidend ist. Die Sensitivität des Tests nach Papanicolaou (Pap-



PD Dr. Beata Bode-Lesniewska (li.) und Prof. Dr. med. Rosmarie Caduff

Test) liege gemäss Literatur bei 54-76%. Voraussetzungen dafür seien die Qualität der Entnahme und die Gegebenheiten im Labor. Die häufigsten Fehlerquellen des Pap-Tests sind zum einen die unzureichende Probenentnahme und -Verarbeitung. Beim Abstrich sei die Zellgewinnung von der Endo- und Ektozervix unter Erfassung der gesamten Transformationszone wichtig.

Ein Instrument zur Qualitätssicherung im Labor des USZ ist die Korrelationskonferenz. Einmal pro Woche werden computer-gestützt ausgewählte Stichproben der Befunde aus PAP und zugehöriger Histologie gewonnen aus Konisat, Knipsbiopsie, Hysterektomie und Currettage erneut gemeinsam vom Zytologen- und Histologen-Team angesehen. Mit rund 90% Übereinstimmung sei man bereits sehr gut, so die Pathologinnen. Falls sich bei einer Änderung der Diagnose für die weitere Vorgehensweise und die Therapie Konsequenzen ergeben, geht ein Nachtragsbericht an die Klinik bzw. den behandelnden Kollegen. Zytologischer und histologischer Befund sind entscheidend für das weitere Vorgehen.

## Kolposkopie

Bei Vorliegen eines pathologischen Befundes im Pap-Test ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) wird im Expertenbrief 40 der SGGG eine Triage mittels einer HPV-Typisierung empfohlen. Bei positivem HPV-HR-Nachweis ist eine Kolposkopie notwendig.

2011 wurde von der *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy* eine neue Nomenklatur zur Beschreibung der Kolposkopiebefunde eingeführt, die Dr. Ghisu, vorstellte. Grundsätzlich werde adäquat von inadäquat (Entzündung, Blutung, Narbe) unterschieden. Der Übergang zwischen Zylinder- und Plattenepithel kann vollständig, teilweise oder nicht einsehbar sein. Normales Plattenepithel kann als reif oder atroph beschrieben werden, Ektopien des Zylinderepithels haben keinen Krankheitswert. Die normale Transformationszone wird von metaplastischem Plattenepithel umgeben.

Kolposkopisch suspekte Befunde sind essigweisses Epithel, Mosaik und Punktierung. Es werden Minor-Changes-(Grad 1, geringgradige Veränderungen, die prinzipiell beobachtet werden können)-Befunde von Major Changes (Grad 2, hochgradige Veränderungen, histologische Abklärung empfohlen) unterschieden. Spezifische Befunde wie rasche Essigsäurewirkung, aber auch Ridge sign, Rag sign sowie Inner border sign, grobes Mosaik und ungleichmässige, grobe Punktierung sind häufig mit einer höhergradigen Dysplasie assoziiert. Leukoplakie, Erosion und der Schiller-Test werden als nicht spezifisch klassifiziert, können aber auch auf eine Dysplasie hinweisen.

Diese evidenzbasierte und praxisnahe Terminologie erlaubt entsprechende Implikationen für das Management kolposkopisch diagnostizierter Veränderungen, führte Dr. Ghisu aus. Er gab den Rat, bei einem suspekt pathologischen Befund der kolposkopischen Untersuchung immer eine gezielte Biopsie zu machen. Prof. Dr. med. Siegfried Heinzl, Bludenz, ergänzte, dass die Entfernung oder Zerstörung des betroffenen Gewebes bei einer Präkanzerose gelegentlich bereits eine ausreichende Therapie darstellt.

Die weitere Vorgehensweise und Nachbetreuung richtet sich nach dem Ergebnis der Histologie. Aber nicht nur. Für die Entscheidung zum Einsatz von destruktiven (Diathermie, Thermokoagulation, Kryochirurgie, Laservaporisation) und Exzisionsmethoden (Laserkonisation, LLETz, Messerkonisation, Hysterektomie) sind noch weitere Aspekte zu berücksichtigen, die Prof. Heinzl anführte:

- Schweregrad der Läsion
- Lokalisation und Ausdehnung
- Alter der Patientin
- Zusätzliche genitale Veränderungen
- Wunsch nach definitiver Kontrazeption
- Einstellung der Patientin zur Erkrankung
- Ärztliches und apparatives know-how
- Möglichkeiten des follow-up

Im Vergleich der verschiedenen Techniken spielen von gynäkologischer Seite noch der Zeitaufwand, Blutverlust, Lokalanästhesie, ambulante Durchführbarkeit eine Rolle. Die Laservaporisation bietet entscheidende Vorteile, so Prof. Heinzl. CIN/SIL in der Schwangerschaft sollten wie sonst auch abgeklärt werden (Biopsie allerdings nur bei strenger Indikation). „Ruhe bewahren, drei Monate nach Geburt abklären ist meistens ausreichend, wenn keine Hinweise auf eine Invasion sind“, sagte der Experte.

Die Häufigkeit der VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasien) nimmt seit Mitte der siebziger Jahre stetig zu; etwa 70 % der Erkrankungen sind HPV assoziiert. Seltener sind Neoplasien der Vagina (VaIN), die meist zufällig im oberen oder unteren Drittel der Vagina entdeckt werden und in über 60 % multifokal auftreten. Kolpektomie, Laservaporisation oder lokale medikamentöse Thera-

TAB. 1 Gynäkozytologische Klassifikationen		
Bethesda-Nomenklatur	PAP-Nomenklatur	Histologisches Korrelat
Kein Nachweis einer intraepithelialen Läsion oder Malignität	Klasse PAP 1 und 2	Normal/entzündlich/reaktiv
ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)	PAP 2w	
ASCH (atypical squamous cells of undetermined significance, cannot rule out HSIL)		
AGC (atypical glandular cells)		
LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion)	PAP 3	CIN 1
HSIL (high grade squamous intraepithelial)	PAP 3	CIN 2 und CIN 3
Adenocarcinoma in situ (AIS)	PAP 4	Adenocarcinoma in situ (AIS)
Plattenepithelkarzinom	PAP 5	Plattenepithelkarzinom
Adenokarzinom	PAP 5	Adenokarzinom

pien kommen in Frage. Immunmodulatoren, Strahlentherapie und intravaginale Östrogentherapie sind zu diskutieren. Wobei letztere Therapie in einer ersten Studie eine über 90%ige Erfolgsrate aufwies. Da diese Pathologien sehr selten sind, empfahl Heinzl immer die Expertise eines Zentrums einzuholen, um die Patientinnen bestmöglich zu versorgen. Die Nachsorge baut in ausgewählten Fällen auch bereits die HPV-Impfung mit ein.

### Update HPV-Impfung

Dr. med. Astrid Baega, Oberärztin, empfiehlt die HPV-Impfung aus Überzeugung. „Die HPV-Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® sind sicher, die Effektivität der Impfung ist hoch – 100% bei jungen Frauen. Studiendaten belegen einen guten Schutz auch bei vorhergehender und akuter Infektion“. Gardasil® habe zusätzlich eine Wirkung gegen HPV 6 und 11, die für 90% der Genitalwarzen verantwortlich sind. Nicht so überzeugend sei leider die Durchimpfungsrate in der Schweiz, sie liege noch unter dem angestrebten Ziel von 80%, führte Baega aus. Sie sei von den kantonalen Impfprogrammen abhängig, der Durchschnitt liege bei 47,9%.

Neu sei, dass BAG und EKIF empfehlen, die Impfung für 11-14jährige Mädchen mit einem „2-Dosen-Schema“ anzubieten (cave, off-label). Wie sich in Studien zeigte, reiche ein Schema mit zwei Impfungen für einen vollen Impfschutz bei 11-14jährigen. Eine Zulassung dafür gebe es aber noch nicht. Junge Frauen ab 15 sollten ein 3-Dosenschema bekommen. Mädchen und Frauen von 11-26 (Cervarix 25) Jahren erhalten die Impfung kostenlos. Die Zulassung für Knaben und Männer von 9-26 Jahren ist erfolgt.



Quelle: Fortbildungsnachmittag „Management der Dysplasien in der Gynäkologie“ am 23. Januar 2014 am Universitätsspital Zürich.