



# FrauenHeilKunde – INFO

## Newsletter zum Thema Krebsvorstufen

Ausgabe: Juli 2016

### Editorial



#### Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die gesetzliche Krebsfrüherkennung ist derzeit in der Diskussion. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird zum Zervixkarzinom-Screening einen neuen Beschluss treffen. Für die Abklärung sind zertifizierte Dysplasiesprechstunden und -einheiten seit 2014 etabliert worden. Neue Nomen-

klaturen für Vulva-, Vagina- und Zervixdysplasien sowie eine neue Kolposkopie-Nomenklatur machen auf der einen Seite die Situation des Zervixkarzinom-Screenings komplexer, auf der anderen Seite erleichtern sie aber

durch klarere Definitionen die Sequenz: Diagnostik und Therapie. Ich hoffe, dass der Newsletter Ihnen Ihre tägliche Arbeit ein wenig erleichtert. Scheuen Sie sich nicht, uns bei Unklarheiten oder Fragen zu kontaktieren, wir unterstützen Sie wie immer gerne!

Ihnen einen hoffentlich noch schönen Sommer.

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

### FHK Praxis

## Zertifizierte Dysplasieeinheit der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen

Am 08.05.2014 wurde unsere Dysplasieeinheit als Erste in Deutschland (DYS-E001) nach den neuen Kriterien der DKG/AGO/DGGG/AG-CPC zertifiziert und so zur Mitwegbereiterin für eine zertifizierte Organisationsstruktur der Abklärungsdiagnostik im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms. Durch die Re-Zertifizierung wurde erneut bestätigt, dass unsere Dysplasieeinheit die Anforderungen der Diagnostik und Therapie intraepithelialer Neoplasien des unteren Genitaltraktes der Frau vollumfänglich erfüllt. Die qualifizierte weiterführende Betreuung der diagnostizierten invasiven Karzinome erfolgt im zertifizierten Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrum Franken.

Neben strukturellen Anforderungen (Kolposkopiediplom, Räumlichkeiten etc.) sind pro Jahr 300 dokumentierte Differentialkolposkopien, davon 100 pro Untersucher, gefordert. Bei den Untersuchungsklientinnen einer Dysplasieeinheit müssen sich pro Jahr zumindest 150

dokumentierte Fälle von histologisch gesicherten genitalen Dysplasien oder Karzinomen befinden, davon 50 je Untersucher. Für die Dysplasieeinheit müssen pro Jahr 100 operative Behandlungen (Exzisionen) genitaler Dysplasien nachgewiesen werden. Im Jahr 2015 wurden von uns 2.874 Abklärungskolposkopien durchgeführt und 1.468 histologisch gesicherte intraepitheliale Neoplasien oder invasive Karzinome diagnostiziert. Davon war bei 297 Patientinnen eine exzidierende und bei weiteren 158 Patientinnen eine abladierende operative Therapie nötig.

Zusätzlich zu Standardausstattungen bei den operativen Techniken, werden die modernen Formen der gewebeschonenden Elektro- und Laserchirurgie sowie spezialisierte onkologische Therapieoptionen (z. B. laparoskopische OP-Techniken, Vulvektomien, rekonstruktive Lappenplastiken, Sentinelverfahren etc.) angeboten. Ziel ist es, bei maximaler onkologischer

Seite 2 →

## FHK Praxis

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

Sicherheit für die häufig jungen Patientinnen möglichst schonende Therapieverfahren einzusetzen. Die Messerkonisation ist kein einzusetzendes Verfahren mehr.

Ein besonderer Schwerpunkt unserer Dysplasieeinheit liegt neben der Therapie der zervikalen Dysplasien auch in der Diagnostik und Therapie vulvärer Erkrankungen. Frauen mit chronischer Vulvodynie, Dyspareunie, Lichen sclerosus, Lichen ruber und natürlich auch vulvären,

vaginalen oder perianalen Dysplasien und Malignomen haben hier die geeignete Anlaufstelle. Unserem Fortbildungsauftrag folgen wir durch die mindestens einmal jährlich stattfindenden Erlanger Kolposkopietage. Wir laden Sie auch gerne ein, bei uns zu hospitieren.

Zudem betreuen wir einige Studien im Haus, exemplarisch sei hier die Studie (RHEIA-Vac) zur therapeutischen Impfung gegen HPV genannt.

## FHK Praxis

### Aktuelle gemeinsame Klassifikation HPV-assoziiertes squamöser intraepithelialer Läsionen von Zervix, Vulva und Vagina WHO 2014 (siehe Beilage, Tabelle 1)

Grundlegende neue Erkenntnisse zur Karzinogenese haben zu einer neuen WHO-Terminologie der Präkanzerosen an Zervix, Vulva und Vagina geführt. Diese wird nachfolgend dargestellt. Unterschieden werden eine histologische, eine zytologische und eine kolposkopische Nomenklatur (s. Gegenüberstellung in Abb. 1). Durchgesetzt hat sich derzeit eine duale Darstellung in LSIL-Läsionen mit geringem Progressionsrisiko und HSIL-Läsionen mit erhöhtem Progressionsrisiko. Ganz verlassen wurde aufgrund der unterschiedlichen Progressionsmuster die dreigeteilte Darstellung in leicht-, mittel- und hochgradigen Präkanzerosen aber nicht, sondern wir – nur in Deutschland – in Klammern hinter der Einschätzung genannt bzw. findet seine Darstellung im Pap IIIID-2.

WHO-Klassifikation 1962	Klassifikation Richart (1973)	WHO-Klassifikation (2014)	Münchener Nomenklatur III (2015)	Rio-Klassifikation (2011)
	Histologie	Histologie	Zytologie	Kolposkopie
Leichte Dysplasie	CIN I	LSIL	II-p, IIIID-1	Typ 1
Mäßige Dysplasie	CIN II	HSIL	IIIID-2, III-p	Typ 2
Schwere Dysplasie	CIN III	HSIL (CIN II)	IVa-p, IVb-p, III-p	
Carcinoma in situ		HSIL (CIN III) pTis	IVa-p, IVb-p, III-p	

Abb. 1 Gegenüberstellung der nomenklatorischen Klassifikationen der präinvasiven Läsionen der Zervix uteri

Die aktuelle WHO-Klassifikation der präinvasiven Läsionen des Plattenepithels der Zervix geht auf neue Erkenntnisse zur HPV-assoziierten Karzinogenese zurück. Die zentrale Annahme ist, dass zwei frühe Gene von HPV (E6 und E7) Plattenepithelien neoplastisch transformieren können (transformierende HPV-Infektionen). Transformierende Infektionen sind in der Regel mit HPV-High-Risk-Genotypen assoziiert. Durch die starke und konstante Expression von E6 und E7 kommt es zum Verlust der Zellzykluskontrolle. Es entsteht eine genetische Instabilität der Zellen. Morphologisch entsteht am Plattenepithel der Zervix eine mittelschwere oder schwere Dysplasie (CIN 2 oder CIN 3), welche die WHO als HSIL zusammenfasst. Immunhistochemisch kann die Störung des Zellzyklus in diesem Stadium durch eine Überexpression von p16/Ki-67 nachgewiesen werden. Das für das Hüllprotein kodierende Gen L1 wird verloren. Kolposkopisch entsprechen diese Läsio-

nen in der Regel Typ-2-Veränderungen (major changes). Bei permissiven (produktiven) HPV-Infektionen findet die Expression der viralen Gene E6 und E7 nur in den zur Regeneration befähigten Basalzellen des Plattenepithels statt und ist gut kontrolliert. Permissive (produktive) HPV-Infektionen können sowohl durch Low-Risk- als auch High-Risk-HPV-Typen ausgelöst werden. Morphologisch kommt es zu koilozytischen Veränderungen und/oder es entstehen Kondylome bzw. leichte Dysplasien (CIN 1). p16/Ki-67 bleibt immunhistochemisch negativ. L1 ist weiterhin nachweisbar. Diese Veränderungen fasst die WHO als LSIL zusammen. Aufgrund einer T-Zell-Antwort heilt die Majorität der permissiven (produktiven) HPV-Infektionen innerhalb von ein bis zwei Jahren ab. Kolposkopisch entsprechen LSIL in der Regel Typ-1-Veränderungen (minor changes). Die Karzinogenese am Zylinderepithel der Zervix ist

## FHK Praxis

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

weniger gut verstanden. Nicht für alle Adenokarzinome ist ein präinvasives Stadium bekannt. Klinisch relevant ist das Adenocarcinoma in situ auf dem Boden einer transformierenden HPV-Infektion (AIS; Synonym: high-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia [HG-CGIN]) (s. Tabelle 1). Im Gegensatz zu plattenepithelialen Präkanzerosen wurden am Zylinderepithel der Zervix von der WHO 2014 keine Low-Grade-Läsionen klassifiziert. Grund dafür ist neben schlechter Reproduzierbarkeit die Tatsache, dass es am Zylinderepithel der Zervix offensichtlich keine permissive (produktive) HPV-Infektion gibt. Da die zugrunde liegenden Mechanismen an den Plattenepithelien von Zervix, Vulva und Vagina vergleichbar sind, wurde die aktuelle WHO-Nomenklatur für alle drei Organe zusammengefasst und vereinheitlicht (s. Tabelle 1): LSIL umfasst somit an Zervix, Vulva und Vagina alle Läsionen einer permissiven (produktiven) HPV-Infektion des Plattenepithels (koilozytische Veränderungen, flache Kondylome, leichte Dysplasien). HSIL umfasst die mittel- und hochgradige HPV-assoziierte Dysplasie von Zervix, Vulva und Vagina (s. Tabelle 1). LSIL von Zervix, Vulva und Vagina zeigen eine hohe Regressionstendenz und haben nur ein geringes Progressionsrisiko zum invasiven Karzinom. HSIL von Zervix (und AIS), Vulva und Vagina haben ein signifikantes Progressionsrisiko zum invasiven Karzinom bei stadien- und altersabhängig abnehmender Regressionstendenz.

### Besonderheiten an der Vulva:

Unterschieden werden eine HPV-induzierte und eine

HPV-negative Pathogenese des Vulvakarzinoms. Entsprechend klassifiziert die WHO aktuell zwei getrennte präinvasive Läsionen des vulvären Plattenepithels: SIL (u-VIN) und differenzierte VIN (d-VIN) (s. Tabelle 2). SIL repräsentieren HPV-assoziierte intraepitheliale Läsionen. Sie werden in Analogie zu Zervix und Vagina in LSIL und HSIL unterschieden. Die Bezeichnung d-VIN steht für HPV-negative Läsionen. Diese entstehen häufig auf dem Boden von Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus). Im Gegensatz zu den HPV-assoziierten Läsionen (SIL) wird die d-VIN nicht graduiert. Biologisch entspricht die d-VIN einem In-situ-Karzinom und ist eine obligate Präkanzerose. Die zugrunde liegenden Dermatosen werden als fakultative Präkanzerosen beschrieben. Immunhistochemisch ist eine d-VIN typischerweise p16 negativ. Etwa die Hälfte der d-VIN zeigt eine positive immunohistochemische Reaktion für Antikörper gegen p53. Kolposkopisch entsprechen die vulvären SIL in etwa denen von Zervix und Vagina. Die kolposkopischen Zeichen einer d-VIN sind nicht endgültig verstanden. Wegweisend sind Leukoplakien und seltene Erythroplakien. Während LSIL der Vulva eine hohe Rate spontaner Remissionen zeigen, haben HSIL der Vulva und d-VIN ein signifikantes Risiko der Progression zum invasiven Karzinom. Dabei schreitet die d-VIN häufig schneller zum invasiven Karzinom fort (< 1 Jahr). Eine weitere präinvasive epitheliale Läsion der Vulva ist der genitale Morbus Paget. Zu den nicht epithelialen präinvasiven Läsionen zählt das Melanoma in situ.

## FHK Wissenschaft

### Preise bei der Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e. V. (BGGF)

Bei der 90. Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e. V. (BGGF) (5. bis 7. Mai 2016) in Nürnberg wurden Preise für wissenschaftliche Arbeiten ausgeschrieben – und zwei der vier Preise gingen an eine Mitarbeiterin und einen Mitarbeiter unserer Frauenklinik.



**Hanna Hübner** wurde mit dem **Wissenschaftspreis der BGGF** ausgezeichnet. Die Molekularmedizinerin untersuchte den Einfluss von Retinsäure auf die Pathologie des Chorionkarzinoms und der Präeklampsie. Eine nachgewiesene Fehlregulation des Retinsäure-abhängigen



**PD Dr. med. Sven Kehl** erhielt den **Posterpreis der BGGF** in der Kategorie „Klinische Forschung“. Der Oberarzt präsentierte eine multizentrische Kohortenstudie, die die sequentielle Geburtseinleitung mit 1) Doppelballonkatheter und 2) oralem Misoprostol verglichen mit oralem Misoprostol

## FHK Wissenschaft

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

als alleinigem Einleitungsverfahren am Termin untersuchte. 1.032 Geburtseinleitungen wurden analysiert. Durch die Verwendung des Doppelballonkatheters konnte die Rate an Kaiserschnitten bei Erstgebärenden um 13 % gesenkt werden.

### Verleihung des Hans-Frangenheim-Preises auf der Tagung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) an die Erlanger Endometriose-Arbeitsgruppe

Im Rahmen der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) vom 28. bis 30. April 2016 in Berlin wurde die Studie der Endometriose-Arbeitsgruppe aus Erlangen zum Thema tief infiltrierende Rektumendometriose und ihrer operativen Sanierung mit dem Hans-Frangenheim-Preis (innovative klinische und experimentelle Arbeiten auf dem Gebiet der gynäkologischen Laparoskopie) ausgezeichnet. Es handelt sich weltweit um eines der größten Kollektive, das strukturiert nachuntersucht wurde in Bezug auf Symptome und funktionelle Einschränkungen,

Kurzzeit- und Langzeitkomplikationen, Beckenboden- und Sexualfunktion sowie Schwangerschaftsraten nach operativer Sanierung.



Von links: PD Dr. Dr. h. c. Stefan Rimbach (Präsident AGE), Dr. Johannes Lermann, Kim Proske, Prof. Dr. Stefan P. Renner, und Prof. Dr. Diethelm Wallwiener (Präsident DGGG)

## FHK Team

### Neue Assistenzärztin – in unserem Team begrüßen wir:



Anna Lisa Brandl,  
seit 01.04.2016

## Impressum

### Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen  
Frauenklinik  
Universitätsstr. 21/23  
91054 Erlangen  
Tel.: 09131 85-33553  
Fax: 09131 85-33456  
fk-direktion@uk-erlangen.de  
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

### V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

### Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,  
91012 Erlangen