

Aus dem Institut für Pathologie und Funktionsbereich Cytopathologie
Funktionsbereich Cytopathologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

**Klinische Follow-Up-Studie von Zervixabstrichen
mit der zytologischen Diagnose der Gruppe III**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gerlinde Schumann

2014

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Biesterfeld

Korreferentin: apl. Prof. Hampl

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Tabellen	
III	Abbildungen	
1	Einleitung.....	1
1.1	Standardisierung zytologischer Vorsorgebefunde durch die Münchner Nomenklatur II	2
1.2	Die Gruppe III der Münchner Nomenklatur II - eine seltene Kategorie unklarer auffälliger zytologischer Befunde.....	4
1.3	Problemstellung	6
2	Material und Methoden.....	8
2.1	Patientinnenkollektiv	8
2.2	Methoden	9
2.2.1	Befunderhebung	9
2.2.2	Erfassung der Daten.....	9
3	Ergebnisse.....	10
3.1	Altersverteilung	10
3.2	Follow-Up.....	10
3.2.1	Fälle mit histologischer Klärung	11
3.2.2	Fälle mit zytologischer Kontrolle	16
3.2.3	Fälle ohne klärbaren Verlauf.....	18
3.3	Einzelfalldarstellungen	18
4	Diskussion.....	23

4.1	Häufigkeit von Befunden der Gruppe III.....	23
4.2	Abklärung von Diagnosen der Gruppe III durch Follow-Up-Untersuchungen	24
4.2.1	Die Kattner-Studie, eine große, gut dokumentierte ältere Studie zum biologischen Verlauf der Gruppe III.....	25
4.2.2	Weitere Follow-Up-Studien aus der Literatur	27
4.3	Fehlende Vergleichbarkeit mit älterer, auf die originale Pap-Klassifikation bezogener Literatur.....	29
4.4	Eingeschränkte Vergleichbarkeit mit auf die Bethesda-Klassifikation bezogener Literatur.....	30
5	Resumée.....	32
IV	Zusammenfassung	33
V	Literaturverzeichnis	35
VI	Abkürzungsverzeichnis.....	39

II Tabellen

Tabelle 1:	Klassifikation gynäkologischer Vorsorgeabstriche nach der Münchner Nomenklatur II	2
Tabelle 2:	Häufigkeitsverteilungen Soost/ BKG 1980; Marquardt / Mecklenburg-Vorpommern 1997-2006; Biesterfeld / Institut für Zytopathologie des Universitäts-klinikums Düsseldorf 2009	3
Tabelle 3:	Histologische Diagnostik von 72 Fällen der Gruppe III; HE = Hysterktomie; VaIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie; EHP= Endometriumhyperplasie	11
Tabelle 4:	Ergebnisse der DNA-Zytometrie. NA = nicht DNA-aneuploid, A = DNA-aneuploid, VAA = Verdacht auf DNA-Aneuploidie, kM = keine Messung durchgeführt.	14
Tabelle 5:	Histologische Korrelation der DNA-bildzytometrischen Diagnostik von 36 Fällen der Gruppe III. Zu den Abkürzungen vgl. Tab. 4.	15
Tabelle 6:	Korrelation der am Erstabstrich von 57 Fällen mit der Gruppe III durchgeführten DNA-bildzytometrischen Diagnostik mit dem zytologischen Follow-Up. Zu den Abkürzungen vgl. Tab. 4.	17
Tabelle 7:	Vergleich eigener Daten mit denen von Kattner 1973: Übersicht der Diagnosen histologisch gekläarter Fälle von Zervixläsionen.....	25
Tabelle 8:	Vergleich eigener Daten mit denen von Kattner 1973: Übersicht der histologischen Diagnosen der aufgefundenen invasiven Karzinome	26
Tabelle 9:	Vergleich histologischer Diagnosen der Studien von Kattner, Nauth, Naujocks und eigener Daten.....	28
Tabelle 10:	Vergleich von Follow-Up-Studien von ASCUS-Fällen aus Großbritannien, den USA und Indien; Näheres s. Text.	31

III Abbildungen

Abb. 1:	Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsentwicklung des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland zwischen 1980 und 2006 (Robert Koch-Institut 2010). Angaben auf der Ordinate in Fällen pro 100.000 Frauen und Jahr	1
Abb. 2:	Altersverteilung der Patientinnen.....	10

1 Einleitung

Das Zervixkarzinom hat in Deutschland nach wie vor mit 4.880 Neuerkrankungen im Jahr 2008 und einer absoluten 5 Jahresüberlebensrate von 65% (Robert-Koch-Institut 2012) einen gehörigen Stellenwert, auch wenn seit der Einführung der Krebsfrüherkennung 1971 die Erkrankungshäufigkeit und die Sterblichkeitsrate stetig rückläufig sind (Abb. 1).

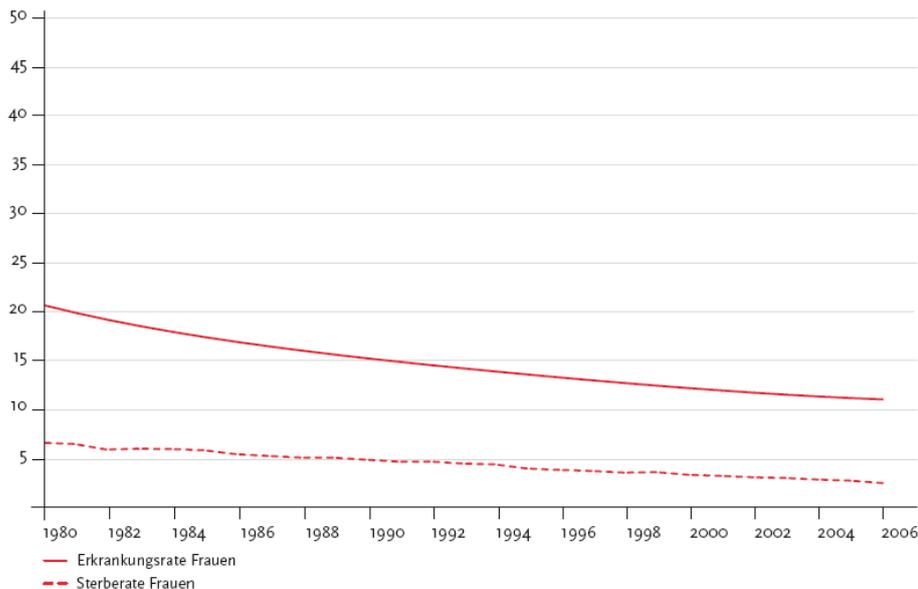


Abb. 1: Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsentwicklung des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland zwischen 1980 und 2006 (Robert-Koch-Institut, 2010). Angaben auf der Ordinate in Fällen pro 100.000 Frauen und Jahr

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei Frauen sind zwar nicht auf Untersuchungen des Genitale beschränkt, sondern schließen in Abhängigkeit vom Alter der Patientin auch Vorsorgeuntersuchungen zu Mammakarzinomen, Malignomen der Haut, Analkarzinomen und kolorektalen Karzinomen ein. Dennoch liegt ein Hauptfokus auf der gynäkologischen Abstrichzytologie von Portio und Zervikalkanal, einer seit Jahrzehnten tradierten und gut standardisierten Methodik. Der besondere Stellenwert der Vorsorgezytologie erklärt sich insbesondere daraus, dass es sich hierbei um ein nicht-invasives, relativ einfach durchführbares und leicht wiederholbares Verfahren an einem gut zugänglichen Organ handelt und darüber hinaus ein gegebenenfalls notwendiger operativer Eingriff topographisch gut definiert ist. Dieses liegt daran, dass sich das Auftreten von Tumorstufen in aller Regel auf den Übergangsbereich zwischen ektozervikalem Plattenepithel und endozervikalem Drüsenepithel beschränkt, bedingt durch Eigenheiten der der Tumorentstehung zugrunde liegenden Infektion mit HPV-Viren.

Viele Vorstufen des Zervixkarzinoms werden durch die gynäkologische Zytologie entdeckt und (siehe unten) einer kurativen Therapie in Form einer Biopsie oder einer Konisation zugeführt, bevor sich ein invasives Karzinom entwickeln kann. Hieraus erklären sich letztendlich die sinkenden Inzidenzwerte. Ferner kann man postulieren, dass die sinkende Mortalität wesentlich durch die Tatsache mit begründet ist, dass die heute entdeckten invasiven Tumoren in früheren Stadien entdeckt werden und somit häufiger kurativ angegangen werden können.

1.1 Standardisierung zytologischer Vorsorgebefunde durch die Münchner Nomenklatur II

Eine Besonderheit der gynäkologischen Vorsorgezytologie ist ihre formalisierte und recht gut standardisierte Nomenklatur, die sich im deutschsprachigen Raum an der Münchner Nomenklatur II aus dem Jahr 1989 orientiert. Diese sieht eine Zuordnung der Fälle mit ausreichend eindeutig interpretierbaren zytologischen Bildern in die sechs Gruppen I, II, III D, IVa, IVb oder V vor (Tabelle 1).

Gruppe	Tumorbiologische Interpretation	Kurzdefinition
I	unverdächtig	normales Zellbild
II	unverdächtig	entzündliche und degenerative Zellbilder
III D	fak. Präkanzerose	leichte bzw. mittlere Epitheldysplasien
IVa	obl. Präkanzerose	schwere Epitheldysplasien bzw. Carcinoma in situ
IVb	obl. Präkanzerose; Invasionsverdacht	Zellen wie in der Gruppe IVa, aber mit Hinweisen etwaige Invasion
V	invasives Karzinom	Manifeste maligne Tumorzellen eines invasiven Karzinoms

Tabelle 1: Klassifikation gynäkologischer Vorsorgeabstriche nach der Münchner Nomenklatur II

Zu den Häufigkeiten, mit denen die einzelnen Gruppen in der reinen gynäkologischen Vorsorgezytologie, also ohne Berücksichtigung angereicherter Patientengutes, vorkommen, gibt es wenige gute Daten. Als Anhaltspunkte mögen folgende Zahlen dienen: Soost und Bauer, Daten

des Zytologischen Institut der BKG exemplarisch für das Jahr 1980, Marquardt für das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern als Sammelstatistik für die Jahre 1997-2006 und die Daten unserer Einrichtung (beschränkt auf die KV-Fälle, n = 5.356) exemplarisch für das Jahr 2009. Bei unseren eigenen Daten fallen 93.7% in die Gruppen I und II, 3.8% in die Gruppe III D, 1.4% in die Gruppen IVa und IVb und 0.1% in die Gruppe V. Die an 100% fehlenden Bruchteile entsprechen den Anteilen an Fällen der zytologisch unklaren Gruppe III, die unten besprochen werden soll.

	Soost	Marquardt	Biesterfeld
I und II	98,60	98,75	93,70
III D	0,61	0,61	3,80
IV a und b	0,24	0,18	1,40
V	0,04	0,01	0,10
III	0,51	0,45	1,00

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilungen Soost / BKG 1980; Marquardt / Mecklenburg-Vorpommern 1997-2006; Biesterfeld / Institut für Cytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf 2009

Die Empfehlungen, wie man bei Befunden der Gruppen III D, IVa, IVb und V klinisch weiter vorgehen soll, sind heute prinzipiell akzeptiert und werden auch entsprechend umgesetzt. Zu allen diesen Gruppen gibt es entsprechend gute Daten aus Studien zum weiteren Verlauf. (Manual Tumorzentrum München, 2004; Marquardt und Neumann, 2010 und Soost und Baur, 1990)

Die relativ große Gruppe III D, bei der engmaschige Kontrollen und zum Teil histologischen Klärungen vorgenommen werden, ist gut untersucht, was Progredienz, Regression oder Persistenz angeht. Analog gilt für die Gruppen IVa, IVb und V, dass aufgrund der sehr hohen Quote histologischer Klärungen ebenfalls eine gute Datenbasis vorliegt und somit ein direkter Vergleich der zytologischen und histologischen Befunde möglich wird. Die aktuellen histologischen Klärungsquoten lagen 2009 (Marquardt, 2011) für das oben erwähnte Kollektiv aus Mecklenburg-Vorpommern bei 14,5% (Fälle mit der zytologischen Diagnose Gruppe III D; möglicher Weise liegt die Quote sogar höher, wegen möglicher Mehrfachnennung) bzw. bei 91,2% (Fälle mit zytologischen Diagnosen der Gruppen IVa, IVb und V), wobei hier Fälle, in denen die Histologie in einem anderen Bundesland gewonnen wurde, hier aus statistischen Gründen nicht erfasst sind.

1.2 Die Gruppe III der Münchner Nomenklatur II - eine seltene Kategorie unklarer auffälliger zytologischer Befunde

Neben den oben dargestellten Gruppen mit definierten Diagnosen ist darüber hinaus in der Münchner Nomenklatur II noch die seltene Gruppe III abgegrenzt, die Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit sein soll. Diese kann als eine Art Sammeltopf von solchen Fällen angesehen werden, in denen die Zytologie zu keinem schlüssigen Resultat gelangen konnte und insbesondere einen Tumorverdacht nicht eindeutig ausschließen konnte. Der Definition nach gehören in diese Gruppe Fälle mit

- schweren entzündlichen, degenerativen oder iatrogenen Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen,
- auffälligen Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschließen ist, wobei hier möglichst ein Hinweis darauf gegeben werden soll, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind.

Die Zahl der Fälle, die in die Gruppe III eingestuft werden, ist sehr gering und entsprach in dem zahlenmäßig sicher repräsentativen Patientinnengut in Mecklenburg-Vorpommern (1997-2006) lediglich 0.45% und im eigenen Patientinnengut 0.73% (Juni 2004-Dezember 2009).

Als Empfehlung gilt für diese unklaren Fälle, dass im Kontext des klinisch-anamnestischen bzw. auch des kolposkopischen Befundes eine kurzfristige zytologische Kontrolle oder eine sofortige histologische Klärung anzustreben ist (Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms, 1994); sie werden also in ihrer therapeutischen Implikation bereits als gravierend angesehen. Die Häufigkeit zytologischer Kontrollen ist in der Literatur nicht ablesbar, die histologische Klärungsquote liegt bei 16,3% (eventuell sogar höher, wegen möglicher Mehrfachnennung; Marquardt, 2011) und gleicht somit in etwa der für die Gruppe III D.

Auf der anderen Seite liegt erstaunlich wenig Literatur zum Umgang mit Fällen der Gruppe III bzw. zu ihrem Verlauf vor, insbesondere wenig neuere Daten. Die meisten der relativ wenigen zur Verfügung stehenden Daten zum Prozentsatz von Fällen in der Gruppe III und zum klinischen Verlauf sind sehr alt. Sucht man in den gängigen Lehrbüchern für gynäkologische Zytologie und Pathologie (zum Beispiel: Soost und Baur, 1990; Nauth, 2002) nach dem Follow-Up der Gruppe III, finden sich wenige, zum Teil fast 35 Jahre alte Literaturverweise und Daten (Kattner, 1977; Nauth, 1999); manchmal fehlen die Angaben ganz. Einige der Studien zu diesem Thema wiederum können als Vergleich schlecht oder gar nicht verwendet werden, da zu dem damaligen Zeitpunkt noch eine andere, unschärfere Nomenklatur verwendet wurde, die

eine andere Definition der Gruppe III beinhaltetete - nämlich eine Kombination der heutigen Gruppen III und III D, manchmal auch eine Kombination der heutigen Gruppen III, III D, IVa und IVb. Dies bedeutet, dass man bei der Würdigung vorhandener Quellen gut aufpassen muss, um nicht Fehlinterpretationen zu generieren.

Ferner muss man bedenken, dass auch heute noch eine weitere, gar nicht vorgesehene Gruppe in der Beurteilung von gynäkologischen Vorsorgeabstrichen verwendet wird, nämlich die Gruppe IIk oder IIw. Die beiden Kleinbuchstaben stehen dabei für „Kontrolle“ bzw. „Wiederholung“. Es handelt sich also um einen weiteren Sammeltopf von Fällen, die in der Befundung auffällig waren und gedanklich zwischen den Gruppen II und III angesiedelt worden sind, allerdings offenbar näher an der Gruppe II. Dieses diagnostische Vorgehen mag dabei auch der Tatsache geschuldet sein, dass auf den Formularen, die für die Krebsvorsorge verwendet werden, die Angabe einer Kontrollempfehlung bei Entzündung oder durch Östrogenmangel bedingter zu geringer Zellproliferation vorgesehen ist. Die Häufigkeit einer Gruppe III in einer zytologischen Abteilung hängt somit auch davon ab, ob überhaupt bzw. in welcher Maße Eingruppierungen in die Gruppe IIw / IIk getätigt werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass im englischsprachigen Raum mit der Bethesda-Klassifikation eine andere Umsetzung zytologischer Befunde in diagnostische Gruppen gewählt wird, so dass ein Vergleich mit Studien, die die Bethesda-Klassifikation zugrunde legen, kaum möglich ist. Die Veränderungen, die in der Münchner Nomenklatur II mit der Gruppe III befundet werden, verteilen sich in der Bethesda-Klassifikation nämlich auf mehrere Gruppen (ASC-US, ASC-H, AGC-NOS, AGC-FN, *Inflammation*, *Miscellaneous*, *Presence of endometrial cells in a postmenopausal woman*). Viele der Zellveränderungen, die jedoch in diese Untergruppen der Bethesda-Klassifikation gehören, würden in der Münchner Nomenklatur mit IIw oder IIk befundet werden. Aufgrund dieser schwierigen Vergleichbarkeit musste in dieser Arbeit weitgehend auf die Verwendung von Literatur, die sich auf die Bethesda-Klassifikation bezieht, verzichtet werden.

Insgesamt besteht aber heute Konsens im deutschsprachigen Raum, dass die Gruppe III durch ihre Sammeltopfcharakteristik zwar eine schwierige Gruppe ist, die auch im Hinblick auf das weitere klinische Vorgehen nur bei Notwendigkeit vergeben werden sollte, aber andererseits wichtig ist und ihre Daseinsberechtigung hat, da eben manche Fälle nach den heute bekannten Kriterien nicht in die übrigen Gruppen der Münchner Nomenklatur II eingeordnet werden können.

1.3 Problemstellung

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit dem klinischen Follow-Up aller Patientinnen mit einem der Cytopathologie in Düsseldorf erstellten Befund der Gruppe III, bezogen auf einen Zeitraum von 5,5 Jahren. Sie dient somit der retrospektiven Beurteilung der zytologischen Primärdiagnostik am eigenen Patientengut.

Ziel der Arbeit war, die Zuordnung von Präparaten in die Gruppe III am Verlauf zu validieren, sofern dieser zu eruieren war. Die Empfehlung am Ende des zytologischen Befundes in Richtung weiterer zytologischer Kontrolle bzw. histologischer Klärung wird zwar regelmäßig ausgesprochen, aber nicht immer umgesetzt, da der Kliniker sie in Bezug zum klinischen Bild und möglichen Zusatzuntersuchungen setzt. Erst alle diese Einzelfaktoren im Kontext können ein sinnvolles weiteres Procedere für jede einzelne Patientin ermöglichen. Daher wurden in dieser Arbeit nicht nur Ergebnisse zytologischer Kontrollen verwendet, sondern auch andere klinische und morphologische Informationen.

Außerdem wurden Ergebnisse bei uns durchgeführter Zusatzuntersuchungen, insbesondere die der DNA-Bildzytometrie, berücksichtigt. Bei dieser in der Cytopathologie in Düsseldorf etablierten Methode handelt es sich um ein TV-bildanalytisches Verfahren zum Nachweis einer etwaigen numerischen DNA-Aneuploidie, welche klinisch-diagnostisch (abgesehen von follikulären Schilddrüsenläsionen) nur mit einer malignen Transformation der untersuchten Zellpopulation erklärt werden kann. Für die Anwendung an Zervixabstrichen wurde in einer Übersichtsarbeit (Böcking, 1998) herausgearbeitet, dass gutartige oder reaktiv veränderte Plattenepithelien keine DNA-Aneuploidie aufweisen, Plattenepithelkarzinome dagegen in 98-100% der Fälle aneuploid sind; auch viele derjenigen Dysplasiefälle, die progredient sind bzw. persistieren, sind DNA-aneuploid, während die meisten regredienten Dysplasien keinen Nachweis von DNA-Aneuploidie erbringen. Auf der Basis dieser gut begründeten Rationales werden hier auch Fälle der Gruppe III mit der DNA-Bildzytometrie, wenn technisch möglich, geklärt. Voraussetzung für die Anwendung der Methode sind allerdings eine ausreichende Zahl verdächtiger Zellen (ca. 300) sowie ein hinreichender struktureller Zellerhalt, der eine für die Messung erforderliche DNA-stöchiometrische Feulgen-Reaktion möglich macht. Eine Arbeit von Reus (1998) belegt, dass die statische DNA-Zytometrie auch für eine Dignitätseinschätzung von endozervikalen Zylinderepithelien geeignet ist. Schon 1976 schrieb Hilgarth der DNS-Einzelzell-Fluoreszenz-Zytophotometrie eine große Bedeutung zu und prognostizierte die jeweiligen Dignitäten zytologisch unklarer Fälle.

Anhand der uns am Ende der Datenanalyse vorliegenden klinischen Verläufe konnten die zytologischen, DNA-zytometrischen und histologischen Befunde der Studienpatientinnen, die zu der Einordnung in die Gruppe III geführt hatte, größtenteils erklärt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

In diese Studie wurden alle Patientinnen unselektiert eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Juni 2004 bis Ende Dezember 2009 Zervix- oder Scheidenblindsackabstriche ins Institut für Zytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eingeschendet und mit der Befundgruppe III nach Münchener Nomenklatur II beurteilt worden waren. Zusätzlich wurde ein Wiederholung-abstrich einer in der Studie aufgenommen Patientin vom Februar 2010 mitverwendet.

Von den im oben genannten Zeitraum 23318 eingesandten gynäkologischen Abstrichen wurden 168 Zervix- oder Scheidenblindsackabstriche als Gruppe III beurteilt; das entspricht 0,7%. Mit dem oben erwähnten zusätzlich verwendeten Kontrollabstrich (insgesamt also 23319 Abstriche) einer in unserer Studie eingeschlossenen Patientin ergibt sich somit eine Fallzahl von 169, die von 155 Patientinnen stammen, darunter 12 Patientinnen mit jeweils 2 Befunden und eine Patientin mit 3 Befunden der Gruppe III.

Durch den unselektierten Einschluss der oben genannten Abstriche waren sowohl klassische gynäkologische Vorsorgeabstriche, als auch Abstriche aus der Tumornachsorge vertreten. Einige Patientinnen waren hysterektomiert und/oder befanden sich gerade in onkologischer Therapie, andere waren schwanger, hatten kurz vor der Abnahme des Abstriches eine Therapie (z.B. eine Abrasio) erhalten oder waren wegen eines Malignoms der angrenzenden Organe (Rektum oder Blase) in Behandlung bzw. kamen wegen Beschwerden (Blutung/Schmerzen) zum/-r behandelnden Gynäkologen/-in.

Von allen Patientinnen wurden zytologische Folgebefunde ($n = 57$) oder histologische Klärungen ($n = 72$) bis Ende März 2011 gesammelt und in ihren individuellen Verläufen betrachtet. Die Zeiträume der Beobachtungen waren unterschiedlich lang und erstreckten sich von vier Wochen bis hin zu fünf Jahren und acht Monaten.

Bei einigen Patientinnen ($n = 26$) konnten keine Verläufe festgestellt werden, zum Teil wegen Tod durch Malignom. Von mehr als der Hälfte der zytologisch mit Gruppe III befundeten Fälle (bei 93 von 169 Fällen bzw. bei 86 von 155 Frauen) lagen Ergebnisse DNA-zytometrischer Messungen am diagnostisch ausschlaggebenden Ausstrichpräparat vor.

2.2 Methoden

2.2.1 Befunderhebung

Alle Abstriche wurden im Rahmen von Vorsorge, Tumornachsorge oder bei neu aufgetretenen Beschwerden der Patientinnen angefertigt und anschließend im Institut für Cytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf befundet. Die in dieser rein epidemiologisch angelegten Arbeit verwendeten Befunde nach Münchner Nomenklatur II wurden retrospektiv aus der Routinediagnostik gewonnen. In Fällen, in denen eine DNA-bildzytometrische Messung im Rahmen der Routinediagnostik vorgenommen worden war, wurden deren Ergebnisse mitbetrachtet. Es erfolgte also keine neue Erhebung von Daten oder morphologischen Variablen, etwa im Rahmen einer klinischen Studie.

2.2.2 Erfassung der Daten

Anhand einer in der Cytopathologie ohnehin vorgehaltenen „Positivkartei“, in der alle Befunde außerhalb der Gruppen I und II dokumentiert werden, wurden die in dem oben beschriebenen Zeitraum gestellten Diagnosen der Gruppe III nach Münchener Nomenklatur II identifiziert. Zum Teil stammten die eingesandten Abstriche direkt von den behandelnden Gynäkologen, zum kleinen Teil waren es angeforderte Konsiliaruntersuchungen von anderen zytopathologischen Einrichtungen. Sobald ein Befund nicht zur Gruppe I oder II nach Münchener Nomenklatur II gehörte, wurden die Einsender nach einem zeitlichen Intervall gemäß den seitens der Kassenärztlichen Vereinigung vorgeschriebenen Vorgaben der "Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV) Zervix-Zytologie" angeschrieben, nach dem weiteren Verlauf befragt und, falls vorhanden, die zyto- oder histologischen Folgebefunde gesammelt. Dieses aufwendige Verfahren dient dem Zweck, institutsinterne Diagnosen mit dem eventuellen histologischen Ergebnis abzugleichen und um die Qualität der zytologischen Diagnostik noch weiter zu steigern.

Diese individuellen Verlaufsbeefunde wurden jetzt im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet und bei Bedarf auch aktualisiert, um das Follow-Up nach einem Befund der Gruppe III zu eruieren. Somit dienten die Anschreiben der Qualitätskontrolle in der Diagnostik und wurden nicht eigens für diese Studie angefertigt. Alle Daten der Befunde wurden anonymisiert gespeichert und für unsere Fragestellungen verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung

Die 155 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 20 und 80 Jahre alt. Das entspricht einem Mittelwert von 45,0 (\pm 14,5) Jahren und einem Median von 43,0 Jahren. Bei Patientinnen mit mehr als einem Befund der Gruppe III wurde jeweils das Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Befundes gewertet (Abb. 2).

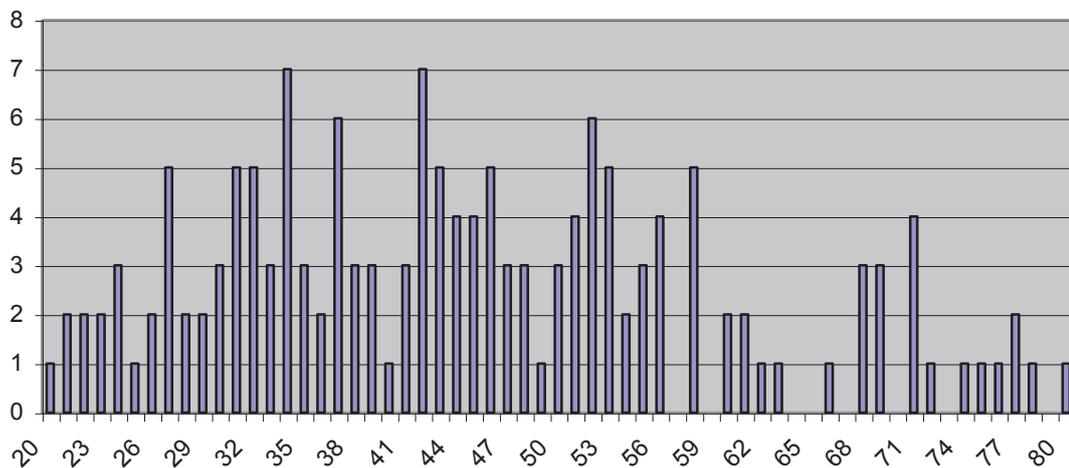


Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen

3.2 Follow-Up

Um einen besseren Überblick zu erhalten, wurden die klinischen Verläufe in verschiedene Gruppen eingeteilt. 72 (46,5%) der Patientinnen wurden histologisch abgeklärt, 57 (36,8%) zytologisch kontrolliert. Bei 26 (16,8%) der Patientinnen konnten kein Verlauf ermittelt werden.

3.2.1 Fälle mit histologischer Klärung

Das Lebensalter der 72 Patientinnen mit histologischer Klärung reicht von 24 bis 80 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 43,8 (\pm 14,4) Jahren und einem Median von 41,5 Jahren. Die histologischen Klärungen wurden in einem Zeitintervall von wenigen Tagen nach Entnahme des zytologischen Abstrichs bis hin zu elf Monaten danach vorgenommen (Mittelwert und Standardabweichung: $1,8 \pm 2,2$ Monate, Median: 1,0 Monat).

Die Eingriffe verteilen sich auf Konisation (n = 34), Probeexcision / Biopsie (n = 17), Abrasio (n = 6), Hysterektomie (n = 7) und Resektate, die nicht in die vorangenannten Gruppen passen (n = 3). In fünf Fällen lagen keine Angaben über die Art des Materials vor (s. Tab. 3).

histologische Diagnose	Art der Histologiegewinnung					
	Konus	PE/Biopsie	Abrasio	HE	keine Angabe	Resektat
unverdächtig	2	6	4	2	2	
Präneoplasie / Cis	31	8	1	1		
CIN I	2					
CIN II	7	1	1			
CIN III	22	6				
VAIN II		1				
kompl. EHP mit Atypie				1		
invasive maligne Tumore	1	3	1	4	3	3
Plattenepithel-Ca Zervix						1
Adeno-Ca Zervix	1	1		1	1	
Adeno-Ca Korpus		1	1	2	2	1
andere maligne Tumoren		1		1		1
	34	17	6	7	5	3

Tabelle 3: Histologische Diagnostik von 72 Fällen der Gruppe III; HE = Hysterktomie; VaIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie; EHP= Endometriumhyperplasie

Im Folgenden sollen nun die histologischen Ergebnisse in den einzelnen Gruppen genauer dargestellt werden.

Fälle mit gutartigen histologischen Veränderungen

Die 16 Frauen, bei denen keine malignen Veränderungen gefunden wurden, waren zwischen 24 und 80 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 42,8 (\pm 14,2), der Median bei 44,5 Jahren. Es fanden sich bei ihnen fibröse Zervixpolypen, Regeneratepithel, entzündliche Veränderungen aller Schweregrade, dysfunktionelle Hormonlagen, Reservezellhyperplasien, HPV-typische Veränderungen, Fadengranulom, Leiomyom, Endometriosis uteri interna und adenomatöse Endometriumhyperplasie ohne Atypie.

Diese Angaben stammen aus den uns vorliegenden vollständigen histopathologischen Gutachten bzw. aus Angaben der weiterbehandelnden Ärzte. Zum Teil erfolgte dort nur die Angabe, dass keine malignen Veränderungen gefunden wurden, weshalb das Spektrum der gutartigen Veränderungen möglicherweise nicht vollständig angegeben werden konnte. Auf die Angabe von konkreten Fallzahlen wurde aus diesem Grund verzichtet.

Fälle mit präneoplastischen histologischen Veränderungen

In einem Fall einer 75-jährigen Patientin lag eine Läsion der Vaginalschleimhaut mit mittleren Dysplasien (VaIN II) zugrunde, bei einer 39-jährigen wurde eine komplexe Endometriumhyperplasie mit Atypie, also eine Präkanzerose für ein Korpuskarzinom, gefunden.

Bei insgesamt 39 Patientinnen wurden histologische Diagnosen von unterschiedlich stark ausgeprägten Dysplasien des zervikalen Plattenepithels (CIN I, CIN II, CIN III) bzw. eines plattenepithelialen Karzinoma in situ gestellt und auf diese Weise für den zytologischen Befund der Gruppe III ein histologisches Korrelat passend zu den Gruppen III D bzw. IVa gefunden.

Die beiden Patientinnen mit der histologischen Diagnose CIN I waren 46 und 51 Jahre alt. Das Alter der 9 Patientinnen mit CIN II lag zwischen 31 und 68, dies entspricht einem Mittelwert von 45,1 (\pm 10,8) Jahren und einem Median von 42,0 Jahren. Als CIN III (schwere Dysplasie und Cis) wurden 28 Fälle von Frauen im Alter von 25 und 53 Jahre klassifiziert, hier liegt der Mittelwert bei 35,1 (\pm 6,8) Jahren und der Median bei 34,0 Jahren. Bei einer der 15 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ lag dabei eine Kombination eines Adenocarcinoma in situ mit einem plattenepithelialen Carcinoma in situ vor; diese Patientin war 42 Jahre alt.

Fälle mit manifest malignen histologischen Veränderungen

Bei 15 Patientinnen im Alter zwischen 28 und 76 Jahren wurden invasive Karzinome gefunden. Der Mittelwert liegt bei 57,8 (\pm 14,6) Jahren und einem Median von 58,0 Jahren. Es fanden sich vier primäre Adenokarzinome der Zervix, ein rezidiviertes Plattenepithelkarzinom der Zervix, sechs Adenokarzinome des Corpus (darunter fünf Primärtumoren und ein Rezidiv), ein primäres Korpuskarzinom, ein in den Corpus metastasiertes Ovarialkarzinom und zwei vaginal infiltrierende Rektumkarzinome (darunter jeweils ein Primärtumor und ein Tumorrezidiv).

Die vier Patientinnen mit primären Adenokarzinomen der Cervix uteri wiesen unterschiedliche Lebensalter zwischen 28 und 58 Jahren auf (Mittelwert: 42,8 \pm 12,8 Jahre; Median: 42,5 Jahre) auf. Bei der jüngsten Patientin wurde eine umschriebene Mikroinvasion eines villoglandulären bzw. papillären Adenokarzinom diagnostiziert. Bei einer 38-jährigen Patientin lag ein hochdifferenziertes, bei einer 47-Jährigen ein schlecht differenziertes und bei der ältesten, 58 Jahre alten Patientin ein mäßig differenziertes Adenokarzinom vor (pT1a, N0(0/13), M0, G2). Die Patientinnen wurden innerhalb eines Zeitintervalls von unmittelbar bis maximal 5 Monate nach der zytologischen Diagnose der Gruppe III histologisch geklärt.

Bei einer 35-jährigen Patientin mit einem in der Vorgeschichte bekannten Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri wurde klinisch eine Fistelhöhle zwischen Urethra, Blasenboden und Vaginalstumpf dargestellt, die sich als Tumorrezidiv bestätigte.

Die Lebensalter der sechs Patientinnen mit primären Korpuskarzinomen lagen zwischen 55 und 74 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 67,8 \pm 6,9 Jahren und der Median bei 70. Die genauen TNM-Stadien sind nur von zwei Frauen bekannt, die FIGO-Klassifikation nur von einer. Eine 71-jährige Patientin wies ein Stadium pT1b pN1(2/33) pMx G2 L1 V0 R0; FIGO IIIc auf, eine 69 Jahre alte Frau ein Stadium pT3a pN1(3/47) pMx G2 L1 V0 R0. Bei einer dritten Patientin wurde die Operation wegen diffuser Ausbreitung abgebrochen. Von den 2 weiteren Frauen ist nur die Tumorentität bekannt, jedoch liegen die ausführlichen histologischen Befunde nicht vor. Bei einer weiteren Patientin wurde anhand einer Biopsie der Scheidenhinterwand ein Rezidiv des in der Vorgeschichte bekannten Endometriumkarzinoms diagnostiziert.

Im Folgenden sollen die Charakteristika der beiden primär extragenitalen Karzinome und der drei Rezidivfälle kurz dargestellt werden:

- Bei der 56-jährigen Patientin mit einem mäßig differenzierten primären Adenokarzinom des Rektums fand sich eine diffuse Ausbreitung im kleinen Becken mit Infiltration des Scheidenstumpfes bei Zustand nach früherer Hysterektomie. Es fanden sich zusätzlich Leber- und Lymphknotenmetastasen des Retroperitoneums.

- In der Endometriumschleimhaut einer 54-jährigen Frau lagen Infiltrate eines wenig differenzierten beidseitigen serös-papillären Ovarialkarzinoms vor. Die Ausbreitung des primären Tumorgeschehens war bereits fortgeschritten und umfaßte beide Ovarien mit Kapselrupturen sowie Infiltraten im Douglas'schen Raum, im Omentum majus, im Omentum minus bis hin zum Colon ascendens. Eine zusätzliche hepatische Metastasierung wurde ebenfalls nachgewiesen. Insgesamt lag ein Stadium pT3c pNx M1 (Leber) G3 L0 V0 R2; FIGO IV vor.
- Bei eine 35-jährigen Patientin wurde zystoskopisch eine Fistelhöhle zwischen Urethra, Blasenboden und Vaginalstumpf gesehen. Diese stellte sich als Tumorrezidiv des in der Vorgeschichte der Patientin bekannten Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri heraus.
- Bei einer 76-jährigen Patientin fand sich ein Rezidiv im Bereich des Vaginalstumpfes eines bekannten endometroiden Adenokarzinom des Corpus uteri.
- Eine rektovaginale Fistel konnte bei einer weiteren Patientin gefunden werden. Diese 68 Jahre alte Frau hatte ein Rezidiv eines vordiagnostizierten mäßig differenzierten Adenokarzinom des Rektums.

Ergebnisse der DNA-zytometrischen Untersuchungen

Die Resultate der DNA-bildzytometrischen Untersuchungen sind in Tabelle 4 in einer Übersicht wiedergegeben.

Follow-up	NA	A	VAA	kM	gesamt
Histologie	8	26	2	36	72
zytologischer Verlauf	31	3	2	21	57
kein Verlauf	10	2	2	12	26
Gesamtergebnis	49	31	6	69	155

Tabelle 4: Ergebnisse der DNA-Zytometrie. NA = nicht DNA-aneuploid, A = DNA-aneuploid, VAA = Verdacht auf DNA-Aneuploidie, kM = keine Messung durchgeführt

Insgesamt war es bei 36 der 72 Patientinnen mit histologischem Follow-Up (= 50%) möglich gewesen, eine solche Messung durchzuführen und inhaltlich zu interpretieren. Die Meßergebnisse wurden den üblichen Konventionen folgend als „nicht DNA-aneuploid“ (NA) bei Fehlen einer aneuploiden Stammlinie oder einer sogenannten Einzelaneuploidie eingestuft bzw. als

„DNA-aneuploid“ (A) interpretiert, wenn eine der beiden genannten Kriterien erfüllt war. In seltenen Fällen wurde bei nicht eindeutigem DNA-Profil ein „Verdacht auf DNA-Aneuploidie“ (VAA) formuliert.

Die Korrelation der DNA-zytometrischen Meßergebnisse mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

histologische Diagnose	Ergebnis der DNA-Bildzytometrie			
	NA	A	VAA	kM
unverdächtig	6			10
Präneoplasie / Cis	2	24	1	14
CIN I		1	1	
CIN II	1	6		2
CIN III		17		11
VAIN II				1
kompl. EHP mit Atypie	1			
invasive maligne Tumore		2	1	12
Plattenepithel-Ca Zervix				1
Adeno-Ca Zervix		1	1	2
Adeno-Ca Korpus				7
andere maligne Tumoren		1		2
	8	26	2	36

Tabelle 5: Histologische Korrelation der DNA-bildzytometrischen Diagnostik von 36 Fällen der Gruppe III. Zu den Abkürzungen vgl. Tab. 4

Insgesamt war somit DNA-Aneuploidie in der Regel auch vom Auffinden einer zugehörigen zumindest präneoplastischen Läsion gefolgt: Legt man als DNA-zytometrisch positiv die Fälle von „Verdacht auf DNA-Aneuploidie“ und von „DNA-Aneuploidie“ zugrunde und für histologisch positiv diejenigen ab CIN 1 aufwärts, so ergibt sich auf allerdings nur recht schmaler Datenbasis eine Sensitivität von 93,3% (26 Fälle A und 2 Fälle VAA von 30 Patientinnen mit präkanzerösen oder malignen Veränderungen) und eine Spezifität von 100% (alle 6 Fälle mit unverdächtigen Veränderungen waren in der DNA-Zytometrie non-aneuploid), so dass Hinweise auf DNA-Aneuploidie auch in der Gruppe III einen harten Marker für präneoplastische oder neoplastische Veränderungen darstellen.

3.2.2 Fälle mit zytologischer Kontrolle

Das Lebensalter der 57 Patientinnen lag zwischen 21 und 78 Jahren mit einem Mittelwert von 46,3 +/- 15,0 Jahren und einem Median von 46,0 Jahren. Die Zeitintervalle der zytologischen Kontrollen bewegten sich zwischen 4 Wochen und 5 Jahren, 8 Monaten und betrug im Mittel 17,8 +/- 17,7 Monate bei einem Median von 11 Monaten. 16 Patientinnen wiesen einen nur sehr kurzen Kontrollzeitraum (unter 6 Monaten) mit negativem Verlauf auf.

Fälle mit gutartigen Veränderungen im zytologischen Follow-Up (Gruppen I und II)

53 Patientinnen hatten im Follow-Up einen oder mehrere Abstriche der Befundgruppen I oder II, also einen negativen, unauffälligen zytologischen Verlauf.

Neun Frauen von diesen beschriebenen 53 (= 17,0% des Gesamtkollektivs der 57 Fälle) hatten trotz des insgesamt negativen Verlaufs aber einen bzw. zwei zweifelhafte positive Folgebefunde. Vier Patientinnen wiesen direkt nach dem ersten Gruppe III-Befund erneut eine Gruppe III auf, zwei Frauen hatten nach neun bzw. 23 Monaten erneut eine Gruppe III, waren aber im Intervall und danach zytologisch unauffällig. Eine Patientin hatte erst eine Gruppe II, dann eine Gruppe III, anschließend eine Gruppe III D und war erst im weiteren Verlauf ebenfalls zytologisch unauffällig. Zwei Frauen hatten direkt bzw. nach einer Gruppe II jeweils ein Mal eine Gruppe III D, waren jedoch im weiteren Verlauf zytologisch unauffällig.

Zusammenfassend waren also Abstriche von fünf Patientinnen vorübergehend als höchste Gruppierung im Follow-Up als Gruppe III klassifiziert und von vier Patientinnen als Gruppe III D.

Fälle mit Persistenz der Gruppe III im zytologischen Follow-Up

Eine Patientin (35 Jahre alt) wies nach zwei negativen Abstrichen nach insgesamt neun Monaten Verlauf im dritten Kontrollabstrich wieder eine Gruppe III auf, wobei der Abstrich DNA-zytometrisch nicht aneuploid war. Diese Patientin hatte jedoch im weiteren Verlauf klinisch einen Progress eines Endometriumkarzinoms (vgl. Fall 10 im Kapitel 3.4).

Fälle mit präneoplastischen Veränderungen im zytologischen Follow-Up (Gruppe III D)

Drei Patientinnen hatten einen positiven zytologischen Verlauf im Follow-Up und wiesen in der letzten Kontrolle nach zwei, sieben bzw. acht Monaten nach dem Befund der Gruppe III einen Kontrollabstrich mit der Gruppe III D auf. Von diesen Abstrichen waren zwei DNA-zytometrisch (siehe auch unten) nicht aneuploid und einer aneuploid.

Fälle mit bösartigen Veränderungen im zytologischen Follow-Up (Gruppen IVa, IVb und V)

In keinem der untersuchten 57 Fälle wurde in dem zur Verfügung stehenden Follow-Up-Zeitraum bei uns ein zytologisch positiver Befund der Gruppen IVa, IVb oder V erhoben oder von auswärts berichtet.

Ergebnisse der DNA-zytometrischen Untersuchungen

Die Resultate der DNA-bildzytometrischen Untersuchungen, die bei wenigen Fällen oben bereits exemplarisch erwähnt worden sind, sollen in Tabelle 6 in einer Übersicht zusammengestellt werden.

Insgesamt war in 36 der 57 Fälle (= 63,2%) eine DNA-zytometrische Messung durchgeführt worden. Die Meßergebnisse wurden auch hier gemäß den üblichen Konventionen als „nicht DNA-aneuploid“, „DNA-aneuploid“ bzw. als „Verdacht auf DNA-Aneuploidie“ interpretiert (s. oben).

Gruppe	DNA Zytometrie			
	NA	A	VAA	kM
I / II	25	1	1	17
I / II zwischenzeitl. III	2	1	0	3
I / II zwischenzeitl. IIID	0	0	1	1
I / II zwischenzeitl. III,IIID	1	0	0	0
III	1	0	0	0
IIID	2	1	0	0
IVa / IVb / V	0	0	0	0
	31	3	2	21

Tabelle 6: Korrelation der am Erstabstrich von 57 Fällen mit der Gruppe III durchgeführten DNA-bildzytometrischen Diagnostik mit dem zytologischen Follow-Up. Zu den Abkürzungen vgl. Tab. 4

Insgesamt lässt sich ablesen, dass in den meisten Fällen, in denen sich DNA-zytometrisch keine Aneuploidie nachweisen ließ, sich später eine Konstellation der Gruppe I oder II ergab (28/31 Fällen, das entspricht 90,3%), so dass die Wahrscheinlichkeit, dass hinter einer Gruppe III etwas biologisch Fortschreitendes steckt, im Falle fehlender DNA-Aneuploidie offenbar gering ist. Was die fünf Einzelfallbeobachtungen der Fälle betrifft, die einen Verdacht auf DNA-Aneuploidie zeigten oder DNA-aneuploid waren, so können hier sicher keine repräsentativen Schlüsse gezogen werden. Nur bei zwei von ihnen war im Verlauf kein weiterer auffälliger Befund der Gruppen III oder III D nachweisbar.

3.2.3 Fälle ohne klärbaren Verlauf

Bei 26 Fällen von Patientinnen zwischen 20 und 71 Jahren (Mittelwert: 45,3 +/- 13,2 Jahre, Median: 43,5 Jahre) konnte keine weitere Klärung erreicht werden, da keine zytologischen oder histologischen Kontrollen verfügbar waren. DNA-zytometrisch waren in 14 dieser Fälle Messungen vorgenommen worden. Zehn von ihnen wurden als nicht DNA-aneuploid beurteilt, zwei als DNA-aneuploid und zwei als verdächtig auf DNA-Aneuploidie.

3.3 Einzelfalldarstellungen

Im Folgenden sollen exemplarisch einige komplexere Fallkonstellationen bzw. -verläufe im Zusammenhang dargestellt werden. Sie sollen die besonderen Schwierigkeiten der Diagnostik in der Gruppe III verdeutlichen.

Fall 10: Bei einer 35-jährigen Patientin war ein invasives Korpuskarzinom mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert worden. Nach der Operation erhielt sie eine Kontaktbestrahlung. 16 Monate nach dieser Diagnose wurde der zytologischen Kontrollabstrich erstmals als Gruppe III beurteilt, die DNA-Zytometrie ergab hier einen nicht aneuploiden Befund, so dass die Veränderungen nächstliegend als Bestrahlungsfolge interpretiert wurden. Nach zwei negativen Befunden nach drei und sechs Monaten nach der Operation wurde wiederum drei Monate später, also nunmehr 25 Monate nach der Karzinomdiagnose, eine Gruppe III diagnostiziert. Die erneut durchgeführte DNA-Zytometrie fiel ebenfalls nicht aneuploid aus. Bei klinisch diagnostiziertem

Tumorprogress im Jahr nach der letzten zytologischen Kontrolle Gruppe III erhielt die Patientin keine weitere Therapie und verstarb schließlich an ihrem Tumorleiden.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen Zytologie, DNA-Zytometrie und klinischem Verlauf wurden die zuvor nach Feulgen gefärbten Präparate von uns retrospektiv immunzytologisch untersucht. Die zuvor als regeneratisches Epithel interpretierten Zellverbände stellten sich Vimentin-positiv, aber CK-7 negativ dar. Somit sind diese Verbände aufgrund ihrer für Endometriumkarzinome typischen Vimentin-Expression zwar verdächtig auf das Vorliegen eines Rezidivs, jedoch lassen die CK7-Negativität und das zytologische Bild sowie auch der fehlende Nachweis von DNA-Aneuploidie nach wie vor Fragen offen.

Das junge Alter der Patientin wurde darüber hinaus zum Anlass genommen, in einem aktuellen Nachbericht im Frühjahr 2011 den gynäkologischen Einsender auf die Möglichkeit eines 2005 nicht abgeklärten HNPCC-Syndroms hinzuweisen und darum zu bitten, eine entsprechende Diagnostik zugunsten der noch lebenden Angehörigen einzuleiten. Bei Drucklegung der Arbeit war allerdings noch keine klinische Rückmeldung zu dieser Fragestellung erfolgt.

Fall 35: Bei Erstbefund einer Gruppe III war diese Frau 58 Jahre alt, und im Abstrich fanden sich auffällige Zervixepithelien und ein Verband Endometriumzellen. In der DNA-Zytometrie wurde der Verdacht auf eine Aneuploidie geäußert. Die zytologische Kontrolle einen Monat später ergab erneut eine Gruppe III, diesmal jedoch einen non-aneuploiden DNA-Zytometriebefund. Drei Monate später erfolgte wieder eine zytologische Kontrolle mit dem dritten Befund einer Gruppe III in Folge.

In der anschließenden histologischen Klärung wurde ein mäßig differenziertes Adenokarzinom der Zervix vom endometroiden Typ im Stadium pT1a, N0(0/13), M0 gefunden.

Fall 50: Bei der 39-jährigen Patientin wurde (laut klinischen Angaben auf dem Einsendeschein) 4 Tage nach Abrasio, durchgeführt wegen Menorrhagie bei Uterus myomatosus, ein Abstrich entnommen, der dann aufgrund auffälliger Zellen als Gruppe III beurteilt wurde. In der DNA-Zytometrie stellten sich diese Zellen nicht aneuploid dar.

Hier stellt sich aus klinischem Blickwinkel die Frage nach dem Sinn einer so kurzfristigen Abstrichentnahme nach operativem Eingriff. Durch die massive Manipulation bei einer so kurz zuvor erfolgten Abrasio können Zellen im Abstrich landen, die sonst durch ihre Lage in tieferen Schichten gar nicht oder nur bei pathologischen Prozessen im Abstrich zu finden sein würden. Durch diese mechanische Irritation wurden Prozesse und Reaktionen initiiert, die schnell zu

zytologischen Fehldiagnosen führen können. Die histologische Untersuchung des Abradates (vor Abstrichentnahme) ergab eine Zervizitis, also nur unverdächtige Veränderungen. In der nach der Abstrichentnahme durchgeführten Hysterektomie fand sich eine Zervizitis. Präkanzeröse oder gar maligne Veränderungen wurden nicht gefunden. Schlussfolgernd muss die zytologische Diagnose der Gruppe III hier als reaktive Veränderung nach Abrasio eingeordnet werden.

Fall 86: Betrachtet man die zytologischen Diagnosen im Follow-Up (III - IIID - II - II - I - II - II - II - II) dieser zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Gruppe III 23 jährigen Patientin, so hat möglicherweise eine leichte bis mäßige Dysplasie vorgelegen, die aber initial nur als Gruppe III eingestuft werden konnte, dann im weiteren Verlauf aber als Gruppe III D erkannt werden konnte. Später erfolgte dann offenbar die spontane Rückbildung. Aufgrund der hohen Neigung zu Regression (Hillemanns und Dannecker, 2004) bei leichter Dysplasie von 55% und 40% bei mäßiger Dysplasie (laut Nasiell sogar 54%) würde diese Annahme auch in den klinischen Gesamtzusammenhang passen.

Fall 96: Bei dieser 27 jährigen Patientin wurde aufgrund von Veränderungen an endozervikalen Zylinderzellen die Gruppe III nach Münchener Nomenklatur II gegeben. Neben diesen Veränderungen wurde zusätzlich eine leichte Dysplasie beschrieben. Fünf Monate später erfolgte eine histologische Klärung anhand einer Portiobiopsie, die nur unverdächtige Veränderungen enthielt. Eine Woche nach dieser Biopsie wurde erneut ein zytologischer Abstrich entnommen und als Gruppe III D beurteilt. Drei Monate danach erfolgte eine weitere histologische Klärung mittels Portiobiopsie, die eine CIN III mit mäßiger chronischer Entzündung ergab. Eine Woche später ergab die zytologische Kontrolle erneut eine Gruppe III D.

Am Anfang dieser zytologischen und histologischen Diagnosekette steht somit eine Gruppe III, die aufgrund von Veränderungen am Drüsenepithel gegeben wurde. Ein histologisches Korrelat ist möglicherweise die Entzündung, eventuell aber auch eine höher im Zervikalkanal gelegene Veränderung, die bislang noch nicht erfasst wurde, da beide histologischen Klärungen Portiobiopsien waren und bisher nach unserem Kenntnisstand noch keine Konisation und damit keine operative Entfernung von Gewebe aus dem Zervikalkanal erfolgte.

Fall 139: Der erste auffällige Befund dieser zu der Zeit 53-jährigen Frau ist eine Gruppe III, die aufgrund von Veränderungen an endozervikalen Zylinderzellen gegeben wurde. Die DNA-

Zytometrie ergab einen nicht aneuploiden Befund. Sechs Monate später erfolgte eine zytologische Kontrolle Pap II. Der weitere drei Monate später angefertigte Abstrich wurde, wieder aufgrund von Veränderungen an zervikalen Zylinderzellen, ebenfalls mit Gruppe III beurteilt und stellte sich in der DNA-Zytometrie wieder nicht aneuploid dar. Zwei Monate danach erfolgte erneut eine zytologische Kontrolle, bei der Dysplasien an Plattenepithelzellen gesehen wurden und somit als Gruppe III D eingestuft wurde. Die endozervikalen Zylinderzellen stellten sich hier unauffällig dar, und der DNA-Zytometriebefund ergab erneut ein nicht aneuploides Muster. Vier Monate später erfolgte eine weitere zytologische Kontrolle, die nunmehr mit Gruppe II befundet wurde.

In diesem Fall bleibt fraglich, welche Art von Veränderungen ursprünglich vorgelegen haben. Möglicherweise war am Anfang eine inzwischen rückgebildete CIN I- bzw. CIN II-Läsion vorhanden, die mit reaktiven endozervikalen Zylinderepithelien einherging. Als Alternative wäre zu überlegen, ob möglicherweise bei der Kontrolluntersuchung am Endpunkt Residuen der Läsion nicht erfaßt worden sein könnten.

Fall 143: Der Abstrich dieser 31-jährigen Patientin war initial als Gruppe III aufgrund von Veränderungen an endozervikalen Zylinderepithelien diagnostiziert worden. Im Nachhinein stellte sich heraus, dass 9 Tage zuvor eine Portiobiopsie entnommen worden war, in der eine CIN I-Läsion, sowie eine mäßiggradige chronische Entzündung diagnostiziert worden war. Fünf Monate nach der Diagnose der Gruppe III ergab die zytologische Kontrolle eine Gruppe IVa. In einer nachfolgenden endozervikalen Kürettage wurden eine CIN II-Läsion und eine geringgradige Entzündung diagnostiziert.

In diesem Fall bleibt fraglich, welche Zellveränderungen zu dem Gruppe III-Befund geführt haben; möglich sind die durch die Biopsie induzierten Zellreaktionen, die mäßiggradige chronische Entzündung oder aber auch die später histologisch bestätigten dysplastischen Plattenepithelien, die gegebenenfalls als endozervikale Zellen interpretiert worden sein könnten.

Fall 149: Die Angabe auf dem Begleitschein lautete bei der 74-jährigen Patientin „bekanntes Korpuserkarzinom“. In dem als Gruppe III beurteilten Abstrich fanden sich atypische Drüsene epithelien, deren Atypien aber nicht zu Sicherung von Tumorzellen und somit nicht zur Diagnose einer Gruppe V ausreichten.

Retrospektiv handelte es sich um Anteile des Primärtumors, da sich bei Rücksprache mit der behandelnden Klinik herausstellte, dass die Operation wegen diffuser Ausbreitung als R2-

Resektion beendet werden musste. Auch hier stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit des zytologischen Abstrichs, da dem Kliniker der maligne Prozess bereits bekannt ist und die Zytologie keine weiteren Zusatzinformationen geben könnte.

Zusammenfassend zeigen die Einzelfalldarstellungen das Spektrum möglicher Interpretationen und lassen erkennen, dass auch retrospektiv die Aufklärung nur mancher, aber nicht aller Zellveränderungen möglich ist.

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit von Befunden der Gruppe III

Die Gruppe III nach Münchner Nomenklatur II ist eine wichtige, aber von den Zahlen her seltene Entität in der Beurteilung gynäkologischer Abstrichpräparate. So wurden am Institut bzw. Schwerpunkt für Cytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, an dem die Diagnosen dieser Studie gestellt wurden, im Beobachtungszeitraum 169 solcher Abstriche von 155 Patientinnen als Gruppe III beurteilt, bezogen auf insgesamt 23.319 Abstriche (= 0,73%). Diese Zahlen müssen im Kontext der Tatsache gesehen werden, dass sehr viele, aber nicht alle Abstriche aus dem Screeningprogramm der gynäkologischen Krebsfrüherkennung stammten, sondern einige auch im Rahmen von Dysplasiesprechstunden, von Tumornachsorgen oder bei aufgetretenen Beschwerden entnommen wurden, wobei sich eine genaue prozentuale Zusammensetzung nur schwer schätzen läßt.

Im Vergleich zu den ausschließlich kassenärztliche Screeningfälle einschließenden Zahlen aus Mecklenburg-Vorpommern, wo 1997-2006 von 4.018.481 Abstrichen 17.997 Fälle als Gruppe III eingestuft wurden (=0,45%), liegen die hiesigen Zahlen deutlich höher. Andere, zahlenmäßig ebenfalls repräsentative Arbeiten geben allerdings durchaus noch höhere Zahlen an, welche sich zwischen 0,8% (1.532 Fälle Gruppe III von 190.377 Abstrichen, Volgger et al., 2001) und 1% (Petry et al., 1996) am gesamten zervikalen und vaginalen Abstrichgut bewegen.

Letzten Endes sind die Schwankungsbreiten somit offenbar wohl mehreren Faktoren geschuldet. Zum einen wäre da der Sammeltopfcharakter der Gruppe III zu nennen, die auf diese Weise nur begrenzt sicher definiert ist. Ferner spielt eine Rolle, in welchem Maße die Vorstellung umgesetzt wird, eine Gruppe IIIk / IIIw, die man im Grunde als eine Art abgeschwächte Gruppe III ansehen könnte, überhaupt nicht mehr zu vergeben. Und zum dritten spielt insbesondere eine Rolle, inwieweit sich das eigene Krankengut jeweils aus Screeningpatientinnen bzw. aus Patientinnen aus Dysplasiesprechstunden oder der Tumornachsorge rekrutiert, also auffällige Befunde ohnehin vermehrt zu erwarten sind oder nicht. Üblicherweise geben Studien zu allen drei genannten Aspekten keine umfassenden Auskünfte.

4.2 Abklärung von Diagnosen der Gruppe III durch Follow-Up-Untersuchungen

Der Sinn der Gruppe III innerhalb des gedanklichen Konstruktes der Münchner Nomenklatur II ergibt sich aus der Notwendigkeit, auch solche auffälligen Befunde, die nicht klassischen leichten oder mittleren plattenepithelialen Dysplasien (Gruppe III D) bzw. obligaten Präkanzerosen (Gruppen IVa und IVb) bzw. manifesten Karzinomen (Gruppe V) entsprechen, so zu klassifizieren, dass sich der einsendenden Gynäkologie die Ernsthaftigkeit der zytologischen Veränderungen erschließt und die betroffene Patientin für eine meistens kurzfristige Befundkontrolle vorgemerkt wird. Dieses ist zwar mit Befunden der Gruppe II, bei denen Kontrollempfehlungen nach Entzündungsbehandlung oder nach lokaler Hormontherapie (sogenannte „Aufhellung“) ausgesprochen werden können, auch möglich und auch ausdrücklich bei Bedarf vorgesehen, nur wird dabei der zytologischen Veränderung ein gutartiger und nicht ein unklarer Charakter beigemessen.

Die eigentliche Entscheidung darüber, was hinter einer Läsion der Gruppe III steht, ergibt sich somit aus dem zytologischen bzw. histologischen, selten auch (vgl. unseren Fall 149, Kapitel 3.3) aus dem klinischen Verlauf. Entsprechend ist es schon aus Gründen der Qualitätssicherung der eigenen Diagnostik wesentlich, diesen für ausreichend große Patientinnenkollektive zusammenzustellen. Allerdings muß bei der Interpretation der erhaltenen Daten von vornherein bedacht werden, dass nicht in allen Fällen ein konsistentes Ergebnis zu erwarten sein wird. Hierfür gibt es mehrere Gründe; zu bedenken sind dabei in erster Linie folgende Konstellationen, die insbesondere mit dem Intervall zwischen dem ursprünglichen Abstrich und dem Kontrollabstrich zusammenhängen:

Handelt es sich biologisch um eine besondere Reaktion nach Entzündung, so wäre möglich, dass bis zur Kontrollentnahme diese abgeklungen und die zellulären Veränderungen rückläufig sind. Es wäre dann kein Korrelat mehr nachweisbar, und die Befundung würde einer Gruppe I oder II entsprechen.

Lag eine dysplastische Veränderung des Plattenepithels zugrunde, so könnte diese im Rahmen der hier häufigen Regression der Läsion inzwischen abgeheilt sein, so daß ebenfalls ein Korrelat fehlen würde und eine Befundung nach Gruppe I oder II erfolgen würde.

Genauso gut könnte aber eine bereits dysplastische oder eindeutig prämaligne oder maligne Läsion, die im Erstabstrich nicht klar zu identifizieren war, inzwischen zytologisch klarer zu fassen sein, was dann zu einer Gruppe III D, IVa, IVb oder V führen würde.

4.2.1 Die Kattner-Studie, eine große, gut dokumentierte ältere Studie zum biologischen Verlauf der Gruppe III

Die umfassendste und wohl auch größte Follow-Up-Studie ist diejenige von Kattner aus dem Jahr 1973; auf sie soll hier daher näher eingegangen werden (Tabelle 7).

Insgesamt umfaßte sie gut 11-mal so viele Fälle der Gruppe III wie unser eigenes Kollektiv, nämlich 1.605 Patientinnen mit 1.740 auf Gruppe III lautenden Abstrichen, bezogen auf insgesamt 272.492 Untersuchungen (= 0.64%). Damit liegt die Quote von Fällen mit Gruppe III bei ihm etwas niedriger als in unserer Studie (0.73%); ansonsten erscheinen die Zahlen aber durchaus vergleichbar, gerade wenn man bedenkt, dass auch in Kollektiven einer Gruppe von Jahr zu Jahr Schwankungen vorkommen. So bewegten sich im eigenen Kollektiv die Werte für die einzelnen Jahre zwischen 0.32% und 1.43% und bei Kattner zwischen 0.34% und 1.08%.

	Eigene Daten 2011 (n = 155)		Kattner 1973 (n = 1605)	
Histologische Klärung, hiervon:	72	46,5%	523	32,6%
unverdächtig	16	22,2%	207	39,6%
CIN I und II	11	15,3%	99	18,9%
CIN III inkl. Cis	28	38,9%	138	26,4%
Karzinom	15	20,8%	79	15,1%
VAIN II	1	1,4%	0	0,0%
kompl. EHT mit Atypie	1	1,4%	0	0,0%

Tabelle 7: Vergleich eigener Daten mit denen von Kattner 1973: Übersicht der Diagnosen histologisch geklärter Fälle von Zervixläsionen

Die Darstellung lässt erkennen, dass im Kollektiv der 70er Jahre deutlich häufiger biologisch weniger gravierende Veränderungen diagnostiziert wurden als bei uns, nämlich, die jeweils häufiger gefundenen gutartigen Veränderungen und Fälle von CIN I / CIN II zusammengefaßt, in 58.5% gegenüber 37.5%. Dieses ließe darauf schließen, dass im eigenen Kollektiv schärfere Kriterien für die Vergabe einer Gruppe III angelegt worden sind, so dass hieraus weniger „Fehlalarme“ resultierten. Andererseits könnte man auch umgekehrt argumentieren und als gegenläufig gerichteten Interpretationsvorschlag machen, dass man bei uns vergleichsweise zögerlicher dabei vorgegangen sei, eine Gruppe IVa, IVb oder V zu vergeben, sich lieber auf die unklare Gruppe III zurückzöge und damit den Kliniker wieder am Zug sähe - hiergegen spräche allerdings die hier gepflegte Institutsphilosophie einer möglichst präzisen und zur Übernahme von

Verantwortung bereiten Diagnostik. Ferner muß natürlich bedacht werden, dass ein interpretierender Vergleich beider Datensätze implizit voraussetzt, dass die Strategie der Kliniker, in welchen Situationen man eine zytologische Gruppe III histologisch klären läßt, in den 70er Jahren und heute vergleichbar wäre - was sich weder überprüfen, noch beweisen bzw. widerlegen läßt. Die Tatsache, dass in unserem Kollektiv die histologische Klärungsquote fast 1,5-mal so hoch wie bei Kattner (46.5% vs. 32.6%), begründet an der Annahme aber bereits Zweifel.

In beiden Kollektiven stellen die Fälle mit invasivem Karzinom (Tabelle 8) einen Sammeltopf aus vielen uterinen und wenigen nicht-uterinen Tumoren dar. Wie erwartet stellen Zervix- und Korpuskarzinome, in unserer Arbeit darunter ein Fall eines Karzinosarkoms / Müllerschen-Mischtumors des Korpus, mit 80% bzw. >90% die große Mehrheit der malignen Tumoren. Überwiegend handelte es sich jeweils um Primärtumoren; in unserem Kollektiv sind drei Rezidive enthalten, in dem von Kattner offenbar nur eines.

Histologische Diagnosen	Eigene Daten 2011 (n = 15)		Kattner 1973 (n = 1605)	
- Zervixkarzinome	5	33.3%	43	54.4%
- mikroinvasiv			11	
- tiefer invasiv			32	
- Korpuskarzinom	7	46.7%	29	36.7%
- Sonstige Karzinome	3	20.0%	7	8.9%
- Genitalbereich	1			
- Rektum	2			

Tabelle 8: Vergleich eigener Daten mit denen von Kattner 1973: Übersicht der histologischen Diagnosen der aufgefundenen invasiven Karzinome

Der prozentuale Anteil der Frauen mit negativem zytologischem Verlauf unterschied sich deutlich in beiden Arbeiten. In unserer Studie lag er bei 34,2% (53/155 Patientinnen), bei Kattner hingegen bei 57,8% (927/1605).

Die 2,6% (4/155 Patientinnen) der Frauen mit positivem zytologischen Verlauf dieser Studie (Gruppe III: eine Patientin, Gruppe III D: drei Patientinnen) waren wiederum vergleichbar mit den 2,2% bei Kattner (36/1605), wobei in seiner Studie neben 13 Befunden der Gruppe III und 11 Befunden der Gruppe III D auch 12 Fälle mit Diagnosen der Gruppen IV bzw. V vorkamen¹.

¹ Diese Untergruppe wurde in der Studie von Kattner nicht explizit als solche bezeichnet. Alle Patientinnen hatten initial einen Pap III. Als zytologischen Kontrollbefund wiesen 13 erneut einen Pap III, 11 einen Pap IIID und 12 einen Pap IVa-V auf. Nach diesen jeweiligen Kontrollzytologien, konnte kein weiterer Verlauf eruiert werden und Kattner zählte diese 36 Patientinnen zu den 119

Bei 16,8% der Frauen (26/155) unserer Studie konnte auch nach erneutem Anschreiben der behandelnden Gynäkologen kein weiterer Verlauf festgestellt werden. Der prozentuale Anteil bei Kattner lag hier nur bei 7,4% (119/1605 Frauen).

Abschließend kann man im Vergleich der beiden Studien feststellen, dass der Anteil negativer zytologischer Verläufe bei Kattner um 23,6% höher lag, ein ähnlich großer Anteil einen positiven zytologischen Verlauf hatte und der prozentuale Anteil der Gruppe ohne weiteren Verlauf deutlich niedriger war.

4.2.2 Weitere Follow-Up-Studien aus der Literatur

Alle nachfolgend besprochenen übrigen Studien, aus denen sich Follow-Up-Angaben zu Fällen der Gruppe III ableiten lassen, sind, anders als die Studie Kattners, nur in Teilbereichen unserer Fragestellung vergleichbar, da sie häufig nur Teilaspekte des Problems behandeln. Der prozentuale Anteil der Befunde der Gruppe III bei gynäkologischen Zytologiebefunden insgesamt schwankt dabei, wie bereits in 4.1 genauer ausgeführt, zwischen 0,64% und 1%.

Eine der beiden zahlenmäßig größeren Studien ist diejenige von Nauth (2002), in der von 1095 Fällen der Gruppe III diejenigen 142 berücksichtigt wurden, bei denen entweder eine histologische Klärung (n = 45, 31.7%) oder eine zytologische Kontrolle (n = 97, 68.3%) erfolgte. Die Untergruppe der histologisch geklärten Fälle (Daten aus dem Jahr 1999) lässt sich mit den Daten unserer Studie (aus den Jahren 2004-2009), derer von Kattner (aus den Jahren 1971-1973) und der Sammelstatistik von Naujoks 1981 (Daten aus fünf Laboratorien: Naujoks (ohne Angabe des Jahres), Paulussen et al. (1978), Soost (1979), Wagner (1979) und Weiss (ohne Angabe des Jahres)) vergleichen (siehe Tabelle 9). Hierbei macht Naujoks ausschließlich eine Angabe zur Fallzahl der histologisch geklärten Fälle mit der zytologischen Diagnose III und deren Diagnosenverteilung. Es fällt auf, dass der Anteil von Patientinnen mit unverdächtigen Veränderungen sehr stark zwischen den Studien schwankt. So liegt er bei Naujoks bei überraschenden 0% im Gegensatz zu 68,9% bei Nauth. Die Untergruppe der Dysplasien schwankt ebenfalls, allerdings nicht ganz so stark. Im Hinblick auf den Anteil entdeckter Karzinome liegen die vier Studien relativ nah beieinander. Betrachtet man nun die histologische Klärung als Therapie der obligaten Präkanzerosen und der daraus folgenden Verhinderung später an einem Karzinom zu erkranken, profitieren prozentual mehr Patientinnen in unserer Studie (38,9%) und der von Nau-

ohne weiteren Verlauf dazu. Da in unserer Studie jedoch Patientinnen mit auch nur einem weiteren Folgebefund, je nach Ergebnis, in einen negativen oder positiven zytologischen Verlauf einsortiert wurden, konnten auch die Daten von Kattner so aufbereitet werden, damit sie mit unseren vergleichbar wurden.

joks (48,2%), als in den anderen beiden Studien (26,4% und 4,4%). Fasst man die Fälle der Patientinnen mit CIN I/II, die eine hohe natürliche Rückbildungsrate haben und diejenigen mit unverdächtigen Veränderungen zusammen, werden in den Arbeiten von Nauth (71,1%) (Daten Labor, 1999) und Kattner (58,5%) relativ viele Patientinnen übertherapiert.

	unsere Daten 2011	Kattner 1973	Nauth 2002	Naujocks 1981
Anzahl der Patientinnen	72	523	45	228
unverdächtig	22,22% (16)	39,58% (207)	68,89% (31)	0%
CIN I und II	15,28% (11)	18,93% (99)	2,22% (1)	28,10%
CIN III inkl. Cis	38,89% (28)	26,39% (138)	4,44% (2)	48,20%
Karzinom	20,83% (15)	15,11% (79)	24,44% (11)	23,70%
VAIN II	1,39% (1)	0%	0%	0%
kompl. EHT mit Atypie	1,39% (1)	0%	0%	0%

Tabelle 9: Vergleich histologischer Diagnosen der Studien von Kattner, Nauth, Naujocks und eigener Daten

In einer Arbeit von Bierfreund wurden 86 Fälle von 96.483 Zervixabstrichen von Frauen bis zum 30. Lebensjahr mit Gruppe III befundet. Das entspricht 0,089%. Bei 52 Patientinnen wurde eine histologische Klärung durchgeführt und es fand sich folgende Verteilung der Diagnosen: 21,2% unverdächtige Veränderungen, 36,5% CIN I/II, 40,4% CIN III und 1,9% Karzinome. Da es sich um ausschließlich junge Patientinnen handelt, ergibt sich diese, sich zum Teil doch recht deutlich von den anderen Arbeiten unterscheidende Verteilung. Eine weitere Studie von Petry et al, die gleiches Patientinnengut bis zum 30. Lebensjahr allerdings mit rezidivierenden Gruppe III-Befunden näher betrachtet, konnte folgende Verteilung der Diagnosen finden: 36,7% unverdächtige Veränderungen, 23,3% CIN I/II, 26,7% CIN III (bei allen Patientinnen wurde ein Karzinoma in situ diagnostiziert) und 13,3 % Karzinome. Somit ist die Verteilung der Diagnosen relativ ähnlich mit den Daten von Kattner.

Eine weitere Studie von Kuen (2000) schloss ausschließlich Schwangere mit pathologischen Befunden: zytologisch, kolposkopisch, histologisch oder molekularbiologisch ein. Alle Patientinnen erhielten eine histologische Klärung, in der jeweils eine CIN III nachgewiesen wurde und somit ein extrem hoher Anteil an schwerwiegenden, obligaten Präkanzerosen vorlag. Im Gegensatz hierzu fanden sich in einer anderen Studie von Durchschein (2009) ausschließlich regrediente Befunde. In dieser Studie wurden ebenfalls schwangere Patientinnen analysiert, allerdings hatten die Patientinnen ausschließlich zytologische Follow-Up der Pap III-Befunde. Es fanden sich nur regrediente Pap-Gruppen-Entwicklungen. Vier der fünf Frauen hatten

postpartal einen Pap II, nur eine einen Pap IIw und wurden so alle als regrediente Verläufe bezeichnet. Allerdings muss man betonen, dass keine histologischen Klärungen erfolgten oder langfristige zytologische Verläufe nachgewiesen werden konnten, so dass die Follow-Up-Ergebnisse kritisch gesehen werden müssen. Als Erklärung für eine erhöhte Rate falsch-positiver Befunde in der Schwangerschaft gibt Durchschein zum Teil allgemeine Kriterien an, die die Beurteilung einschränken (mangelnde Abstrichqualität, Anzahl der zu beurteilenden Zellen und die Subjektivität der Beurteilung), aber auch Schwangerschaft-bedingte Veränderungen der Schleimhaut, insbesondere hormonelle Einflüsse im Zervixepithel für die Zervixreifung mit gesteigerter Aktivität der Basalzellen und vermehrter Meta- und Hyperplasie in drüsigen Zervixzellen, die eine Beurteilung stark erschweren oder mit dysplastischen Läsionen verwechselt werden können. Kuen hingegen geht insgesamt von einer hohen Treffsicherheit des primären zytologischen Befundes aus, wobei keine differenzierte Aussage über jede Pap-Gruppe gemacht wurde, und gibt eher Erklärungen für die Ursachen falsch-negativer Beurteilungen an, wie inadäquate Entnahme, schlechte Abstrichqualität oder Fehleinschätzung von dysplastischen oder atypischen Zellen als Metaplasiezellen oder Dezidua.

Die ebenfalls große Studie von Volgger et al. (2001) umfasst 1532 Fälle der Gruppe III. Bei einer Durchsicht der Daten in der Publikation lassen sich aber nicht alle Rohwerte recht nachvollziehen, so dass hier nur auf prozentuale Angaben Bezug genommen werden kann. Die drei dort definierten Untergruppen umfassten die Fälle mit histologischer Klärung (51%), mit spontaner Regression (31%) und ohne weiteren Verlauf (18%).

4.3 Fehlende Vergleichbarkeit mit älterer, auf die originale Pap-Klassifikation bezogener Literatur

Erst die Münchner Nomenklatur II grenzte innerhalb der Gruppe der auffälligen unklaren zytologischen Konstellationen, die zuvor zusammenfassend als (alte) Gruppe III angesehen worden waren, zwischen plattenepithelialen Dysplasien (neue Gruppe III D bzw. neue Zuordnung in der Gruppe IVa) und übrigen unklaren Fällen (neue Gruppe III) ab. Entsprechend kann Literatur, die die alte Nomenklatur zugrunde legte (Gruppen I, II, III, IV und V), nicht mehr zu Vergleichen herangezogen werden.

Zu nennen sind hier die Studien von Wagner und Rüppell (1964), Wagner (1971), Hilgarth (1971), Bajardi und Kastner (1972), Naujoks und Conrad (1974), Benz und Glatthaar (1972) und Conrad (1973). Auch die Studie von Retsch (1978), die immerhin bereits die Dysplasien in zwei Gruppen unterteilte, ist nicht mehr zu Vergleichen geeignet (Gruppen I, II, IIID/L-M,

IIID/S, IVa, IVb und V), da sie die Fälle der heutigen Gruppe III innerhalb der Gruppen IIID/L-M bzw. IIID/S abhandelt und nicht abtrennt.

4.4 Eingeschränkte Vergleichbarkeit mit auf die Bethesda-Klassifikation bezogener Literatur

Die im deutschen Sprachraum übliche Münchner Nomenklatur II und die international viel verwendete Bethesda-Klassifikation sind bekanntlich nicht überall deckungsgleich. Dies gilt nicht nur für das leidige Thema der plattenepithelialen Dysplasien, bei denen die der Gruppe III D zugehörigen mittleren Dysplasien in der Bethesda-Klassifikation bereits mit den schweren Dysplasien und dem Carcinoma in situ der Gruppe IVa in der Bethesda-Gruppe HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*) zusammengebracht werden, sondern auch für die Gruppe III, die in der Bethesda-Klassifikation kein eindeutiges Äquivalent aufweist.

Zellveränderungen, die in der Gruppe III nach Münchner Nomenklatur II beschrieben und einsortiert werden, finden sich in der Bethesda-Klassifikation in verschiedenen Befundgruppen. Plattenepitheliale Veränderungen, wie beispielsweise ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) würde sich nach Münchner Nomenklatur II überwiegend auf die Gruppen II w / II k, aber eben auch die Gruppe III verteilen. Befunde der Gruppe ASCH (*atypical squamous cells - cannot exclude HSIL*) würden in der Münchner Nomenklatur entweder in Gruppe III, IIID oder IVa einsortiert werden. Glanduläre Zellveränderungen, die nach Bethesda Klassifikation mit AGC-NOS (*atypical glandular cells - not otherwise specified*) oder AGC-FN (*atypical glandular cells - favor neoplasia*) beurteilt werden, würden am ehesten unter der Gruppe III geführt, aber möglicher Weise auch in IIw.

Drei größere Studien aus Großbritannien, den USA und Indien mögen Auskunft über die Häufigkeit von ASCUS und die Veränderungen, die bei histologischer Klärung gefunden wurden, geben. Die Häufigkeit von ASCUS wird in der britischen Studie von Smith et al. (2006) mit 3,7% angegeben; von 3.46 Millionen Abstrichen im Rahmen des NHSCSP (*National Health Service Cervical Screening Programme*) wurden 129.814 Fälle mit ASCUS befundet. 805 Patientinnen wurden in seiner Studie verwendet und im Hinblick auf weiteren Verlauf beziehungsweise histologische Ergebnisse ausgewertet. In der Arbeit von Lousuebsakul et al. (2000) aus den USA wird die Häufigkeit mit 2,3% (2649 von 113.314 Abstrichen) angegeben, bei Sodhani et al. (2004) aus Indien liegt sie bei 5,9% (720 von 12.071 Abstrichen). Die ASCUS-Quoten zeigen also ebenfalls eine gewisse Schwankung von Studie zu Studie.

Betrachtet man die Ergebnisse der histologischen Klärungen, finden sich folgende Verteilungen (Tabelle 10):

	Smith et al. (2006) n = 805		Lousuebsakul et al. (2000) n = 2.649		Sodhani et al. (2004) n = 720	
Histologische Klärung, hiervon	409	50,80%	421	15.9%	166	23.1%
- unverdächtig	209	51.1%	198	47.0%	90	54.2%
- „atypical cells“			20	4.8%		
- LSIL / CIN I	101	24.7%	128	43.2%	66	39.8%
- HSIL / CIN II	65	15.9%			2	1.2%
- HSIL / CIN III	28	6.9%	17	4.0%	6	3.6%
- pTis			4	1.0%		
- Ais	5	1.2%				
- Invasives Karzinom	1	0.3%			2	1.2%

Tabelle 10: Vergleich von Follow-Up-Studien von ASCUS-Fällen aus Großbritannien, den USA und Indien; Näheres siehe Text

Die Ergebnisse dieser drei Studien heben sich somit deutlich von unseren, aber auch denen ab, mit denen unsere Daten in Kapitel 4.2 verglichen wurden. Der überwiegende Teil der Patientinnen der drei Studien von Smith(75,8%), Lousuebsakul (90,2%) und Sodhani (94,0%) ist histologisch unverdächtig oder hat höchstens eine CIN I. Es gibt sehr wenige Patientinnen mit schwerwiegenden, obligaten Präkanzerosen und Karzinomen (Smith: 0,3%, Lousuebsakul: 0% und Sodhani: 1,2%). Da es sich hier um Fälle der zytologische Diagnose *ASCUS* nach Bethesda-Klassifikation handelt, die wie zuvor bereits erwähnt in der Münchener Nomenklatur überwiegend mit Gruppe IIw befundet werden würden, sind derartig starke Unterschiede im Hinblick auf die gefundenen histologischen Veränderungen nicht verwunderlich und unterstreichen die Nichtvergleichbarkeit der beiden Befundungssysteme.

5 Resumée

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie und die Vergleiche mit denen anderer Gruppen, wie heterogen die Interpretation von unklaren Zellveränderungen der Gruppe III nach Münchner Nomenklatur II ist und wie sehr es offenbar auf die konkreten Erfahrungen und Herangehensweisen der einzelnen Untersucher ankommt. Andererseits ist klar, dass ein Sammeltopf wie die Gruppe III oder der ASCUS zweifellos benötigt wird - denn wenn man gezwungen wäre, in allen Fällen eine Festlegung in eine klare Krankheitsgruppe zu tätigen, wäre der Anspruch an die Morphologie zu ausschließlich und apodiktisch formuliert. Alle Arbeiten zeigen letztendlich, dass die Zahl der Fälle, in denen aus einer solchen zytologischen Diagnose in kurzer Zeit etwas Ernsthaftes folgt, sei es durch Progredienz, sei es durch bessere Erkennbarkeit bei einer Kontrolle, recht begrenzt ist - was aber niemanden ermutigen darf, eine solche Diagnose auf die leichte Schulter zu nehmen und eventuell nicht ausreichend ernst zu nehmen. Möglicherweise helfen nicht nur bei uns, sondern auch an anderer Stelle DNA-zytometrische oder FisH-basierte Methoden in Zukunft weiter, um bei Fällen der Gruppe III eine effiziente Klärung der Dignität einer etwaig dahinter verborgenen Läsion möglichst noch am Erstausrich zu stellen.

IV Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach dem Follow-Up zytologischer Diagnosen der Gruppe Pap III nach Münchner Nomenklatur bei Zervix- bzw. Scheidenblindsackabstrichen, um mehr Klarheit über die Veränderungen zu bekommen, die sich in diesem Sammeltopf finden. Der zusätzliche Vergleich mit älteren Arbeiten soll Einblick geben, in wieweit sich möglicher Weise die Gewichtung oder aber sogar die Zusammensetzung des Spektrums an Veränderungen geändert haben könnte. Zusätzlich wurde untersucht, ob die Zytologie mit ihrer Morphologie und möglichen Zusatzuntersuchungen, wie z.B. der DNA-Zytometrie, in der Lage ist, eine Aussage über die Dringlichkeit einer histologischen Klärung zu machen und somit Patientinnen mit obligaten Präkanzerosen vor der Progredienz in Richtung Karzinom zu schützen, bzw. Frauen mit Karzinomen schnellstmöglich einer adäquaten Therapie zuzuführen.

In dieser Arbeit wurden Daten von Gebärmutterhalsabstrichen von 155 Patientinnen mit der zytologischen Diagnose eines Pap III nach Münchner Nomenklatur II im Hinblick auf den Follow-Up ausgewertet. 46,5% der Frauen erhielten eine histologische Klärung, 36,8% hatten ausschließlich zytologische Folgebefunde und bei 16,8% konnte kein weiter Verlauf festgestellt werden. Betrachtet man die gefundenen histologischen Veränderungen, ergab sich folgende Verteilung: 22,2% unverdächtig, 2,8% CIN I, 12,5% CIN II, 38,9% CIN III, 1,4% VAIN II, 1,4% komplexe Endometriumhyperplasie mit Atypie und 20,8% Karzinome. Die zytologischen Follow-Ups waren in 93% der Fälle negativ (Gruppe I und II nach Münchner Nomenklatur II) und nur 7% wiesen positive Verläufe auf (1,8% Gruppe III, 5,2% Gruppe IIID). Bei 86 Patientinnen wurde der Abstrich ergänzend im Rahmen der Routinediagnostik DNA-zytometrisch untersucht. Folgende Messergebnisse fanden sich in der Gruppe der Frauen mit später erfolgter histologischer Klärung: die Patientinnen mit ausschließlich unverdächtigen Veränderungen waren alle non-aneuploid, die mit Karzinomen alle aneuploid oder es wurde ein Verdacht auf Aneuploidie geäußert. Alle obligaten plattenepithelialen Präkanzerosen (CIN III) stellten sich aneuploid dar, nur die komplexe Endometriumhyperplasie als obligate drüsige Präkanzerose wurde non-aneuploid gemessen. Die Gruppe der fakultativen plattenepithelialen Präkanzerosen stellte sich nur zu 11,1% non-aneuploid dar, 77,8% waren aneuploid, in 11,1% wurde ein Verdacht auf Aneuploidie geäußert. Betrachtet man die Gruppe der histologisch geklärten Fälle, lagen bei über 60% der Patientinnen obligate Präkanzerosen oder sogar schon Karzinome vor, die alle eine histologische Klärung benötigen. In der Gruppe der fakultativen Präkanzerosen, hätte sich ein größerer Teil der Veränderungen mit der Zeit zurückgebildet und eine zytologische Kontrolle wäre ausreichend gewesen. In Anbetracht dieser Ergebnisse könnten ergänzende Methoden, wie die DNA-Zytometrie, der Empfehlung über den weiteren Verlauf mehr Gewicht geben.

Im Vergleich mit der Arbeit von Kattner aus dem Jahr 1973, fanden sich bei den Patientinnen mit histologischen Klärung, in unserem Patientinnenkollektiv deutlich mehr obligate Präkanzerosen und ein höherer Anteil an Karzinomen bei einer vergleichbar hohen Pap III-Quote am Gesamtkollektiv, aber einer fast 1,5 mal so hohen histologischen Klärungsquote. Die Daten der Studie von Nauth, 2002 unterschieden sich sehr deutlich von unseren. Der prozentuale Anteil der Patientinnen mit CIN III inkl. Cis lag in unserer Studie etwa 8,8 mal höher und derjenige mit ausschließlich unverdächtigen Veränderungen betrug nur ein Drittel von dem der Nauth-Studie.

Abschließend lässt sich über das von uns untersuchte Patientinnengut sagen, dass sich, wie erwartet ein buntes Spektrum an Veränderungen hinter der Diagnose Gruppe III verbirgt. Die alleinige zytologische Diagnose ist nur ein Hinweis auf die möglicher Weise vorliegende präkanzeröse oder maligne Veränderung und muss mit dem Alter der Patientin, klinischen Angaben, Vorbefunden, ergänzenden Methoden, wie z.B. der DNA-Zytometrie und anderen klinischen Befunden, wie z.B. der Kolposkopie in Beziehung gesetzt werden. Nur so erhält jede Patientin die individuell optimale Kontrolle oder Therapie. Die Befundgruppe III ist trotz der seltenen Sammeltopfcharakteristik sehr wichtig, sollte jedoch nur bei Notwendigkeit vergeben werden. Sie hat eine Daseinsberechtigung, da manche Fälle anhand der heute bekannten Kriterien nicht in die übrigen Gruppen der Münchner Nomenklatur II einsortiert werden können. Diese Untergruppe der Klassifikation signalisiert dem Kliniker die Ernsthaftigkeit der Situation und sollte dazu führen, dass er die betroffene Patientin für eine kurzfristige Kontrolle vormerkt oder aber bei anderen Auffälligkeiten der histologischen Abklärung zuführt.

V Literaturverzeichnis

Bajardi, F., Kastner, H. (1972) Über den Aussagewert des pathologischen Zellbefundes im Rahmen großer gynäko-zytologischer Programme. Wiener klinische Wochenschrift 84, Heft 41: 633-638

Benz, J.J., Glatthaar, E. (1972) Der aktuelle und prospektive Aussagewert suspekter Zytologiebefunde (Papanicolaou Klasse III). Geburtsh. u. Frauenheilk. 32: 176-183

Bierfreund, B. (1986) Untersuchungsergebnisse von 96483 Zervixabstrichen junger Frauen bis zum 30. Lebensjahr. Geburtsh. u. Frauenheilk. 46: 804-807

Böcking A. (1998) Abklärung plattenepithelialer Dysplasien mittels DNA-Bildzytometrie. Dtsch Ärztebl 95, Heft 12: A658-662

Conrad, J. (1973) Der zweifelhaft verdächtige Scheidenabstrich in der gynäkologischen Krebsvorsorge. Med. Diss., Universität Frankfurt am Main

Deutsches Ärzteblatt (1994) Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Dtsch Ärztebl 91, Heft 6: A365-A368, B298-300, C267-269

Durchschein, F. (2009) Verlauf zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) in und nach der Schwangerschaft. Diplomarbeit, Med. Universität Graz

Hilgarth, M. (1971) Zur Problematik des zweifelhaften zytologischen Befundes. Geburtsh. Frauenheilk. 31: 186-186

Hilgarth, M. (1976) Abklärung differentialzytologisch unklarer Zervixbefunde durch DNS-Einzelzell-Fluoreszenz-Zytophotometrie. Fortschr. Med. 94, Nr. 27: 1485-1487

Hillemanns, P. und Dannecker, C. (2004) Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. Manual Zervixkarzinom, 3. Auflage, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München

Kattner, W. (1979) Die Bedeutung des unklaren zytologischen Befundes (Pap III). Wissenschaftliche Reihe Band 13, Soost, H.-J. (Hrsg.); Bockmühl, B. (Hrsg.), Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. (Vorträge anlässlich der 7. Dreiländertagung für klinische Zytologie vom 11.-13. November 1977 in Salzburg), Deutscher Ärzteverlag, Köln

Kuen, C. (2000) Primär- und Verlaufsbefunde bei Zervixdysplasie in graviditate unter besonderer Berücksichtigung der HPV-Infektion. Med. Diss., Universität Hamburg

Lousuebsakul, V., Knutsen, S.M.F., Gram, I.T., Akin, M.-R.M. (2000) Clinical Impact of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Acta Cytol 44(1): 23-30

Marquardt, K. (2011) Korrelation zytologischer und histologischer Befunde an der Cervix uteri. Pathologie 32: 491-496

Marquardt, K., Broschewitz, U., Büttner, H.H., Barten, M. (2007) Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. Frauenarzt 48: 1086-1088

Marquardt, K. und Neumann, H.H. (2010) Spezielle Aspekte der Zytodiagnostik der Cervix uteri. Internationale Akademie für Pathologie: 318. Tutorial, 2010

Nasiell, K., Nasiell, M., Vaclavinkova, V. (1983) *Behavior of Moderate Cervical Dysplasia During Long-Term Follow-Up*. *Obstet. Gynecol., Volume 61 (5): 609-614*

Naujoks, H. (1982) *Zytologie und Kolposkopie - eine kritische Bestandsaufnahme*. *Arch Gyn Obstetr 232, numbers 1-4: 91-101*

Naujoks, H. Conrad, J. (1974) *Der verdächtige zytologische Abstrich*. *Diagnostik 7: 419-422*

Nauth, H.-F. (2002) *Gynäkologische Zytodiagnostik*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York

Petry, K.U. Böhmer, G., Linge, G., Glaubitz, M., Maschek, H. (1996) *Die HPV-DNA-Hybridisierung ermöglicht eine Differenzierung zervikaler Läsionen bei Pap III Zytobefunden*. *Geburtsh.Frauenheilk. 56: 509-512*

Retsch, H.H. (1978) „PAP III,IV,V“, was dann? *MD-GBK, Nr. 25: 21-23*

Reus, K. (1998) *DNA-Aneuploidie als Malignitätsmarker endozervikaler Zylinderepithelien*. *Med. Diss., RWTH-Aachen*

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2010) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2012) *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin

Smith, M.C.G., Keech, S.E.J., Perryman, K., Soutter, W.P. (2006) *A long-term study of women with normal colposcopy after referral with low-grade cytological abnormalities*. Br J Obstet Gynaecol 113: 1321-1328

Sodhani, P., Gupta, S., Singh, V., Sehgal, A., Mitra, A.B. (2004) *Eliminating the Diagnosis Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance - Impact on the Accuracy of the Papanicolaou Test*. Acta Cytol. 48(6): 783-787

Soost, H.-J., Baur, S. (1990) *Gynäkologische Zytodiagnostik, Lehrbuch und Atlas*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York

Volgger, B., Müller-Holzner, E., Fink, V., Jerabek, S., Fischer-Colbrie, J., Ciresa-König, X., Müller, J., Marth, C. (2001) *Die Bedeutung des Pap III der Portio*. Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe, 19. Jahrgang, Sonderheft 1:20-21

Wagner, D. (1971) *Der „zweifelhafte“ zytologische Befund in seiner klinischen Konsequenz*. Geburtsh. Frauenheilk. 31: 185-186

Wagner, D., Rüppell, V. (1964) *Zur Morphologie und Prognose des „zweifelhaften“ zytologischen Befundes*. Zbl. Gynäk. 86, Heft 45: 1577-1596

VI Abkürzungsverzeichnis

Ca.	Karzinom
Ca in situ	Carcinoma in situ
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie, nach Ausmaß der Veränderungen unterteilt in CIN I, CIN II und CIN III
Cis	Carcinoma in situ
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe)
FisH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HE	Hysterektomie
HSIL	High grade intraepithelial lesion (nach Bethesda-Nomenklatur)
IUP	Intrauterinpessar
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LSIL	Low grade intraepithelial lesion (nach Bethesda-Nomenklatur)
M1(Leber)	Kodierung einer Lebermetastase nach TNM-Klassifikation der UICC
MN	Münchener Nomenklatur
PE	Probeexzision
pTNM, TNM	postoperative bzw. klinische Kodierung des Tumorstadiums maligner Tumoren gemäß UICC
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie, nach Ausmaß der Veränderungen unterteilt in VaIN I, VaIN II und VaIN III

VII Rohdaten

Nr.	Lebensalter	DNA	Follow-up	Monate	zyt. Verlauf	Histologie	Material	H-Diagnose	Z-Verlauf	Besonderes	Anzahl Gruppe III Befunde
1	34	A	H	1		pTis	Konus				
2	22	NA	Z	3	negativ						
3	21	NA	Z	1,5	negativ						
4	42	A	H	1		pTis	Konus				
5	46	A	H	1		CIN I	Konus				
6	22	VAA	Z	2	negativ		keine Angabe	Adeno-Ca Zervix			
7	38		H	0		Ca				Z.n. HE wg PE-Ca Zervix	
8	42	VAA	K								
9	34	A	H	1		CIN II	Konus				
10	35	NA	Z	9	positiv				III	Z.n. HE wg Korpus-Ca, 2006 T-Progress	2
11	32	NA	Z	1	negativ						
12	45	A	H	1,5		pTis	Konus				
13	46	NA	Z	49	negativ						
14	38	A	K								
15	77	NA	Z	57	negativ						
16	47	NA	H	1		CIN II	Biopsie				
17	30	NA	Z	2	negativ					schwanger	
18	72		H	0		Ca	keine Angabe	Adeno-Ca Korpus			
19	39	NA	Z	18	negativ						
20	80	NA	H	0		unverdächtig	Abradat				
21	63	NA	Z	58	negativ					Tamoxifentherapie, Z.n. Mamma-Ca	
22	51	VAA	H	2		CIN I	Konus				
23	68	A	H	3		CIN II	Konus				
24	41	A	Z	45	negativ						
25	42	A	H	2		pTis	Konus	pTis und Ais			
26	52	NA	Z	7	positiv				IIID		
27	58		Z	3	negativ						
28	37	NA	Z	3	negativ						
29	32	NA	Z	68	negativ						
30	44	NA	K								
31	68		Z	2	negativ						
32	56	NA	K								
33	77		Z	11	negativ					Z.n. HE Ovarial-Ca	2
34	58	NA	Z	2	positiv				IIID		
35	58	VAA	H	5		Ca	HE	Adeno-Ca Zervix			3
36	50	NA	H	0,5		unverdächtig	HE	Adenomyosis interna			
37	69	NA	K							Z.n. Korpus-Ca	2
38	43	NA	Z	62	negativ					Z.n. Ovarial-Ca	
39	52	NA	K								
40	51		Z	7	negativ						

Nr.	Lebensalter	DNA	Follow-up	Monate	zyt. Verlauf	Histologie	Material	H-Diagnose	Z-Verlauf	Besonderes	Anzahl Gruppe III Befunde
41	49	NA	K							suprazervikale HE	
42	55	NA	Z	26	negativ						
43	38	A	H	0,5		CIN II	Konus				
44	24	NA	Z	3	negativ						
45	43	A	H	0,5		pTis	Konus				
46	45		Z	43	negativ						
47	62	NA	K								
48	29		K							schwanger	
49	34		Z	2	negativ						
50	39	NA	H	0		unverdächtig	HE	Zervizitis		4 Tage vor Abstrich Abrasio	
51	66		H	0,5		Ca	Abradat	Karzinomarkom		Konus unauffällig	2
52	53	NA	Z	44	negativ						
53	71		Z	53	negativ					Z.n. Korpus-Ca	
54	78	NA	Z	1	negativ						
55	28	A	H	1		CIN III	Konus				
56	34	A	H	8		CIN III	Konus			Z.n. Urothel-Ca	2
57	46		K								
58	50	NA	K							Chemo, hep. met. Darm-Ca	
59	47	A	H	2		Ca	Konus	Adeno-Ca Zervix		zusätzlich CIN III	
60	23	NA	Z	9	negativ						
61	71	NA	Z	1	negativ						
62	50	A	H	1		CIN II	Konus				
63	37	A	H	1		CIN III	Konus				
64	52	NA	K								
65	56	A	H	0		Ca	Biopsie	Rektumkarzinom		Infiltration des Scheidenstumpfes	
66	42	NA	Z	1	negativ					Zustand nach Vaginalkarzinom	
67	45	NA	H	0		unverdächtig	Konus				
68	37	A	H	2		pTis	Konus			in endozervikale Drüsen reichend	
69	41	A	H	1		CIN II	Konus			mit Endozervizitis	
70	75		H	5		VAIN II	Biopsie			Z.n. Zervix-Ca	
71	51		H	0,5		unverdächtig	Abradat	Reservezellhyperplasie			
72	56	NA	Z	32	negativ						2
73	61		K							klin. Angabe: PE-Ca Oberbauch li	
74	26		Z	23	negativ						
75	52	NA	H	1		unverdächtig	Konus				
76	33	A	H	4		CIN III	Konus			chron.-rez. Zervizitis	2
77	60		Z	24	negativ						
78	27	A	H	1		CIN III	Konus				
79	34	A	H	4		CIN III	Konus				
81	51		H	11		unverdächtig	Abradat	EHP ohne Atypie			2

Nr.	Lebensalter	DNA	Follow-up	Monate	zyt. Verlauf	Histologie	Material	H-Diagnose	Z-Verlauf	Besonderes	Anzahl Gruppe III Befunde
82	39	NA	H	5		EHP mit Atypie	HE				2
83	30		K								
84	56	A	Z	11	negativ						2
85	43	NA	Z	16	negativ						
86	23		Z	32	negativ					Vorbefund IIID	
87	54		H	0		Ca	HE	met. Ovarial-Ca		Met. im Endometrium	
88	52	NA	H	0		unverdächtig	keine Angabe	fibröser Ektozervixpolyp			
89	58	NA	Z	26	negativ					Z.n. Endometrium-Ca, Radiatio	
90	27	A	H	2		pTis	Konus				
91	40		Z	8	negativ						
92	32	A	H	3		pTis	Konus				
93	41	NA	Z	24	negativ						
94	42	NA	Z	24	negativ						
95	30		H	1		pTis	PE			in zervikale Drüsen reichend	
96	27		H	8		CIN III	PE				
97	37		K								
98	60		Z	3	negativ						
99	31		H	6		unverdächtig	Biopsie	Fadengranulom		Z.n. Zervix-Ca vor 6 Monaten	
100	27		H	0		unverdächtig	PE	mäß. chron.-rez. Entz.			
101	27		H	0		unverdächtig	Biopsie	schwere chron.-rez Entz.			
102	44		Z	21	negativ					Z.n. suprazervikaler HE mit Endometr. u.i.	
103	48		Z	15	negativ						
104	29		H	6		pTis	PE			mäß. chron.-rez. Zervizitis	
105	21	NA	Z	19	negativ						
106	44		H	1,5		pTis	Konus				
107	54	NA	Z	19	negativ						
108	42		H	2		CIN II	Konus			postpartal	
109	32	A	H	1		CIN III	Konus				
110	71	NA	K								
111	55	A	H	1		CIN II	Konus			glandulärzystischer Korpuspolyp	
112	44		H	1		unverdächtig	Abradat	Zervixschleimhautpolyp			
113	32		K								
114	46	VAA	Z	21	negativ						
115	34		H	3		pTis	Konus			HIV positiv	
116	33		H	0,5		unverdächtig	PE				
117	28		H	0		Ca	Biopsie	villoglanduläres Adeno-Ca Zervix			
118	46	NA	Z	3	negativ						
119	37	A	H	2		CIN III	Konus			ausgeprägte Zervizitis mit Regeneration	
120	47		H	0,5		CIN III	Konus			bekanntes Plasmozytom	
121	53		H	0		unverdächtig	keine Angabe	papillärer Zervixpolyp, chron. Entz.			

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld, Schwerpunkt Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Die engagierte, freundliche und gute Zusammenarbeit haben zum Fortschritt und Gelingen dieser Dissertation sehr beigetragen.

Frau Professor Hampl danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Andrea Tichelkamp danke ich für die Unterstützung, Anleitung und Überlassung der Patientinnenkartei.

Ferner danke ich allen behandelnden Gynäkologen /-innen für die freundliche Rückmeldung und Überlassung der Befunde des Follow-Ups ihrer Patientinnen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

14.03.2014, Gerlinde Schumann