

11•13

10. November · 67. Jahrgang

Hamburger Ärzteblatt

Zeitschrift der Ärztekammer Hamburg und der
Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Gesundheitspolitik | 18

Delegiertenversammlung
Weiterbildungsnovelle –
Qualität vor Schnelligkeit

Gesundheitspolitik | 20

Vertreterversammlung
Entscheidungen, die
in die Zukunft weisen

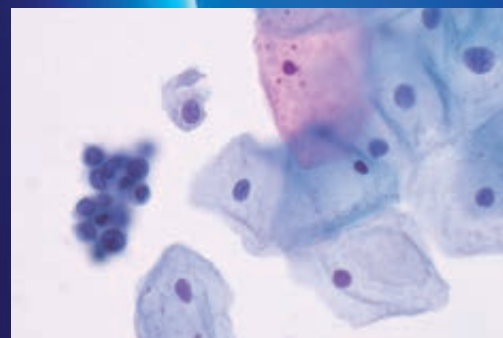
Forum Medizin | 32

Mondscheinkrankheit
Die Wachsmoulage
der Kunigunde Ascher



Das Thema | 12

Rückgang in Industriestaaten



Zervixkarzinom – *heilen und verhindern*

Durch Früherkennung, Impfung und
optimierte Therapien ist der einst häufigste
Krebs bei Frauen erfolgreich eingedämmt

Gebärmutterhalskrebs heilen und verhindern

Durch medizinische Basisarbeit und bahnbrechende Forschungsergebnisse ist das Karzinom der Zervix uteri in die Nähe der Heilbarkeit oder sogar Ausrottung gerückt. Die medizinische Erfolgsgeschichte und der Stand der Therapie im Überblick.¹

Von Prof. Dr. Christoph Lindner², Dr. Friederike Gieseck², Prof. Dr. Axel Niendorf



Zu Beginn der 1950er Jahre verstarben zwei junge Frauen an Gebärmutterhalskrebs, deren Namen seither mit dieser Krankheit verbunden sind. Eva Perón (Abb. 1), sagenumwobene First Lady Argentiniens, fiel 1952 im Alter von nur 33 Jahren einem Zervixkarzinom zum Opfer. Nachdem Juan Peron 1946 Staatspräsident wurde, übte Eva Perón bereits mit 27 Jahren großen Einfluss auf die Politik ihres doppelt so alten Mannes aus. Von der Oberschicht der argentinischen Gesellschaft wegen ihrer Herkunft, ihrer vermuteten promiskuitiven Vergangenheit und ihres unorthodoxen Verhaltens verachtet, wurde sie dagegen von breiten Teilen des argentinischen Volkes verehrt. Ein halbes Jahr vor ihrem Tod wurde aus Hamburg der ehemalige Chefarzt der Frauenklinik Altona, Hans Hinselmann, wie auch andere medizinischen Experten auf dem Gebiet des Zervixkarzinoms, nach Argentinien eingeflogen, ohne dass der tödliche Verlauf der im fortgeschrittenen Stadium diagnostizierten Erkrankung beeinflusst werden konnte.

Eine tragische posthume Berühmtheit erlangte eine andere junge Frau: die Schwarzamerikanerin Henrietta Lacks (Abb. 2), die im Jahr 1951 in den USA an einem Zervixkarzinom verstarb. Wenige Monate zuvor war eine Tumorbiopsie im Zellkulturlabor der Klinik in Baltimore versuchsweise angezchtet worden – mit dem Ergebnis, dass diese Tumorzellen sich unbegrenzt vermehrten und hieraus die erste menschliche Labor-Zelllinie entstand. Die „HeLa-Zellen“ werden bis zum heutigen Tage in fast allen Ländern der Welt zu Forschungszwecken benutzt und waren Grundlage von über 60.000 Publikationen. Sie sind in der Zellkultur so häufig vermehrt worden, dass quasi ein Teil des todbringenden erkrankten Organs von Henrietta Lacks unsterblich wurde und die Gesamtmasse der replizierten Zellen die Körpermasse der ehemaligen Patientin um

mehr als das Hundertfache übertroffen hat. Hierdurch wurde die mit 31 Jahren verstorbene Patientin wissenschaftlich zum „wertvollen“ menschlichen Individuum – allerdings ohne dass die durch die Krankheitskosten verarmte Familie jemals einen Gegenwert erhielt. Die Publikation des vollständigen Gen-Codes der „HeLa-Zellen“ durch eine deutsche Arbeitsgruppe im März 2013 hat aktuell eine intensive Debatte ausgelöst, inwieweit diese Zelllinie weiter benutzt werden darf; im August dieses Jahres wurde in den USA mit den Nachfahren Henrietta Lacks' eine Einigung erzielt, die in Zukunft der Familie das Mitspracherecht an der wissenschaftlich Nutzung einräumt.

Epidemiologie: Vom Waisenmacher in Deutschland zur Krankheit der Entwicklungsländer

In Deutschland war zu Beginn des vorherigen Jahrhunderts der Gebärmutterhalskrebs als häufigste Krebstodesursache bei Frauen von größerer Bedeutung als der Brustkrebs und wurde wegen seines Auftretens bei jüngeren Frauen bzw. Müttern auch als „Waisenmacher“ tituliert. Der deutsche Arzt und Dichter Gottfried Benn beschreibt in einem seiner drastischen Gedichte den Zustand erkrankter Frauen: „Hier diese Reihe sind zerfallene Schöße ... Hier diese blutet wie aus dreißig Leibern ... Hier dieser schnitt man erst noch

¹Prof. Dr. Hans-Egon Stegner, dem Hamburger Nestor der deutschen Gynäkopathologie, gewidmet

²Gynäkologisches Krebszentrum DKH und Dysplasiezentrum Hamburg (DZH)



Abb. 1: Eva Perón, die First Lady Argentiniens, verstarb 1952 mit 33 Jahren am Zervixkarzinom

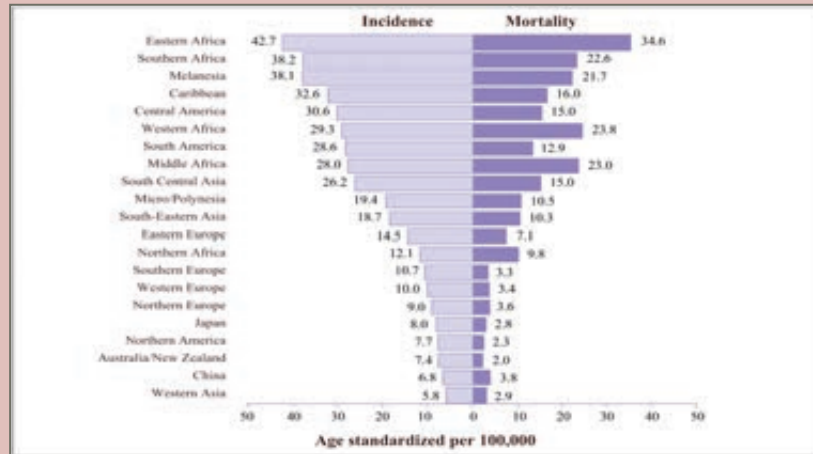


Abb. 3: Zervixkarzinom: Erhebliche Inzidenz- und Mortalitätsunterschiede weltweit. Quelle: NHI 2002



Abb. 2: Henrietta Lacks aus den USA war erst 31 Jahre alt, als sie 1951 dem Zervixkarzinom zum Opfer fiel. Sie war „Spenderin“ der berühmtesten menschlichen Zelllinie

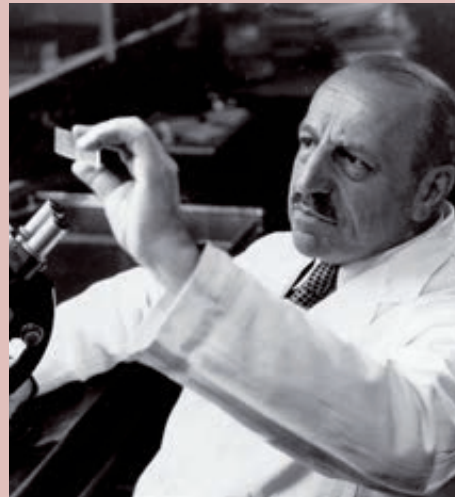


Abb. 4: George Nicolas Papanicolaou (Griechenland/USA, 1883 – 1962), Entdecker der diagnostischen Zervixkarzinom-Zytologie

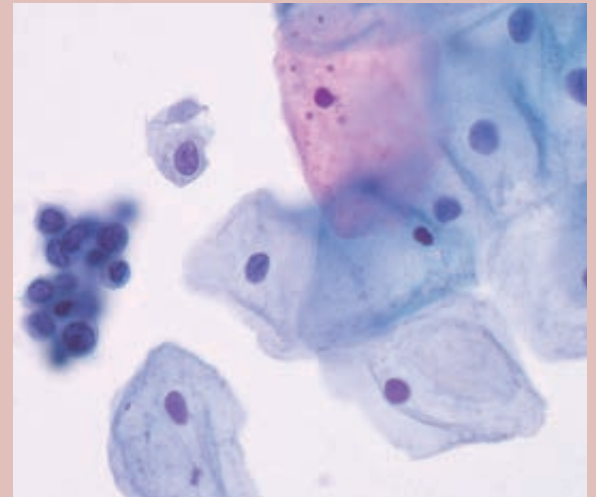


Abb. 5: Zervixzytologie: rechts normale Zellen Klasse Pap II, links atypische Zellen Klasse IVa (pathologische Kern-Plasmarelation und nukleäre Veränderungen)

ein Kind aus dem verkrebsten Schoß ...“ („Mann und Frau gehen durch die Krebsbaracke“, 1910).

Auch heute noch ist das Zervixkarzinom weltweit der zweithäufigste bösartige Tumor der Frau, über 500.000 Frauen erkranken jährlich und 350.000 versterben daran. Allerdings zeigen Inzidenz und auch Mortalität dieser Erkrankung eine dramatische geografische und soziale Heterogenität, die keineswegs immer parallel verläuft (Abb. 3). Während in den westlichen und medizinisch weit entwickelten Ländern ein hochsignifikanter Rückgang zu verzeichnen ist, gilt dies für Entwicklungsländer und für ärmere Bevölkerungsschichten in keiner Weise („cervical cancer is overrepresented in underdeveloped countries and in underserved populations in developed countries“). Über 90 Prozent der Zervixkarzinomneuerkrankungen und Todesfälle betreffen Entwicklungsländer, z. B. in Afrika, wo die Neuerkrankungsrate unverändert hoch und gleichzeitig die Heilungsrate unterdurchschnittlich niedrig ist (WHO 2013: 75.000 Neuerkrankungen, 50.000 Todesfälle).

Das invasive Zervixkarzinom tritt fast nie bei Frauen unter 20 Jahren auf und steigt in seiner Inzidenz während der reproduktiven Jahre kontinuierlich an, mit einem Altersgipfel zwischen 40 und 60 Jahren. Es besteht ein lange bekannter Zusammenhang zur Anzahl an Sexualpartnern. Als weitere Risikofaktoren gelten das Rauchen und die langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva, während nach jüngsten Daten ein Intrauterinpeppar das Risiko zu vermindern scheint.

Sowohl im historischen Verlauf als auch gegenwärtig im internationalen Vergleich korreliert die Inzidenz des Zervixkarzinoms mit der frühen Diagnose und Therapie der Vorstufen (Zervixdysplasien), d. h. mit der Qualität der Krebsvorsorge.

Der Weg zur Früherkennung: Meerschweinchen und GKV

Vor 100 Jahren wanderte der griechische Arzt George Papanicolaou nach Medizin- und Zoologiestudium in Athen und München in die USA aus und begann 1913 in New York wissenschaftliche Untersuchungen zum Menstruationszyklus von Meerschweinchen (Abb. 4). Er stellte fest, dass sich die oberflächlich abnehmbaren Zellen des Gebärmutterhalses während des Zyklus veränderten und konnte diese Beobachtung beim Menschen bestätigen – nicht zuletzt mit Unterstützung seiner Frau, die sich täglich Zervikalabstriche von ihrem Mann entnehmen ließ. Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Anerkennung wandte sich Papanicolaou von der Physiologie zur Pathologie und fand, dass sich die Gebärmutterhalszellen von Krebstumoren von gesunden Zellen unterscheiden ließen. Aber auch diese Publikation im Jahre 1928 fand keine Beachtung, sodass es über 20 Jahre dauerte, ehe Papanicolaou zusammen mit dem Gynäkologen Herbert Traut zeigen konnte, dass bereits vor der Krebsentwicklung auffällige Zellen in einem Abstrich zu diagnostizieren waren: Der „Pap-Test“, die erste Krebsfrüherkennungsmethode der Medizin, war entwickelt (Abb. 5).

Die Leistung Papanicolaous hat zu einem der größten Erfolge in der Geschichte der Krebsprävention geführt, wurde allerdings vom Nobelpreis-Komitee nicht gewürdigt. Bemerkenswerter Weise ist heute, genau 100 Jahre nach Beginn dieser Forschungsarbeit, die Exfoliatzytologie, die international als „Pap-smear“ bezeichnet wird und in fünf „Pap“-Stufen klassifiziert wird, weiterhin der Goldstandard der Zervixkarzinom-Früherkennungsuntersuchung und gleichzeitig der wesentliche Bestandteil der Krebsvorsorgeuntersuchung der Frau.

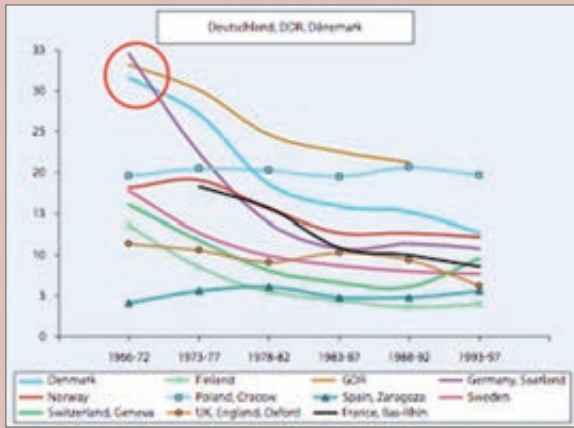


Abb. 6: Zervixkarzinom in Europa: Inzidenzabfall in der Bundesrepublik Deutschland nach Einführung der GKV-Krebsvorsorge der Frau 1972



Abb. 7: Der Deutsche Harald zur Hausen (geb. 1936) entdeckte das HPV als Auslöser des Zervixkarzinoms. Er erhielt 2008 den Nobelpreis für Medizin

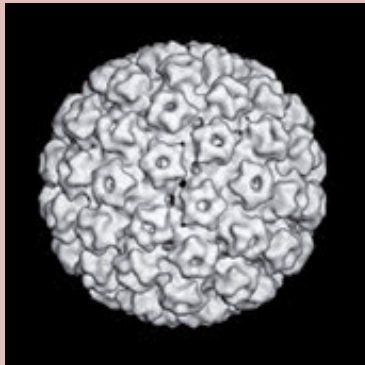


Abb. 8: Elektronenmikroskopische Struktur Humanes Papillomavirus (HPV)

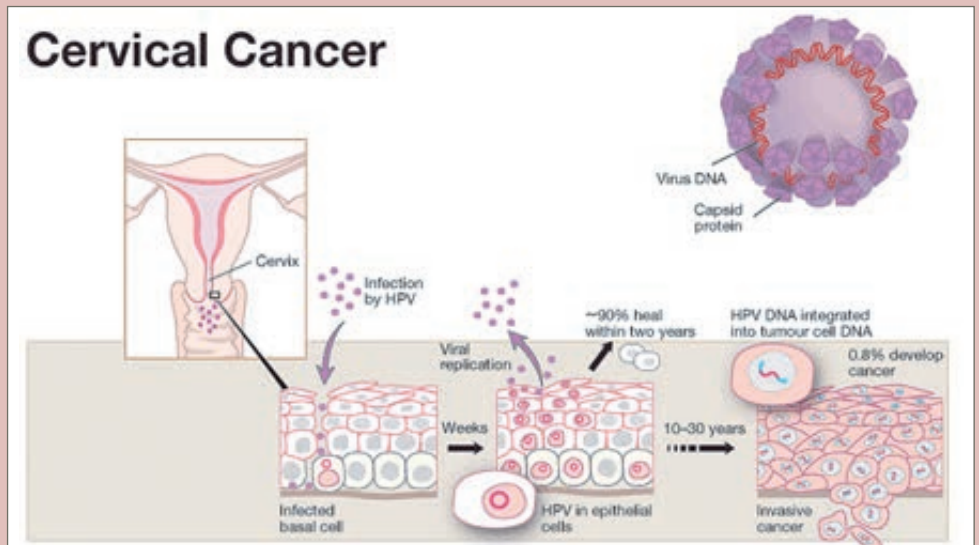


Abb. 9: HPV-Infektion der Basalzellschicht des Gebärmutterhalskanals mit Virusreplikation: Ausheilung oder Zelltransformation

Nachdem die „Abstrichuntersuchung“ in (West-)Deutschland 1972 als GKV-Leistung eingeführt wurde, konnte ein dramatischer Abfall der Erkrankungsinzidenz in der Bundesrepublik Deutschland von 70 Prozent nachgewiesen werden (Abb. 6). Trotz der bekannten Schwächen der Methodik (z. B. Entnahmetechnik und mikroskopische Beurteilung) kann die Effizienz dieser simplen Untersuchung daran gezeigt werden, dass in Deutschland über zwei Drittel aller noch diagnostizierten Zervixkarzinome bei Frauen auftreten, die nicht oder unzureichend an der gynäkologischen Vorsorge teilnehmen (Mecklenburg-Vorpommern, 2001 – 2009). In Deutschland wurde im April 2013 ein neues Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz verabschiedet. Danach muss (über den Gemeinsamen Bundesausschuss) innerhalb von drei Jahren für den Gebärmutterhalskrebs ein organisiertes Screening-Programm gemäß EU-Empfehlungen etabliert werden, welches die bisherige, sogenannte opportunistische Vorsorge ablösen soll.

Ätiologie – historisch: Nonnen und Warzen

Der Weg zur Erkenntnis des Zusammenhanges zwischen einer Infektion und einer Krebsentwicklung im Genitalbereich war ein langer. Schon im Alten Testament finden Feigwarzen als ein Gottesfluch für Ungehorsamkeit Erwähnung („Der Herr wird dich schlagen mit Feigwarzen, Grind und Krätze, dass du nicht kannst heil werden ...“).

Der italienische Chirurg Domenico Antonio Rigoni-Stern kann als einer der Urväter eines Krebsregisters gelten, da er zum ersten Mal eine statistische Analyse von Krebstodesfällen in seiner Heimat Verona vornahm; er beschrieb im Jahre 1842 – vor 170 Jahren – eine

Auffälligkeit bei Frauen, die an einem Zervixkarzinom verstorben waren: Überdurchschnittlich häufig waren Prostituierte betroffen, Nonnen hingegen praktisch nie. Dass möglicherweise ein über den Geschlechtsverkehr initiiertes Prozess diese Beobachtung erklären könnte, dass also eine infektiöse Ursache in der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses eine wichtige Rolle spielt, beschäftigte fortan unzählige Untersuchungen und Abhandlungen.

Im Jahre 1907 zeigte wiederum ein Italiener namens Ciuffo durch einen Selbstversuch, dass Warzen des Menschen eine infektiöse Ursache haben und um 1933 (Shope/USA) deuteten tierexperimentelle Versuche auf eine Krebsentstehung durch eine Papillomatose hin. Viele Jahre lang standen jedoch die Herpesviren unter Verdacht, an der Entwicklung des Zervixkarzinoms beteiligt zu sein. Der deutsche Arzt und Wissenschaftler Harald zur Hausen (Abb. 7), der auch einige Zeit in Hamburg studierte und hier am Tropeninstitut eine Doktorarbeit abbrach, weil das Thema der Untersuchung von Amöbenzysten bei Affen ihn zu wenig begeisterte, bezweifelte dies. Er stellte die Hypothese auf, dass die Virusfamilie der humanen Papillomaviren (HPV) das entscheidende Bindeglied zur Infektionstheorie darstellen könnte. Nach Jahren mühsamer Aufarbeitung von Haut- und Genitalwarzen und Zervixtumoren gelang es der Arbeitsgruppe zur Hausens in Erlangen bzw. Freiburg das Erbgut zweier Papillomvirus-Typen aus Zervixkarzinomen zu isolieren: HPV16 und HPV18. Die Ergebnisse zur Hausens, die auch mit den Namen Gissmann, Schwarz, Dürst, Ikenberg und von Knöberitz (letzterer ist Absolvent der Hamburger Universität) verbunden sind, fanden nur zögerlich Anerkennung, dann aber ihren Durchbruch, nachdem die die Krebsumwandlung induzierenden Virusgene E6 und E7 identifiziert wurden. Von den inzwischen über 120 bekannt-

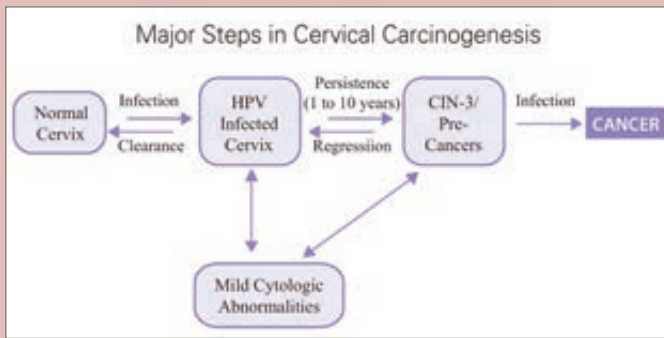


Abb. 10: Modell der Karzinogenese des Zervixkarzinoms über HPV-Infekt/ Remission oder Persistenz zur hochgradigen Dysplasie, CIN III, zum invasiven Karzinom

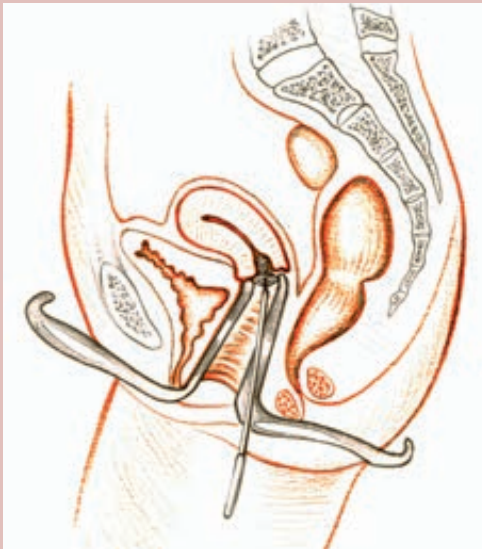


Abb. 11: Der Abstrich vom Muttermund gehört seit über 40 Jahren zum Vorsorgeprogramm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen

ten verschiedenen HPV-Arten sind nur bestimmte Typen für eine Infektion im Genitalbereich verantwortlich. Diese etwa 35 Arten werden wiederum in low- und high-risk unterschieden. Während die Low-risk-Typen zu harmlosen Haut- oder Genitalwarzen führen, sind die High-risk-Arten kanzerogen (circa 13 Typen, insbesondere die Typen 16, 18, 31, 33). Sie finden sich in 99,7 Prozent aller Zervixkarzinome, z. B. Typ HPV 18 in Kulturen der „HeLa-Zellen“ über 30 Jahre nach dem Ableben der Patientin (Abb. 8).

Die Erkenntnis, dass eine Infektion zur Krebsentstehung führen kann, ist inzwischen durch andere Tumorentitäten eindeutig bestätigt. Man nimmt heute an, dass mindestens 20 Prozent aller Krebserkrankungen infektiöser Ursache sind. Im Jahre 2008 wurde Harald zur Hausen für seine Arbeiten der Nobelpreis für Medizin zugesprochen.

Ätiologie – aktuell: Virus und Wirt

Das Zervixkarzinom entwickelt sich durch eine Kaskade von Ereignissen, an deren Beginn das genitalspezifische HPV steht. Dieses Virus ist als Ergebnis eines Millionen Jahre alten evolutionären Prozesses in Symbiose zum Menschen als Wirtsträger getreten. Zur genitalen HPV-Übertragung kommt es beim Geschlechtsverkehr. Infektionen mit Papillomaviren sind die häufigsten sexuell übertragenen Erkrankungen weltweit. Fünf Jahre nach Beginn der sexuellen Aktivität sind 50 Prozent der jungen Frauen infiziert, im Laufe des Lebens infizieren sich mindestens 70 Prozent aller Frauen. Die HPV, die einen strikten Gewebetropismus aufweisen, gelangen in den Körper durch mechanische oder physiologische Mikrotraumata, nämlich an sogenannte Transformationszonen, wo unterschiedliche

Epitheltypen aufeinandertreffen. Im Bereich der Zervix uteri findet sich der Übergang vom vaginalen Plattenepithel zum Drüsenepithel des Uterus (analoge Übergangszonen finden sich im Analbereich und im Kehlkopf). Hier gelangt das Virus über die „geöffnete“ Zellschicht in die Basalzellschicht. Nach Aufnahme in diese Wirtszellen werden die viralen Genome aus den Virushüllen herausgelöst und gelangen in den Zellkern, wo sie zunächst als extrachromosomale zirkuläre DNA-Moleküle (cccDNA) vorliegen. Das Primärereignis der HPV-Erstinfektion ist symptomlos bzw. spontan abheilend, entsprechend einem Schutzmechanismus des Virus, dessen Genom sich zunächst synchron mit der DNA der Wirtszelle repliziert. Erst wenn infizierte Basalzellen ausreifen, ihre eigene Zellteilungsfähigkeit verlieren und in die Intermediärzellschicht vorrücken, ändert sich die Replikationsstrategie der Viren, die nun zellunabhängig ihre Genome vermehren. In der nächsten Zellschicht gelangen die Intermediärzellen zur plattenepithelialen Differenzierung, wodurch sich das sogenannte epigenetische Milieu der Wirtszelle verändert und Viruspartikel freigesetzt werden können. Nur wenige Typen der HPV-Familie gelten als onkogen, indem es während ihrer Replikation über eine Dysregulation der Genexpressionskontrolle (Methylierung) zur ungehemmten Stimulation der (Wirts-)Zellproliferation mit Außerkräftsetzen der Apoptose (p53) und schließlich maligner Entartung kommt (Abb. 9).

Wahrscheinlich wird ein negativer Feedbackmechanismus eines Genprodukts (E2) unterbrochen. Dies führt zu chromosomaler Instabilität einer Zelle und wird als das Schlüsselereignis und eigentlicher Beginn der (klonalen) Karzinogenese angesehen. In dieser Transformationsphase kommt es zur Entwicklung der Zervixdysplasien (CIN I – II: low und intermediate grade Cervicale Intraepitheliale Neoplasie mit häufiger Spontanremission und CIN III: high grade als obligate Präkanzerose) und gegebenenfalls zum invasiven Karzinom, in circa 80 Prozent als Plattenepithel- und zu 20 Prozent als Adenokarzinom (Zylinderepithel). Man geht heute davon aus, dass der Prozess von der Entwicklung einer Zervixdysplasie zum manifesten Karzinom mindestens fünf bis zehn Jahre dauert (Abb. 10). Letztlich stellt dieses Ereignis einen fatalen, nämlich die Existenz des Wirtes bedrohenden Fehler im Sinne der Überlebensstrategie des HPV dar.

Es soll betont werden, dass der HPV-Infekt, der nicht nur für das Zervix- sondern auch für das Vulva- und Analkarzinom sowie das Larynxkarzinom die entscheidende Rolle spielt, ein sehr häufiges (endemisches) Ereignis darstellt, welches zwar kausal eindeutig, aber nur selten zur Entwicklung eines Malignoms führt.

Zervixkarzinom-Vorsorge: Kolposkopie, Mikroskopie, Virusanalyse

Ganz allgemein gilt in der Onkologie, dass die Voraussetzung für die Heilung einer Krebserkrankung ihre frühe Diagnose ist (wenn besondere Formen mit aggressiver Tumorbilologie nicht berücksichtigt werden). In Deutschland besteht seit über 40 Jahren ein sogenanntes opportunistisches Vorsorgeprogramm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen. Dieses beinhaltet eigeninitiativ die gynäkologische Untersuchung und eine Zellabstrichentnahme vom Muttermund, wie sie auf Papanicolaou zurückgeht (Abb. 11). Die Übertragung des intrazervikalen Zellmaterials erfolgt traditionell auf Objektträger oder in Flüssigkeit (Dünnschichtzytologie).

Eine wichtige Ergänzung der gynäkologischen Untersuchung ist die Kolposkopie, eine transvaginale (griech. kolpos: Vagina) Lupenvergrößerung, die 1925 durch den Hamburger Frauenarzt Hans Hinselmann entwickelt wurde. Diese einfache lichtoptische Technik des damaligen Chefarztes der Frauenklinik Altona (der nach dem Zweiten Weltkrieg aufgrund der aktiven Teilnahme an Zwangssterilisationen verurteilt wurde) stellt auch heute ein wichtiges Hilfsmittel zur Abklärung unklarer Zervixzytologiebefunde dar. Leider hat nicht zuletzt die Untervergütung in Deutschland zu einer Vernachlässigung dieser Methode in Anwendung und Ausbildung geführt.



Abb. 12: Ernst Wertheim aus Österreich (1864 – 1920) entwickelte das Prinzip der radikalen abdominalen Operation des Zervixkarzinoms (OP nach Wertheim-Meigs)



Abb. 14: Ian Frazer (geb. 1953 in Schottland, ausgewandert nach Australien) entwickelte und patentierte 1991 zusammen mit dem Ehepaar Zhou/Sun (USA) die HPV-Vaccine, die 2006 nach zahlreichen Studien als Impfstoff zugelassen wurde

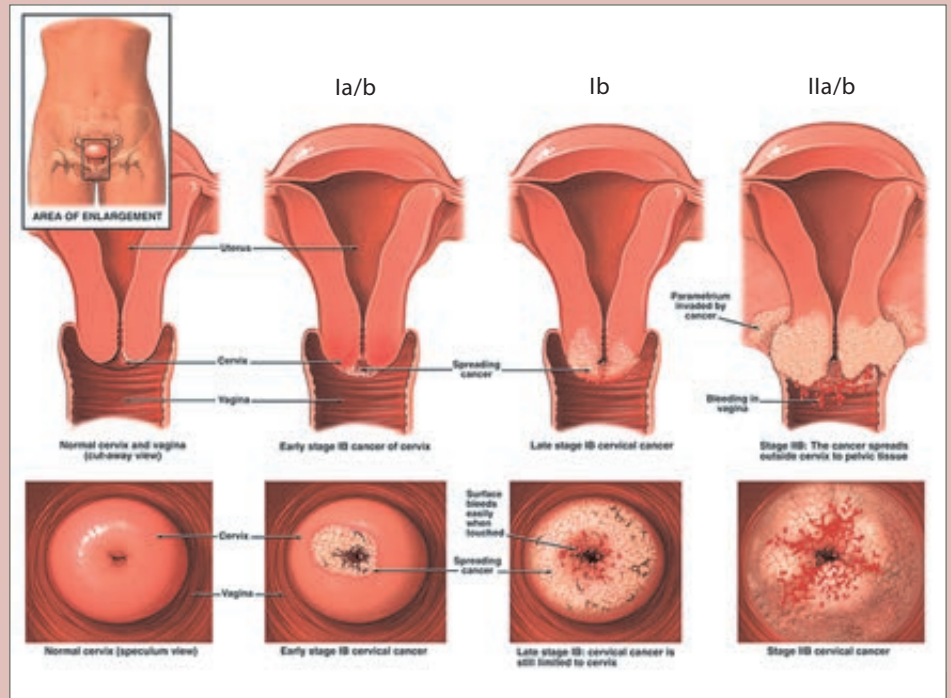


Abb. 13: Zervixkarzinom Stadien. Ia/b: Tumor auf die Zervix begrenzt, IIa/b: Tumor infiltriert Vagina/Parametrium; III/IV (nicht abgebildet) tiefe Infiltration, Einbruch Harnblase/Darm

Die Untersuchung einer zervikalen HPV-Expression mittels Abstrich und PCR-Virusnachweis hat sich ebenfalls national und international in der Früherkennungsuntersuchung etabliert, jedoch in Deutschland die Exfoliatzytologie noch nicht abgelöst, sondern bisher ergänzt. Es gibt Untersuchungen, die nahelegen, dass ein negativer HPV-Nachweis die Entwicklung eines Zervixkarzinoms in den nächsten zehn Jahren ausschließt, wodurch sich Kontrollintervalle sehr deutlich verlängern könnten. Die Umsetzung derartiger Erkenntnisse (die in anderen Ländern bereits im Gange ist) hätte ökonomische und auch berufspolitische Implikationen. Zurzeit ist eine HPV-Untersuchung jedoch nicht Bestandteil der GKV-Leistung.

Im Idealfall erfolgt die Diagnose einer Zervixkarzinomvorstufe (bzw. nicht ideal: die eines frühen Karzinoms) im Rahmen der Diagnostik-Kette: Zytologie – Kolposkopie – Histologie. Hier sollte das Kongruenzprinzip gelten, d.h. ein auffälliger Zellbefund (z. B. der Klasse Pap IV) sollte mit der Kolposkopie korrelieren und bei einer indizierten Biopsie eine pathologische Histologie ergeben (z. B. CIN II oder III). Die Konisation, die auf die Berliner Ärzte Ruge und Veit (1878) zurückgeht, die auch erstmals die funktionell-anatomische Unterscheidung zwischen Zervix und Corpus uteri inaugurierten, ist eine Standardoperation im Falle einer Zervixdysplasie und sollte nur als therapeutischer und nicht als diagnostischer Eingriff eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass mittels kegelförmiger Ausschneidung (diathermische Schlinge oder Laser) hochgradige Dysplasien oder in besonderen Fällen frühinvasive Tumoren organerhaltend behandelt werden, die Konisation jedoch keine „großzügige Probeexzision“ darstellt.

Für die Abklärungsdiagnostik stehen spezielle Dysplasiesprechstunden zur Verfügung – in Hamburg u.a. Albertinen-Krankenhaus,

Asklepiosklinik Altona, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Endokrinologikum mit Diakonieklinikum Hamburg –, deren Stellenwert zukünftig noch an Bedeutung gewinnen dürfte, um eine qualitätskontrollierte, Über- und Untertherapie vermeidende Früherkennungsmedizin weiterzuentwickeln.

Im Gegensatz zum invasiven Karzinom zeigen die Präkanzerosen (CIN II – III) einen signifikanten Inzidenzanstieg insbesondere bei jüngeren Frauen, wofür gesellschaftliche Gründe (frühere und häufigere sexuelle Aktivität), aber auch die intensivere Diagnostik ursächlich sein dürften.

Das Auftreten eines manifesten invasiven Zervixkarzinoms heutzutage, womöglich bereits in fortgeschrittenem Stadium, findet seine Erklärung in einer Nichtwahrnehmung der Vorsorgeangebote über einen langen Zeitraum oder in einem Versagen dieser Methodik, wobei die in Deutschland üblichen Einjahres-Intervalle Fehlerquellen minimieren können.

Therapie: Schneiden und Strahlen

Die Grundlage für die operative Therapie des manifesten Zervixkarzinoms wurde vor 115 Jahren in Wien gelegt, als der Österreicher Ernst Wertheim ab 1898 durch die Einführung einer radikalen abdominalen Operationstechnik in einen wissenschaftlichen Wettstreit mit seinem Chef Friedrich Schauta eintrat, einem Verfechter der damals üblichen vaginalen Operationstechnik (Abb. 12). Eine besondere Leistung Wertheims war, dass er sämtliche Operationen zeichnerisch dokumentierte, vollständig histologisch aufarbeitete und das Schicksal seiner Patientinnen weiterverfolgte, ein auch unter heutigen Gesichtspunkten bemerkenswertes Beispiel von Quali-

tätskontrolle. Während die vaginale Technik als komplikationsärmer galt, zeigte das abdominale Vorgehen mit zusätzlicher Entfernung pelviner Lymphknoten eine geringere Rezidivrate, jedoch auf Kosten einer höheren Mortalität. Nach vielen Jahren der kontroversen Diskussion verhalf der Amerikaner Joe Meigs mit verbesserten Daten aus der Mayo-Clinic der abdominalen erweiterten Gebärmutterentfernung mit umliegendem Gewebe und pelvinen Lymphknoten endgültig zum Durchbruch. Seither ist die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs die Standardoperation des Zervixkarzinoms im Stadium I und II, ergänzt oder ersetzt (Stadien II – IV) durch die Strahlentherapie, welche auch in den frühen Stadien als äquivalent jedoch nebenwirkungsreicher gilt (Abb. 13).

Nach fast 100 Jahren nahezu unveränderter chirurgischer Therapie des Zervixkarzinoms gibt es erst seit zehn bis 20 Jahren Bewegung im operativen Behandlungsspektrum. Im Jahr 1994 beschrieb der Franzose Dargent die Technik der Radikalen Vaginalen Trachelektomie (RVT, griech. trachelos: Hals), die in Modifikation der historischen Schauta-Stöckel-Technik eine vaginale und parametranne Gebärmutterhals-Extirpation (Entfernung von zwei Drittel der Zervix, Adaptierung der verbleibenden ein Drittel an die Vagina) mit einer laparoskopischen pelvinen Lymphonodektomie kombiniert und den Corpus uteri als krankheitsdistinktes Organ erhält. Auf diese Weise wurde erstmals eine Möglichkeit des Fertilitäts-erhalts nach Zervixkarzinom geschaffen. Nach aktueller Datenlage werden bei adäquater Indikationsstellung und technisch versierter Durchführung spätere Schwangerschaftsraten von über 50 Prozent erzielt.

Auch ausschließlich laparoskopisch durchgeführte radikale Hysterektomien mit Lymphonodektomien sind technisch inzwischen möglich. Ein zukünftiger Aspekt ist hier die „robotic surgery“, die eine exaktere laparoskopische Operation mittels Roboter-OP-Systems ermöglicht, welches außerhalb des OP-Tisches vom Operateur gesteuert wird. Dieses kosten- und zeitintensive Verfahren bedarf der Evaluation und steht zurzeit nur wenigen Zentren zur Verfügung.

Eine neue abdominale Operationstechnik wurde 2003 von Höckel (Leipzig) entwickelt: die Totale Mesometriale Resektion (TMMR), die sich an aus der Embryonalentwicklung abgeleiteten anatomischen Strukturen des Beckens orientiert. Die TMMR beinhaltet sowohl radikalere als auch schonendere (z. B. Beckennerven erhaltende) OP-Schritte und soll eine bessere lokale Tumorkontrolle gewährleisten, sodass auch in fortgeschrittenen Fällen auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden kann. Die bisherigen (allerdings monozentrischen) Daten aus Leipzig bestätigen dies durch eine extrem niedrige Rezidivrate.

Als derzeitiges Fazit der operativen Therapie des Zervixkarzinoms lässt sich feststellen, dass es heute unterschiedliche Operationsarten gibt, die gleiche Resultate hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bieten. Die Auswahl muss sich sowohl nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten als auch nach der jeweiligen Expertise des operativen Gynäkologen richten.

Die Strahlentherapie hat traditionell einen hohen Stellenwert in der Behandlung des Zervixkarzinoms. Nach der Entdeckung des Radiums 1898 durch das polnisch-französische Forscherpaar Marie und Pierre Curie wurde die radioaktive Strahlung dieses Elements bereits 1903 erstmals bei Behandlung eines Zervixkarzinoms angewendet. Als Ausdruck der Bedeutung dieser Therapieoption im Bereich der gynäkologischen Tumorerkrankungen entstanden in Deutschland zahlreiche Abteilungen für gynäkologische Strahlentherapie (z. B. auch im UKE), welche in den vergangenen zwei Jahrzehnten jedoch im Zuge der Zentralisierung wieder aufgelöst wurden. Seit 1999 gilt durch mehrere große Studien bestätigt die Kombination von Strahlentherapie und einer Platin-Zytostatikatherapie (Radiochemotherapie) als Standard. Eine primäre Radio(chemo)therapie ohne Operation wird bei den fortgeschrittenen, nicht kurativ operablen Stadien

III und IV angewandt und besteht in der Regel aus der Kombination einer intrakavitären Kontakt- mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung (Brachy- und Teletherapie).

Das Fünf-Jahres-Überleben von Patientinnen beträgt nach dem letzten FIGO-Report 2006 in den Stadien I, II, III und IV: 87, 71, 46 und 16 Prozent. Der prognostische Wert einer Lymphknotenmetastasierung wird ebenso in den FIGO-Daten deutlich: Das Fünf-Jahres-Überleben im Stadium IB1 beträgt bei nodaler Negativität 95 und 76 Prozent bei Nachweis von Lymphknoten-Metastasen (Abb. 13).

Heute und morgen: Sekundäre und primäre Prävention

Die heutige Medizin versucht, durch Früherkennung zu heilen. Diese Sekundärprävention erfasst eine Krebserkrankung in einem frühen invasivem Stadium oder idealerweise noch im präkanzerösen Vorstadium. Die Zervixkarzinom-Vorsorge war hierfür das erste Beispiel, nachdem Papanicolaou seine Exfoliatzytologie als Screeningverfahren inaugurierte.

Eine Primärprävention, also das Verhindern des Auftretens der Krankheit z. B. durch eine Impfung, ist in der Onkologie noch ein Zukunftstraum, beim Zervixkarzinom jedoch bereits Realität. Es war die Arbeitsgruppe Harald zur Hausens, die sich nach der Identifizierung des HPV auch der revolutionären Idee einer Impfung gegen das Zervixkarzinom widmete. Dies stieß zunächst auf große labortechnische und finanzielle Schwierigkeiten, weil es keine industrielle Unterstützung in Deutschland gab. Erst in den 1990er Jahren gelang Frazer und Zhou (Australien/USA) der Durchbruch. Grundlage des Impfstoffs ist die körpereigene Entwicklung von Antikörpern durch VLPs („virus like particles“), biotechnologisch hergestellte Virushüllen ohne wirksamen nukleinsäurehaltigen Inhalt, womit keine Infektiosität besteht, jedoch eine Immunantwort gegen das infektiöse Virus getriggert wird. 2006 wurde die Impfung mit zwei verschiedenen Impfstoffen eingeführt. Eine Impfung mit Gardasil® oder Cervarix® ist erwiesenermaßen sicher und immunogen (Abb. 14).

Die HPV-Impfung führt zu einem über viele Jahre anhaltenden Anstieg der entsprechenden HPV-Antikörper im Serum wie auch im Zervixschleim, am Ort der Infektion. Vergleichbare Antikörpertiter kommen bei einer natürlichen Infektion nicht vor. Die Impfung wird in Deutschland bei Mädchen der Altersgruppe zwölf bis 17 Jahre (vor einem ersten Sexualkontakt, „HPV-naiv“) empfohlen. Ob neben der präventiven auch eine therapeutische Impfung, d. h. nach operativer Therapie einer Präkanzerose, sinnvoll ist, wird gegenwärtig evaluiert. Die HPV-Impfung zeigt eine bis zu hundertprozentige Effektivität in Bezug auf Neuinfektionen und anogenitale Erkrankungen an Krebsvorstufen, die mit den im jeweiligen Impfstoff enthaltenen HPV-Typen assoziiert sind. Durch den hohen Anteil an HPV 16/18 induzierten Zervixkarzinomen und die beobachtete Kreuzprotektion gegen verwandte HPV-Typen ist mit einer Verhinderung von circa 70 Prozent aller Zervixkarzinome durch die HPV-Impfung zu rechnen.

Dieses Ziel wird nur erreicht, wenn die Zielpopulation, zu der auch männliche Jugendliche gehören, möglichst durchgeimpft wird. Dies ist eine Aufgabe aller Beteiligten im Gesundheitssystem. Wegen der weiteren, bisher nicht impfpräventablen karzinogenen HPV-Typen sollten geimpfte Frauen weiter an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Literatur bei den Verfassern.

Prof. Dr. Christoph Lindner

Frauenklinik Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg
mit zertifiziertem Gynäkologischen Tumorzentrum
E-Mail: christoph.lindner@d-k-h.de