

Gynäkologische Zytologie

Prof. Dr. HU Kasper

Pathologie am Clemenshospital
Münster

www.patho-muenster.de

1. EINFÜHRUNG

- Aufgabe, Durchführung und Wertigkeit der gynäkologischen Zytologie
- Abstrichentnahme und Abstrichbearbeitung
- Die normale Zervixzytologie
- Entzündliche Veränderungen
- Dysplastische Veränderungen
- Zellbilder beim Zervixkarzinom
- Beurteilung und Einstufung der zytologischen Veränderungen
- Weiteres klinisches Vorgehen bei auffälligen zytologischen Befunden

Krebsvorsorge

- 1971 als Früherkennung in Deutschland eingeführt
- Konventioneller Abstrich: jährliche Kassenleistung
- Effektive Screeningmaßnahme zur Erkennung von Vorstufen des Zervixkarzinoms
- Durch Behandlung der Vorstufe Rate an Zervixkarzinom stark gesunken

Krebsvorsorge

- Durch Screening Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 53% bis 97%
 - Reduktion von 36 auf 12 pro 100000 Frauenjahre
 - Inzidenz zwischen 1980 und 2004 um 40% abgenommen (6200 Fälle pro Jahr)
 - Restinzidenz zu 60% von Nichtteilnehmern begründet
- Zytologie allein hat hohe Spezifität, aber Sensitivität gering (ca. 50%)
 - Für CIN II und III 96-98 %

Krebsvorsorge

- Teilnehmerrate absolut 49%
- Kumulative Teilnehmerrate über 3 Jahre 79%
- Deutschland
 - Dezentrales Programm
 - Kostengünstig (ca. 23 €)
 - Qualitätssicherungsvereinbarung KBV
 - Fortbildung
 - Präparateüberwachung
 - Statistiken

Wer führt in Deutschland die zytologische Diagnostik der Zervix durch?

- Pathologen
- Gynäkologen
 - mit Fachkunde „Gynäkologische Exfoliativzytologie“
- Vormusterung der Präparate durch Zytologieassistentinnen und MTA's mit spezieller Zusatzqualifikation

2. Die normale Zervixzytologie

Die normale Zervixzytologie

- Zervix: unterer Anteil des Uterus
- Untere, in Vagina einmündende Teil: Portio cervicis
- Zylinderepithel der Endozervix grenzt an Junktionszone an Plattenepithel der Ektozervix

Epitheliale Zellen der Ektozervix

- Superfizialzellen
 - Einzel liegende große Zellen (45-60µm)
 - Polygonal, unregelmäßiger Umriss
 - Breites zart eosinophiles Zytoplasma
 - Kern klein (5-6µm), chromatindicht und ohne Binnenstruktur
- Große Intermediärzellen
 - Von Zellgestalt gleich den Superfizialzellen
 - Zytoplasma zart zyanophil
 - Kern rund, 10µm groß und heller als bei SFZ, Chromatin fein verteilt

Epitheliale Zellen der Ektozervix

- Kleine Intermediärzellen
 - Eher rund (kugelform), 25-40µm groß
 - Homogenes, dicht transparentes zyanophiles Zytoplasma
- Parabasalzellen
 - Rund, 15-25µm groß, dunkles Zytoplasma
 - Kern rund mit kleinen Nukleolen
 - Meist in Gruppen
- Basalzellen
 - Vorläuferzelle
 - Im Abstrich nicht zu erkennen

Endozervix

1) Kindheit 2+3) Geschlechtsreife 4) Klimakterium 5) Senium

Die Grenze verschiebt sich unter **Östrogeneinfluss nach außen**, d.h. bei Mädchen vor der Pubertät und bei Frauen nach der Menopause befindet sich die Transformationszone intrazervikal.

Endozervix

- Sekretorisches Zylinderepithel
 - 15-20 µm lang
 - Transparentes hellgrau bis graugrünes Zytoplasma
 - Kern rund, teilweise eingedellt
 - Kern liegt basal bei seitlicher Ansicht
 - Bienenwaben, Palisaden
- Flimmerepithel
 - Selten (<5% der Zylinderzellen)
 - Terminalplatte mit Flimmerhärchen
- Reservezelle
 - Selten im normalen Abstrich
 - Bei Reservezellhyperplasie: kleine Zellen mit dichtem Zellkern und wenig Zytoplasma

Endometrium

- Physiologisch vom 7. bis 10. Zyklustag
- Vorkommen an anderen Tagen: Regelstörung?
- Postmenopause (<40J.): Abklärung notwendig
- Glanduläre Zellen
 - Dreidimensionale Verbände mit hoher Zelldichte, traubige Zellballen
 - Runde Zellkerne (10µm), gleichmäßiges Chromatin, kleine Nukleolen
 - Schmales helles Zytoplasma
 - Oft degenerativ verändert
- Pap- Abstrich KEIN diagnostisches Endometrium

Nicht epitheliale Zellen

- Zellen des Blutes
 - Erythrozyten
 - Granulozyten
 - Lymphozyten
 - Plasmazellen
 - Histiozyten
- Mesenchymale Zellen
 - Fibrozyten/Fibroblasten
 - Glatte Muskelzellen
 - Endometriale Stromazellen
 - Deziduazellen
- Spermien

2. Hormonzytologie

- Durch Hormonbestimmung ersetzt
- Wichtig für Differentialdiagnose
- Reifegrad nach Schmitt
 - Schmitt 1: Überwiegend Parabasalzellen
 - Schmitt 2: Überwiegend kleine Intermediärzellen
 - Schmitt 3: Überwiegend große Intermediärzellen
 - Schmitt 4: überwiegend Superficialzellen
- Zyklusgerechte Hormonwirkung
 - Menstruationsphase 1-5. Zyklustag
 - Zahlreiche Erys, Histios, Granulos, Große Intermediärzellen, Superficialzellen, Endometrium, Stromazellen
 - Östrogenphase 6-14. Zyklustag
 - Große Intermediärzellen mit Zunahme der Superficialzellen (präovulatorisch 70% SZ)
 - Progesteronphase
 - Abnahme der Superficialzellen, überwiegend große Intermediärzellen (in Haufen), auch kleine Intermediärzellen

- **Schwangerschaft**
 - Große Intermediärzellen; eingezogene Ränder Navikularzellen
 - Selten Deziduazellen und Synzytiotrophoblastzellen
- **Hormonmangel**
 - Ausreifungsstörung des Plattenepithels
- **Klimakterium**
 - Unterschiedlich ausgereifte SZ und IMZ
- **Laktationsperiode**
 - Sistieren der Hormonsekretion der Ovarien: Atrophes Zellbild mit Parabasalzellen und kleinen IMZ für 6-8 Wochen
- **Atrophie in der Postmenopause**
 - Reduktion der Epitheldicke auf 3-6 Zellen
 - Zellbild mit Parabasalzellen und kleinen IMZ
 - Oft Verbände
 - Bei Hormonmangelkolpitis auch Degeneration und Entzündung

3. Dysplastische/Neoplastische Veränderungen

Präkanzerosen der Zervix

- CIN = cervikale intraepitheliale Neoplasien
- CIN I = leichte Dysplasie
- CIN II = mittelschwere Dysplasie
- CIN III = schwere Dysplasie oder „Carcinoma in situ“

- **Pap I** negativ
- **Pap II** negativ - Entzündung
- **Pap IIw** negativ - fraglich
- **Pap III** verdächtig
- **Pap IIID** leichte / mäßige Dysplasie
- **Pap IVA** schwere Dysplasie / Ca in situ
- **Pap IVB** Mikroinvasion
- **Pap V** invasives Karzinom

Gültig bis 31.06.2014

[illegible]

Münchener Nomenklatur III, gültig ab 07/2014

Die zytologische Diagnose entsteht durch Zusammenfassung von mehreren Einzelbefunden:

- Größe und Form des Zellkerns
- Dichte und Textur des Chromatins
- Zahl und Größe der Nucleoli
- Ausreifung des Zytoplasmas
- Lagerung der Zellen (einzeln/Verband)
- Präparatehintergrund

Zytologische Dysplasiediagnose

- **Kern**
 - Kernveränderungen ermöglichen die Erkennung der dysplastischen Zelle
- **Zytoplasma**
 - Die Ausreifung des Zytoplasmas ermöglicht die Unterscheidung zwischen CIN1 – CIN2 – CIN3

Invasives Karzinom der Ektozervix

- a) großzellig, nicht verhornend 72%
 - charakterisiert durch relativ große Zellen und erhebliche Größenunterschiede innerhalb der Zellen
- b) verhornend 21,5%
 - charakterisiert durch Hornperlenbildung und Verhornung einzelner Zellen, nur eine einzige maligne
 - Hornperle im histologischen Schnitt genügt als Nachweis
- c) kleinzellig, nicht verhornend 6,5%
 - charakterisiert durch vorherrschend gleichförmige, kleine, wenig differenzierte Zellen mit stark verschobener K-PI-Relation

Endozervikale Dysplasie/ Karzinom

- **GLANDULÄRE DYSPLASIE // ADENO-CA-IN-SITU**
 - bei Dysplasie ähneln die Drüsen noch einem normalen Aufbau, bei AIS kommt es zu einer verstärkten Deformierung der Drüsenschläuche und zu papillären Ausstülpungen innerhalb der Drüsenlumina
 - "dos-à-dos-Stellung"
- **INVASIVES ADENO-CA**
 - erheblich gestörtes Verhältnis zwischen Drüsenepithel und Stroma; tiefe Stromapenetration der atypischen Drüsenverbände
 - Zusammenfließen in viele Gruppen, sowie irreguläre Azinusstrukturen
 - versch. Wuchsformen unterscheiden sich hauptsächlich durch Menge der Schleimproduktion, Zellgröße, sowie Drüsenstruktur
 - je weniger differenziert, umso größer die Zellkerne und Nucleoli

- präkanzeröse und maligne Veränderungen am endozervikalen Drüsenepithel sind zytologisch schwieriger zu diagnostizieren als am Plattenepithel-CA
- durch das einreihige monomorphe Zylinderepithel handelt es sich bei den Malignitätsstufen stets um den gleichen Reifegrad; somit nur Malignitätskriterien, jedoch keine Klassifikationskriterien
- allgemeine Kriterien
 - Kernvergrößerung
 - Kernhyperchromasie und atypische Chromatinstrukturen
 - Nucleolusbildung
 - Bildung von dreidimensionalen Verbänden
 - Vogelfeder-/ Feuerwerksstruktur = "feathering"
 - Vakuolisierung des Plasmas und Zell-in-Zell-Phänomen

Seltene im Abstrich vorkommende Tumoren

- Rektumkarzinom
- Blasenkarzinom
- Ovarial und Endometriumkarzinom
- Malignes Melanom
- Sarkome

4. Flora

Döderlein-Stäbchen

- Physiologische Flora
- Laktobakterien
- Abbau von Zytoplasma: Döderlein-Zytolyse
- Hydrolyse von Glykogen: Bildung von Milchsäure → pH 4 – 4,5
- Selbstreinigung → Schutz des ♀ Genitals gegen Infektionen

Bakterielle Mischflora

- nur ca. 20-30% reine Döderleinflora; Ersatz durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken oder andere Bakterien
- mit und ohne Döderlein
- Nachweis nicht pathologisch,
- nur unter prädisp. Faktoren (z.B. im atrophien Epithel) kommt es gelegentlich zu krankhaften Beschwerden
- Keine Unterscheidung versch. Bakterienarten im PAP-gefärbten Präparaten

Leptothrix

- Fadenbakterien, die wie Haare aussehen
- Vorkommen unabh. von Hormonlage
- keine Bedeutung als Krankheitserreger
- manchmal mit Trichos vergesellschaftet

Kokken

- ganzer Abstrich massiv mit Bakt. übersät, der Hintergrund scheint granuliert
- die Abstriche zeigen oft eine Pseudo-Eosinophilie sowie degenerative Einflüsse an den Zellkernen
- kommen mit Trichomonaden und Leptothrix vor

Gardnerella vaginalis

- übelriechender Ausfluss (Fischgeruch)
- Aminkolpitis
- "clue-cells" ("Schlüsselzellen"): Zellen dicht mit kleinen Stäbchenbakterien bedeckt,
- auch außerhalb dichte Bakterienklumpen
- wenn "clue-cells" sichtbar → zytolog. Aussage/ Diagnose "Gardnerella-Infektion" leicht/ einfach
- auch andere Bakterien (Kokken) können "clue-cells" vortäuschen
- häufig verantwortlich für therapieresistenten Fluor
- Vorkommen vorwiegend im geschlechtsreifen Alter, nach Menopause nur unter Östrogeneinfluss

Trichomonas vaginalis

- in PAP-Färbung: unförmige, blassgraue bis grünliche, bzw. hellrosafarbene Gebilde
- etwa 8 – 45µm groß
- Geißeln fast nie zu erkennen
- Kern meist nur angedeutet,
- manchmal auffallend rötliche Granula im Plasma
- lagern oft an Zellrändern der Oberflächenzellen
- DD in Auflösung befindlichen Zellen
- deutliche Zeichen der Entzündung mit vielen Leukos und Lymphos und verwaschener Präparatehintergrund

Pilze

- häufig 80% C. albicans, selten andere Formen, z.B. Torulopsis
- verlängerte Sprossen bilden Pseudomycelien,
- Pseudomycelien: versch. lange, bambusartig segmentierte,, schlauchförmigen Gebilden
- isolierte Sprosszellen: rund-ovale Gebilde, 4 - 6µm Länge
- Pap-Färbung: hellbraune Gebilde, undeutlich,
- häufig mit Döderlein oder Mischflora vergesellschaftet, wobei Zytolysevorgänge nachweisbar sein

Herpes simplex Virus

- Ballonartig aufgetriebene Kerne, sowie Zellvergrößerung und Mehrkernigkeit
- Riesenzellbildung mit 2-15 Kernen
- Plasma verdichtet, manchmal purpurrot angefärbt; Kernstruktur verwaschen
- Kerne mit blassem Aussehen = Milchglasphänomen/ Mattglas
- betroffen im Wesentlichen unreife Plattenepithelien

Weitere Erreger

- HPV
 - Siehe unten
- Aktinomykose
 - Bei IUP
- Parasiten
 - selten
- Chlamydien
 - Morphologie zu ungenau
 - Hybrid capture Assay

HPV

• EPIDEMIOLOGIE

- Übertragung durch sex. Kontakt;
- 2/3 der Partner zeigen ebenfalls Infekt
- häufig mit anderen Erregern vergesellschaftet
- Betroffene meist zw. 15 – 40 Jahren
- Hohe Prävalenz bis 30 Jahre
- Inkubationszeit: 2 Monate bis Jahre

HPV

• KLINIK

- abh. von:
 - Immunitätslage des Wirtes
- Typ von HPV (ca. 100 Subtypen bekannt)
- Lokalisation
 - Condylomata acuminata = exophytische (nach außen wachsend) Kondylome; meistens Typ 6 und 11
 - benigne Veränderungen
 - Zervikale Läsionen; meistens Typ 16 und 18 → Hochrisikofaktor → wahrscheinliche Folge: Dysplasie
 - ca. 70 bekannte Typen, die meisten nicht cancerogen
 - relevant: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 51

HPV

• IMPFUNG

- 2 Impfstoffe (bivalent: 16,18, quadrivalent: 6, 11, 16, 18)
- Neu: Gardasil 9: Prävention von Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome an Zervix, Vulva, Vagina und Anus sowie zur Prävention von Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die mit den HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 assoziiert sind. Impfschutz vor etwa 90 der Zervixkarzinome
- Zulassung Deutschland
 - Mädchen vor Aufnahme Geschlechtsverkehr
 - Ziel Verhinderung Infektion
- Problem
 - Akzeptanz
 - Infektionspool Jungen
 - Ältere Frauen: niedrige Rate Neuinfektionen, Neuinfektionen zeigen selten Progress; Effekt über 35 Jahre geringer
- Andere Indikationen?
 - Impfung nach Behandlung einer CIN zur Vermeidung eines Neuauftritts

HPV

• ZYTOLOGIE

- sauberer Präparatehintergrund mit Ausnahme bei Begleitinfektion
- Zahl HPV-infizierter Zellen variabel
- beweisende Kriterien
 - **Koilozyten** → Zellen mit vergrößertem atypischen Kernen, die in einer großen perinukleären Höhle liegen, die zwar unregelmäßig aber scharf markiert ist (Koilos = Höhle); Doppelkernigkeit häufig; Chromatin sowohl grobkörnig oder verwaschen, gelegentlich auch opak (schwarz); Zytoplasma eosinophil, cyanophil und auch polychromatisch/amphophil
 - **Dyskeratozyten** → Größe wie kl. IMZ, mit dichtem wenig transparentem Plasma; meistens deutlich eosinophile, orangophile Anfärbung; Kerne etwas größer als SFZ Kerne, hyperchromatisch, verwaschen oder völlig pyknotisch; Doppelkernigkeit häufig; manchmal 3-dimensionale Verbände im Gegensatz zu Parakeratosezellverbänden

HPV

• Pap II-p

• hinweisende Kriterien

- hyperchromatische, z.T. opake Kerne im Zellbild
- häufig Doppel- und Mehrkernigkeit an ausgereiften Plattenepithelzellen
- eosinophile und cyanophile Granula im Zytoplasma von IMZ und SFZ = Maserzellen
- fissur-ähnliche Phänomene im Plasma = "cracked plasma"
- Hyperkeratose und Verhornungstendenz allgemein

- bei unspez. diskreten und nicht klassischen zytolog. Merkmalen lässt sich eine HPV-Infektion morphologisch nicht erfassen, lediglich ein Verdacht kann erhoben werden

HPV-Nachweismethoden

- Hybridisierung
- PCR auf DNA-Basis
- RT-PCR (RNA-Basis)

HPV-Nachweismethoden

- Hybridisierung
 - Hybrid Capture 2 Test
 - Fixierte RNA-Sonden binden an virale DNA von 13 high risk HPV-Typen
 - Ziel: gesamtes Genom
 - Keine Kontrolle für humane DNA
 - Ja/nein- Antwort

HPV-Nachweismethoden

- PCR
 - Papillocheck
 - Separater Nachweis von 18 HR-Typen und 6 LR-Typen
 - Zielstruktur Virusgen E1
 - Kontrolle ADAT1
 - Cobas 4800 HPV-Test
 - Gesammelter Nachweis von 18 HR-Typen
 - Separater Nachweis von HPV 16 und 18
 - ZielstrukturVirusgen L1
 - Kontrolle b-Globin
 - Cervista HPV-HR-Test
 - Gesammelter Nachweis von 14HR-Typen
 - Im Reflextest (Nachbestimmung) Nachweis von HPV16 und 18
 - Zielstruktur L1, E6, E7
 - Interne Kontrolle Humanes Histon 2

HPV-Nachweismethoden

- RNA-basierte Test (RT-PCR)
 - APTIMA HPV-Test
 - Kein Nachweis von HPV-Typen sondern von Transformierender RNA
 - Zielstruktur E6/E7
 - Kontrollen vorhanden

5. Abstrichentnahme und Abstrichbearbeitung

Weiteres Vorgehen

- Sofortige Feuchtfixation
 - Alkohol, Fixierspray
- Trocknen
- Übersenden in Labor
 - Bruchsicherheit!
- Registrierung
- Färbung nach Papanicolaou
- Vormusterung durch CTA
- Befunderstellung durch Arzt
- Behandlungsempfehlung

Fehlermöglichkeiten Zytologie

- Abnahme an der falschen Stelle
- keine intrazervikale Entnahme
- falsche zytologische Auswertung
- ungenügende Übertragung der Zellen auf den Objektträger
- unvollständiges Ausstreichen des Abstriches
- Überlagerung durch Schleim, Entzündungszellen, Blut
- mangelhafte Fixierung

6. Behandlung

Behandlungsempfehlung

- Pap-Gruppe I
 - Weitere Kontrolle im Vorsorgeintervall
- Pap-Gruppe II-p, II-g, II-e
 - Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund, evtl Kolposkopie
- Pap-Gruppe IIID1
 - Zytologische Kontrolle in 6 Monaten
 - Bei Persistenz (>1 Jahr) kolposkopisch-histologische Klärung
- Pap-Gruppe IIID2
 - Zytologische Kontrolle in 3 Monaten
 - Bei Persistenz (> 6 Monate) kolposkopisch-histologische Klärung

Behandlungsempfehlung

- Pap-Gruppe III
 - Je nach zytologischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Klärung
- Pap-Gruppe IV
 - Histologische Klärung mittels Kolposkopie und Biopsie oder Konisation
- Pap-Gruppe V
 - Histologische Klärung mittels Kolposkopie und Biopsie oder Konisation

Konisation

- Zur Abklärung von karzinomverdächtigen Befunden
- Arzt schneidet **unter Vollnarkose ein kegelförmiges Gewebestück aus der Portio heraus**
- Konisation=**diagnostischer und therapeutischer Eingriff**
- Um auch hochsitzende(endocervikale) Veränderungen zu diagnostizieren, wird immer eine Abrasio(Kürettage,Ausscharbung) im restcervikalen Bereich mit durchgeführt und ebenfalls histologisch abgeklärt.

Wann wird eine Konisation durchgeführt?

- wenn der PAP-Abstrich auffällig war: IVa, V, oder wiederholt IIID
- Kolposkopie auffällig
- Biopsie auffällig (wird vorher empfohlen)

Ziel der Konisation

- Entfernung des dysplastischen Gewebes
- Ausschluss Karzinom

R1-Konisation?

- CIN – keine sofortige Rekonisation ; Kontrolle in 6, 12 und 24- Monats-Abständen (Zyto, HPV); bei Persistenz Rekonisation nach längerem Abstand
- AIS: Rekonisation oder Hysterektomie

Risiken einer Konisation

Sehr selten **Durchstoß** oder auch zur **Verletzung benachbarter Organe**, wie z.B. Darm, Harnblase, Harnleiter oder Blutgefäße kommen,

Sehr selten können **stärkere Blutungen** auftreten.

In Einzelfällen kann auch eine Bauchoperation zur Blutstillung und noch **seltener die Entfernung der Gebärmutter erforderlich** sein.

Spätfolgen einer Konisation

Veränderungen der Form und Weite von Gebärmutterhals bzw. äußerer Muttermund sind nach der Entfernung eines Kegels vom Gebärmutterhals (Konisation) möglich.

Insbesondere ist bekannt, dass bei **späteren Schwangerschaften es zu einer erhöhten Rate an Frühgeburten kommt**.

Andererseits kann aber auch die **Vernarbung** des äußeren Muttermundes zu einer **Verzögerung** des späteren Geburtsverlaufes führen oder sogar **Sterilität**

Vaginale Trachelektomie

-Fertilitätserhaltende OP bei jungen Frauen mit Zervixfrühkarzinom und Kinderwunsch
-Entfernung von 2/3 der Zervix mit schmaler Scheidenmanschette von vaginal und der Lymphknoten laparoskopisch

7. Reaktive/Entzündliche Veränderungen

Akute Zervizitis

- durch physikalische, mikrobiologische und chemische Reize
- vorwiegend im Bereich der Ektopie, selten im endozervikalen Abschnitt
- kaum gut erhaltene Zylinderzellen, eher mehr oder weniger stark degenerierte, abgestorbene Formen oder nackte Kerne umgeben von Zytoplasmaschlieren
- Zylinderzellen unterliegen gleicher Degeneration wie Plattenepithelzellen
- eosinophile oder fleckig eosinophil-cyanophile Anfärbung
- massenhaft Leukos, vereinzelt Makrophagen im Hintergrund
- Zytologie
 - wolkige Schwellung
 - unscharf, verwaschene Grenzen
 - nackte Zellkerne
 - Vakuolisierung
 - Schrumpfungen (Zellkondensierung)
 - Kernschwellung
 - Kernvakuolisierung
 - Kernschrumpfungen
 - Karyolyse // Karyorrhexis // Karyopyknose

Chronische Zervicitis

- mehr oder weniger ausgereifte Zellen der lymphatischen Reihe mit kleinen runden/ ovalen, dunklen Kernen umgeben von schmalem, dunkel angefärbtem Zytoplasma
- Plasmazellen: runder, exzentrischer Kern und charakt. Radspeichenstruktur
- Leukos eher spärlich
- Epithelzellen oft degeneriert, liegen in Pseudosynzytien oder nackte Kerne im Detritus
- Abstrichhintergrund auffallend sauber
- Begleitzellbild: Regeneration, Metaplasie, Histiozyten, Riesenhistiozyten

Follikuläre Zervicitis

- Vorkommen in Prä- oder früher Postmenopause
- hist.: fokale Ansammlung von vorwiegend Histiozyten und Lymphozyten und nur wenig Plasmazellen
- selten gesamte Zervix diffus befallen
- gelegentlich Bildung von Lymphfollikeln → zytolog.: rasenartige Lagerung!
- im Abstrich: reichlich Rundzellen unterschiedlicher Form + Größe, hier Histiozyten (Retikulumzellen)
- ausserdem Lymphozyten und Lymphoblasten
- DD: malignes Lymphom; Tumorzellen (z.B. Plattenepithel-CA); Stromazellen

Regenerationsepithel

- Lagerung in Verbänden (überwiegend) oder lockeren Gruppen → selten einzeln
- Form variabel, häufig langgestreckt, polymorphes Aussehen und Pseudopodien
- dienausläufer
- Zytoplasma hell cyanophil oder eosinophil; selten scharfe Grenzen
- Kerne groß, gleichförmig, rund/ oval mit mehreren deutlich vergrößerten Nucleolen; deutlicher Kernrand und Chromozentren
- Anzahl sehr unterschiedlich, oft nur einzelne Zellen in großer Anzahl
- Präparatehintergrund sauber oder Zeichen der Entzündung; manchmal viele Histiozyten
- DD: sorgfältige Abgrenzung gegenüber Tumorzellen; bei gewissen Ähnlichkeiten auf Kern-Plasma-Relation achten!
- Mitosen möglich
- nicht nur Verletzungen, auch Entzündungen!

Plattenepithelmetaplasie

- Vorkommen im unteren Drittel des Zervikalkanals und bei Umwandlung von Ektopien an Ektozervix
- Ursache chronisch entzündliche u./o. physikalische Reize
- Schutzmechanismus des Organismus
- sehr häufig vorkommend
- einzeln oder in Gruppen
- unreife Metaplasie → kleiner als PBZ, rund/ ovale, gelegentlich stachelzellartige Form

Weitere entzündlich/reaktive Veränderungen

- Hyperkeratose
- Parakeratose
- Strahlenschäden
- Reservezellhyperplasie

8. Aktuelle Entwicklungen

Dünnschichtzytologie
Immunzytochemie
HPV-Screening

- **Dünnschichtzytologie**
- **Monolayerzytologie**
- **LBC = liquid based cytology**
- **flüssigkeitsgestützte Zytologie**

Dünnschichtzytologische Verfahren

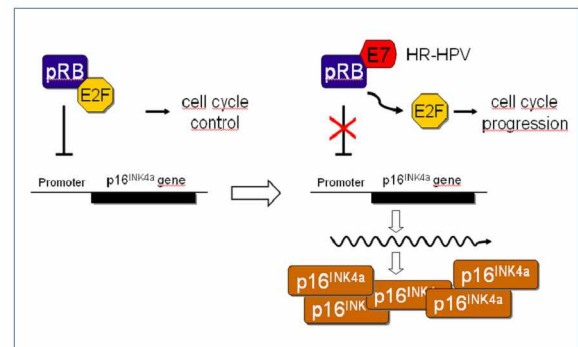
- ThinPrep
- SurePath
- PapSpin, ThinSpin
- Turbitec, EasyPrep, Labonord
- MonoPrep2
- DNACitoliqu
- GynoPrep
- **und so weiter ...**

CINtec® PLUS

- p16 und Ki67 Doppelfärbung
- - p16 führt normalerweise zu einer Hemmung der Zellteilung. Dies ist die Voraussetzung für die Ausdifferenzierung der Zelle.
- - Bei einer Zellzyklusderegulation durch HPV high risk Viren ist p16 dagegen überexprimiert.
- - Ki67 ist ein Proliferationsmarker.

p16

- Cyclin-anhängiger Kinaseinhibitor p16INK4a
- Differentiationsprotein: Zellzyklusarrest
- Physiologische Expression in ausgereiften Zellen, z.B Metaplasiezellen, Endometrium, Gewebereparatur, tubare Metaplasie
- Pathologische Expression in dysplastischen Zellen/Tumorzellen nach Integration von E6/E7 des HPV durch Unterdrückung des Retinoblastomgens

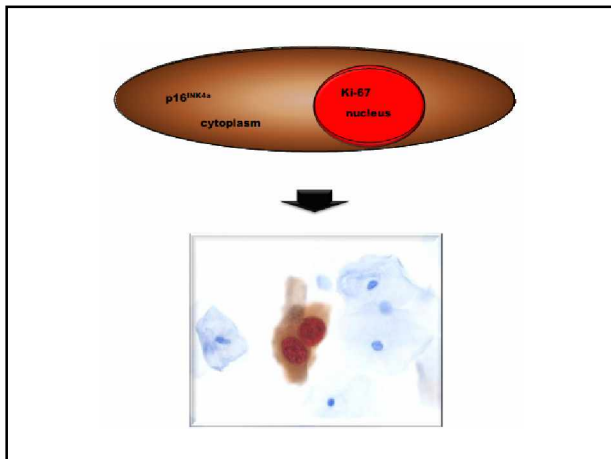


Ki67

- Proliferationsmarker des gesamten Proliferationszyklus (G1, S, G2, Mitose)
- Syn. MIB1

P16/Ki67 Doppelfärbung

- Physiologisch nicht möglich
- Immer Dysregulation des Zellzyklus



P16/Ki67

- Einzelne Lagerung einfach zu interpretieren: Dünnschicht im Vorteil
- Bei komplexer Lagerung schwierigere Interpretation: konventioneller Ausstrich geht auch
 - Cluster positiv

P16/Ki67-Indikation

P16/Ki67-Indikation

- Diagnose
 - Iw, III: unklare Befunde ASCUS, AGUS
 - 5-9% der Fälle höhergradige Dysplasie
 - Positiv: Neoplastischer Prozess belegt

P16/Ki67-Indikation

- Prognose
 - Sensitivität vergleichbar HPV, Spezifität höher
 - Wolfsburg-Studie: Sensitivität in Screening-Situation vergleichbar HPV-Test und besser als konventionelle Zytologie

P16/Ki67-Indikation

- Prognose
 - Pap IIID
 - LSIL mit produktiver HPV-Infektion
 - LSIL mit transformierender HPV-Infektion
 - LSIL versus HSIL
 - Pap II
 - HPV-HR positive Frauen mit negativer Zytologie

Zukunft Screening

- Beschluss GBA 09/2016
- Frauen ab 35 Jahre: alle 3 Jahre Kombinationsuntersuchung aus Zytologie und HPV-Test
- Frauen zwischen 20 und 35 Jahren jährlich Zytologie
- Überprüfung nach 6 Jahren auf Änderungsbedarf
- Beginn wahrscheinlich 01/2018