

Präkanzerosen in der Gynäkologie

Bericht über das Gynäkologische Seminar
des 31. Internationalen Fortbildungskongresses
der Bundesärztekammer und der
Österreichischen Ärztekammer in Davos

Die Systematisierung und Erkennung präkanzeröser Veränderungen am Epithel der Portio und an dem des Zervikalkanals ist weit fortgeschritten. Die exfoliative Zytologie erlaubt eine zuverlässige Einordnung mit nur wenigen Prozent falsch negativer Befunde unter der Voraussetzung, daß der Abstrich bei direkter Sicht von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal entnommen wurde. Eine erste Orientierung ist bereits am Nativabstrich mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes möglich. Der gefärbte Abstrich kann *differentialzytologisch* bewertet werden. Für die Automatisierung des Auswerteprozesses nach Kernkriterien gibt es Konzepte, durchgesetzt haben sie sich noch nicht. Für die Klärung von wiederholten Befunden nach Papanicolaou IVa und IVb (Münchener Schema) ist die Histologie unerlässlich.

Probeexzisionen und Ringbiopsien müssen ausreichend tief entnommen werden, um dem Pathologen die Möglichkeit zu eröffnen, Invasionsfronten zu studieren. Eine Kürettage des Zervikalkanals ist darüber hinaus erforderlich. Die Konisation ist aus diagnostischen Gründen vor allem dann notwendig, wenn der klärungsbedürftige Befund mit dem Kolposkop nicht zu lokalisieren ist.

Die *Kolposkopie* reicht als alleinige Methode des Screening für das Zervixkarzinom nicht aus (u. a. Feldstudie Westfalen-Lippe, 1982), jedoch ergänzen sich Zytologie und Kolposkopie. Der Begriff der *zervikalen intraepithelialen Neoplasie* (CIN, 1972) vereinfacht die

Nomenklatur und verbessert Vergleichsmöglichkeiten. Er beginnt sich durchzusetzen.

Krebs entsteht mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der sogenannten Reservezellen der *Transitionalzone* (Umwandlungszone) zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel.

Die Epithelgrenzen dieser Zone verschieben sich in der Adoleszenz nach innen, in der Geschlechtsreife und unter dem Einfluß hormonaler Kontrazeptiva nach außen, in der Perimenopause erneut nach innen. Die wiederholte kolposkopische Beobachtung vermittelt wertvolle Einblicke und bewahrt vor unnötigen Gewebeatnahmen bei jungen Frauen.

Neuere Beobachtungen belegen, daß weniger das Alter bei Aufnahme des Geschlechtsverkehrs (Kohabitarche) als die Promiskuität für das frühzeitige Auftreten der CIN die wesentliche Rolle spielt. Die CIN wird heute als *sexuell übertragbare Krankheit* angesehen. Erreger sind Herpesgenitalis- und Papovaviren (Warzen).

Verschiedene Grade der Dysplasie unterscheiden sich nicht nur nach histologischen, sondern auch nach epidemiologischen Kriterien: Während die einfache Dysplasie noch reversibel ist, geht mit zunehmender Atypie des Epithels die Chance der Reversibilität immer mehr verloren. Bei leichter Dysplasie rechnet man mit einer Rückbildungsrate von 50 bis 70 Prozent, bei schwerer Dysplasie nur noch mit einer Rückbildung von 10 bis 15 Prozent. Das Carcinoma in situ

dürfte nicht rückbildungsfähig sein. Verlaufsbeobachtungen sind sehr selten, da kaum ein pathologischer Zervixbefund unbehandelt bleibt. Diese Vorstellungen haben zu der Annahme geführt, daß es bei der hohen Frequenz einer CIN und ihrer langen Entwicklungszeit und Präsenz möglich sein müßte, nicht nur durch eine konsequente Vorsorgeuntersuchung den Kanzerisierungsprozeß noch rechtzeitig zu erkennen, sondern auch durch Entfernung aller CIN-Herde im Gesunden die Zahl der invasiven Zervixkarzinome weiter zu senken. Diese Folgerungen haben zu der weltweiten Welle der Krebsvorsorgeuntersuchungen (nicht nur in der Gynäkologie) ganz entscheidend beigetragen. In den letzten Jahren gewinnt die Vorstellung von der „Portiosanierung“ wieder an Gewicht.

An dem überzeugenden Konzept sind aber einige Bedenken angemeldet worden. U. a. hat Burghardt (1972; 1981) gezeigt, daß sich zumindest *zwei verschiedene Formen der CIN* und möglicherweise auch der Zervixkarzinome voneinander unterscheiden lassen: Während sich distal der letzten Zervixdrüse in der Regel eine Dysplasie entwickelt, kommt es proximal von ihr zur Ausbildung des typischen Carcinoma in situ (Pfleiderer, 1981). Zwar gehen beide Formen in ein Zervixkarzinom über, die höher differenzierte Form (Dysplasie) aber seltener, die entdifferenzierte Form (Carcinoma in situ) häufiger. Einen direkten Übergang von Dysplasie in Carcinoma in situ gebe es nach diesen Vorstellungen nicht oder kaum jemals.

Klassische Präkanzerosen der *Vulva* sind der Lichen sclerosus atrophicus und intraepitheliale Neoplasien (VIN) wie Morbus Bowen. In den letzten Jahren hat man erkannt, daß auch die Condylomata acuminata als Präkanzerose aufgefaßt werden müssen. Sie sind mit anderen VIN gelegentlich vergesellschaftet und ihre Virusgenese ist erwiesen.

Mehr Augenmerk haben *Vagina*-manifestationen der intraepithelialen Neoplasie (VAIN) bei jungen Frauen erfahren. Die sorgfältige kolposkopische Untersuchung der Scheide zeigt, daß fokale Herde der VAIN bei Kranken mit derselben Disposition wie für das Zervixkarzinom nicht ganz selten sind. Andererseits findet man vor allem im hinteren Scheidendrittel VAIN-Herde bei invasivem Zervixkarzinom. Infertilität und azyklische uterine Blutungen gehören zu den Kriterien des Risikoprofiles für *Endometriumveränderungen*, die als präkanzerös angesehen werden müssen. Gelangt man zu einer Definition eines typischen Risikoprofils, so wird sich die Methode der Zellgewinnung aus dem Cavum uteri bei asymptomatischen Frauen als Screening für Endometriumkarzinom durchsetzen. Vorstufen sind die glandulär-zystische Hyperplasie, die atypische glanduläre Hyperplasie und die Papillomatose. Man findet sie bei adipösen Frauen mit Hypertonie, Infertilitätsanamnese, Diabetes häufiger als sonst.

Im Hinblick auf die Erkennung prämaligener Veränderungen des Ovars ist man auf die sorgfältige Palpationskontrolle der Beckenorgane angewiesen. Die wichtigste Regel bleibt, daß ein einseitig palpables Ovar in der frühen Postmenopause und später unter allen Umständen klärungsbedürftig ist. Desgleichen sind Borderline-Fälle des seriösen Zystadenokarzinoms des Ovars nicht selten durch spontane uterine Blutungen in der Postmenopause aufgefallen. Ergibt die Untersuchung des Endometriums Hinweise auf eine nicht zur Lebensphase passende Proliferation, so sollte die diagnostische Laparoskopie als nächster Schritt erfolgen, um die Diagnose zu sichern oder auszuschließen. Das gynäkologische Vorsorgeprogramm erfaßt auch die *Brust*. Intraduktale und lobuläre Karzinome sind kaum anders als durch mammographische Kriterien zu erfassen, ausgenommen Fälle mit ausgedehntem intraduktalem Kar-

zinom, welches große Teile einer Brust ergriffen hat. Die Erkennung der formalen Pathogenese des *intraduktalen Karzinoms* hat von der intensiven Beschäftigung mit der geweblichen Beschaffenheit der kontralateralen Brust bei Mammakarzinom profitiert. Dysplastische Herde im Milchgangsepithel sind als *multizentrische Veränderungen* bei ipsi- oder kontralateralem Mammakarzinom gefunden worden. Das lobuläre Carcinoma in situ ist bei älteren Frauen selten. Die *großzystische Mastopathie* sollte als Präkanzerose gelten, da sie eine Reihe von mikroskopischen Veränderungen im benachbarten Gewebe (blind endigende Duktuli, Mikrozysten, apokrines Epithel, Adenosen und Papillomatosen) mit sich bringt. Offenbar erkrankt auch das Brustgewebe multifokal mit verschiedengradiger Differenzierung und Dignität der Foci. Die krankhafte Sekretion aus einer Mamille läßt sich zytologisch weiter klären. Oft sind *Papillome* der Milchgänge erster und zweiter Ordnung die Ursache. Diese Papillome bieten meist die geweblichen Kriterien der einfachen bzw. mäßigen Dysplasie, während intraduktale Proliferationen häufiger ein weitgehend entdifferenziertes Bild bieten. Die Behandlung präkanzeröser Epithelveränderungen in der weiblichen Brust tendiert, nach histologischer Sicherung und eventuell einer kurzen Beobachtungsperiode von nicht länger als zwei Jahren, zur Empfehlung der beiderseitigen subkutanen Mastektomie. Sie hat in den letzten Jahren zugenommen, wobei die Indikation überwiegend die Beseitigung einer „proliferierenden Mastopathie“ ist. Der Begriff einer „mammarian intraepithelial neoplasia“ ist noch nicht geschaffen. Er müßte für das duktales und für das lobuläre Epithel getrennt formuliert werden.

Professor Dr. med. Hans Ludwig
Direktor
der Universitäts-Frauenklinik
der Gesamthochschule Essen
Hufelandstraße 55
4300 Essen 1

Prävention der Reisediarrhoe durch Trimethoprim

Die vor allem bei Urlaubsreisen in Entwicklungsländern beobachtete Reisediarrhoe, die auf enterotoxin-bildende *E.-coli*-Stämme zurückzuführen ist, läßt sich durch prophylaktische Einnahme von Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder auch Trimethoprim allein weitgehend verhindern.

145 amerikanische Studenten partizipierten an einer Therapiestudie während eines Studienaufenthaltes in Mexiko.

Während in einer mit Placebo behandelten Gruppe 33 Prozent an Durchfällen erkrankten, waren es unter Trimethoprim nur 14 Prozent und unter Trimethoprim-Sulfamethoxazol nur zwei Prozent.

Die einmalige Einnahme des Antibiotikums schützte offensichtlich weitgehend vor einer Reisediarrhoe während des 14tägigen Aufenthalts. Mit einer Ausnahme erwiesen sich sämtliche bei den Patienten im Stuhl nachgewiesenen toxinbildenden *E.-coli*-Stämme, Shigellen und Salmonellen als Trimethoprim-Sulfamethoxazol-empfindlich.

Nach Absetzen des Antibiotikums kam es in allen drei Gruppen in gleicher Häufigkeit zu Neuerkrankungen an Reisedurchfällen, so daß bei einem längeren Aufenthalt in entsprechenden Ländern eine längere Einnahme des Antibiotikums ratsam erscheint.

Die Gabe von 160 mg TMP/800 mg SMX bzw. 200 mg TMP wurde gut toleriert, allergische Hautreaktionen wurden in drei Prozent bzw. sieben Prozent gesehen. W

DuPont, H. L.; Galindo, E.; Evans, D. G.; Cabada, F. J.; Sullivan, P.; Evans Jr., D. J.: Prevention of travelers' diarrhea with trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim alone. *Gastroenterology* **84** (1982) 75-80, University of Texas Science Center at Houston, P. O. Box 20708, Houston, Texas 77025