

Aus dem Institut für Pathologie und Cytopathologie

Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Funktionsbereich Cytopathologie

Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

**Korrelation histologischer und zytologischer  
Befunde in der  
Gebärmutterhalskrebsdiagnostik**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Marthe Müller

2015

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

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

Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Monika Hampl

„Wege entstehen dadurch, dass man sie geht.“

(Franz Kafka)

---

## I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	
II.	Tabellen	
III.	Abbildungen	
1.	Einleitung.....	1
1.1.	Die zytologische Vorsorgeuntersuchung und die Standardisierung ihrer Befunde mit Hilfe der Münchner Nomenklatur II.....	3
1.2.	Weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik.....	8
1.2.1.	Die Kolposkopie – eine sinnvolle Ergänzung.....	8
1.2.2.	Histologische Klassifizierungen präkanzeröser und invasiver Veränderungen.....	9
1.2.2.1	Die histologische Probeentnahme im Sinne der Biopsie und der endozervikalen Kürettage.....	14
1.2.2.2	Die Konisation als diagnostische und therapeutische Methode.....	14
1.3.	Ziele der Arbeit.....	17
2.	Material und Methoden.....	18
2.1.	Patientenkollektiv..	18
2.1.1.	Altersverteilung der Patientinnen.....	20
2.2.	Methoden.....	20
2.2.1.	Befunderhebung.....	20
2.2.2.	Erfassung der Daten.....	22
2.2.3.	Auswahl der Stichproben.....	22
2.2.4.	Abstand der Untersuchungen.....	23
2.2.5.	Zusammensetzung der Indizes aus histologischen und zytologischen Befunden.....	25

---

2.2.6. Statistische Tests und Hypothesen .....	28
3. Ergebnisse.....	32
3.1. Statistische Ergebnisse.....	32
3.1.1. Die Spearman Rangkorrelation .....	32
3.1.2. Statistische Signifikanztests .....	32
3.1.3. Mediane und Mittelwerte .....	33
3.2. Korrelation der Zytologie mit dem histologischen Endergebnis.....	34
3.3. Unterschiede zwischen der histologischen Probeentnahme durch die Biopsie und der Konisation im Vergleich zur Zytologie.....	40
3.3.1. Vergleich der histologischen Konisationsdiagnostik mit der zytologischen Diagnostik .....	40
3.3.2. Vergleich der Diagnostik an Probeexzisionen mit der Zytologie .....	43
3.3.3. Zusammenfassende Betrachtung beider diagnostischen Vergleiche.....	45
3.4. Vergleich auswärts erhobener zytologischer Vorbefunde mit denen des Schwerpunktes Cytopathologie.....	46
3.5. Der Vergleich histologischer Befunde mit der auswärtigen Zytologie.....	48
3.5.1. Vergleich der histologischen Untergruppen in Form von Konisationen und Biopsien zur auswärtigen Zytologie.....	49
3.6. Der auswärtige klinische bzw. kolposkopische Verdacht auf das Vorliegen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie .....	53
3.6.1. Der Vergleich des CIN-Verdacht mit der klinischen Zytologie .....	53
3.6.2. Der Vergleich des auswärtigen CIN-Verdacht mit dem histologischen Endergebnis.....	55
3.6.3. Der Vergleich des CIN-Verdacht mit der auswärtigen Zytologie .....	56
3.7. Zusammenfassung der durchgeführten Korrelationsstudien.....	57
3.8. Einzelfalldarstellungen.....	57
4. Diskussion.....	65

---

4.1. Korrelationen von Histologie und Zytologie von Gebärmutterhalsproben im Kontext der Literatur .....	65
4.1.1. Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.....	67
4.1.2. Daten einzelner zytologischer Institutionen.....	70
4.1.3. Einordnung der eigenen Datenerhebungen in den Literaturzusammenhang.....	73
4.2. Ursachen von Diskrepanzen zwischen zytologischen und histologischen Befunden an der Cervix uteri. ....	75
4.3. Überlegungen zur Qualitätssteigerung der gynäkologischen Zytologie .....	84
4.4. Perspektiven der gynäkologischen Zytologie im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorge .....	89
5. Resumée.....	94
IV. Zusammenfassung .....	97
V. Literaturverzeichnis .....	98
VI. Abkürzungsverzeichnis.....	105

## II. Tabellen

Tabelle 1:	Die unterschiedlichen zytologischen Klassifizierungen; modifiziert nach der IDA-Leitlinie, "HPV-Infektion/präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie" der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) u.a. (AWMF, 1999, S. 11, Stand: 1/2008; IDA, 2001, S. 13 ff., Stand: 6/2008).....	5
Tabelle 2:	Gegenüberstellung der histologischen und zytologischen Einteilungen; modifiziert nach der IDA-Leitlinie „HPV-Infektion/ präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) u.a. (IDA, 2001, S. 13f.; Kaufmann, M. et al., 2013, S. 453).....	11
Tabelle 3:	Übersicht der TNM-Klassifizierung und Figo-Stadieneinteilung mit der jeweiligen Therapieempfehlung; modifiziert nach dem TNM-Atlas (Wittekind, C. et al., 2005, S. 241-249), sowie der Leitlinie der DGK und DGGG, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (AWMF, 1999, S. 7f.+11f., Stand: 1/2008).....	13
Tabelle 4:	Graduelle Einteilung der zytologischen und histologischen Befunde sowie ihre Entsprechung in der MN II (Pap) und der CIN-Einteilung.....	21
Tabelle 5:	Übersicht der Zusammensetzung der Indizes aus der Art der histologischen Endergebnisse und der Zytologien; eK=endozervikale Kürettagen, Konus= Konisationen, PE= Probeexzisionen, HE= Hysterektomien; Nummerierung: Anzahl der jeweiligen histologischen Diagnose.....	27
Tabelle 6:	Aufteilung von absoluten oder prozentualen Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel.....	28
Tabelle 7:	Mediane und Mittelwerte; die Mittelwerte wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet, bezogen auf die Skala von 0-5 (Vgl. Tabelle 4) ..	33
Tabelle 8:	Absolute Häufigkeitsverteilung der Beobachtungen der Korrelation der zytologischen Befunde mit den histologischen Endergebnissen; grün: histologische Befunde (links: CIN, rechts: graduelle Einteilung); blau: zytologische Befunde (links: MN, rechts: graduelle Einteilung); keine: keine CIN und kein invasives Karzinom nachweisbar; Inv. Ca: invasives Karzinom; gelb unterlegt: Anzahl der exakt übereinstimmenden zytologischen und histologischen Befunde.....	34
Tabelle 9:	Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2008; Angaben wie zuvor.....	36
Tabelle 10:	Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2009; Angaben wie zuvor.....	37
Tabelle 11:	Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2010; Angaben wie zuvor.....	37
Tabelle 12:	Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2011, Angaben wie zuvor.....	38

Tabelle 13:	Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2012; Angaben wie zuvor.....	39
Tabelle 14:	Zusammenfassende Darstellung der Entwicklung ausgewählter Befundkonstellationen zwischen 2008 und 2012 .....	39
Tabelle 15:	Absolute Häufigkeitsverteilung der Korrelation der Zytologie mit dem histologischen Endergebnis bei Konisation; grün: histologische Befunde (links: CIN, rechts: graduelle Einteilung); blau: zytologische Befunde (links: MN, rechts: graduelle Einteilung); keine: keine CIN und kein invasives Karzinom nachweisbar; Inv. Ca: invasives Karzinom. ....	41
Tabelle 16:	Korrelation zytologischer und histologischer Befunde, in Form von Probeexzisionen (PE); Angaben wie zuvor .....	43
Tabelle 17:	Synoptische Darstellung der wichtigsten Kenndaten für die Korrelation zytologischer und histologischer Befunde nach Konisation bzw. Biopsie; n = 590. Nicht berücksichtigt gegenüber der Gruppe „alle Fälle“ sind 14 anderweitig behandelte Patientinnen (s. Kapitel 2.2.5).....	45
Tabelle 18:	Vergleich der auswärtigen Zytologie mit der klinischen Zytologie; Angaben wie zuvor .....	46
Tabelle 19:	Korrelation histologischer Befunde mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor; *= Zusammenfassung der Gruppen Pap I, Pap II, Pap IIw/k, Pap III .....	48
Tabelle 20:	Korrelation erster Biopsien der Universitätsklinik Düsseldorf mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor .....	50
Tabelle 21:	Korrelation erster Konisationen der Universitätsklinik Düsseldorf mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor .....	52
Tabelle 22:	Konkordanzraten im Vergleich, alle Angaben wie zuvor .....	52
Tabelle 23:	Vergleich des auswärtigen CIN-Verdachts mit der klinischen Zytologie .....	54
Tabelle 24:	Vergleich des CIN-Verdacht mit dem histologischen Endergebnis; alle Angaben wie zuvor.....	55
Tabelle 25:	Vergleich des histologischen CIN-Verdacht mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor .....	56
Tabelle 26:	Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2012 (modifiziert nach Schneider, V. (2014)). Der kursiv gesetzte Wert von 15,9 Mio. Fällen von für die Gruppe I / II ist aus der Gesamtzahl der Fälle (16,2 Mio.) und den Werten für die anderen Gruppen geschätzt. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen. ....	67
Tabelle 27:	Kumulative Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern für die Jahre 2005-2009 (modifiziert nach Marquardt, K. (2011)). Der kursiv gesetzte Wert von 1,78 Mio. Fällen von für	

die Gruppe I / II ist aus der Gesamtzahl der Fälle (360.000 Fälle pro Jahr) und den Werten für die anderen Gruppen geschätzt; die kursiv gesetzten Werte in der Zeile „ $\geq$  CIN2“ wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen..... 68

- Tabelle 28: Kumulative Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein für die Jahre 2010 (schwarz), 2011 (rot) und 2012 (blau) (Biesterfeld, S.K., 2010, 2011, 2012). Alle Zahlen lagen als Rohdaten angegeben vor, so dass alle prozentualen Angaben selbst errechnet wurden und entsprechend kursiv gesetzt wurden. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich, von Rundungsfehlern abgesehen, jeweils auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen..... 69
- Tabelle 29: Kumulative Jahresstatistik des Institutes für Klinische Pathologie des Landesklinikums Weinviertel Mistelbach (Österreich) (Ärztliche Leiterin: Dr. C. Freibauer) für das Jahr 2009 (Freibauer, C. und Lachhofer, T., 2012). Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen. Weitere 130 Fälle, die als „Pap 0“ = technisch nicht auswertbar bewertet wurden, sind nicht berücksichtigt..... 71
- Tabelle 30: Jahresstatistik des Zytologischen Einsendelabors Wasserburg (Ärztlicher Leiter: Frauenarzt J. Zimmermann) für das Jahr 2008 (Zimmermann, J., 2009), bezogen auf 171.477 Präparate von 149.216 Patientinnen. Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen; eine Ausnahme stellt die Spalte „IID“ dar, bei der ein Fall (= 1.2%) nicht berücksichtigt werden konnte, er repräsentierte eine nicht gradierte Dysplasie der Vulva. In die Zeile „keine Läsion“ sind bei der Gruppe III im Sinne von nicht-tumorverdächtigen Befunden auch die entzündlichen Fälle und die Fälle mit den Enddiagnosen „Corpuspolyp“ und „adenomatöse Hyperplasie“ des Endometriums integriert..... 72
- Tabelle 31: Kumulative Statistik eigener 606 Paarvergleiche von Befunden zytologischer Präparate der Gruppen IID, IV und V aus der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKD und innerhalb von 90 Tagen erstellter histologischer Abklärungen am Institut für Pathologie des UKD in den Jahren 2008 - 2012. Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen

„keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen. .... 74

- Tabelle 32: Korrelation von zytologischer Primär- und Reviewdiagnose bei gynäkologischen Abstrichpräparaten (Monolayer-Technik, modifiziert nach Stoler und Schiffman (2001),  $n = 4.948$ . Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen:  $3.060/4.948 = 62.0\%$ ..... 76
- Tabelle 33: Korrelation von histologischen Reviews von CIN-Läsionen; Daten der italienischen NTCC-Studie, modifiziert nach dalla Palma, P. et al. (2009). Erfasst sind von jeweils zwei Reviewern verblindet nachbeurteilte CIN-Diagnosen,  $n = 1.003$ . Dargestellt sind hier 989 Fälle; weggelassen wurden die 14 Fälle, in denen mindestens einer der Reviewer die Diagnosen „unzureichend“, „glanduläre Neoplasie“ oder „CIN ohne Gradangabe“ gestellt hat. Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen:  $546/989 = 55.2\%$ ..... 80
- Tabelle 34: Korrelation von histologischer Primär- und Reviewdiagnose von 2237 Biopsien und 535 LEEP-Konisationsen, modifiziert nach Stoler und Schiffman (2001). Die Zahlen der additiv dargestellten Spalten (z.B.  $622 + 49$ ) bezeichnen die Biopsie- und LEEP-Fälle an der Gesamtfallzahl der Gruppe (z.B. 671). Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen:  $1.762/2.772 = 63.6\%$ . Konkordanz für Biopsien:  $1.388/2.237 = 62.0\%$ , Konkordanz für LEEP-Konisationsen:  $374/535 = 69.9\%$ ..... 81

### III. Abbildungen

Abb. 1:	Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland zwischen 1980 und 2005 (mit freundlicher Genehmigung des RKI: RKI, 2008, S. 60, Grafik 3.11.3); Angabe auf der Ordinate: je 100.000 Einwohnerinnen (Europastandard); Abszisse: Jahresangaben von 1980-2005 .....	1
Abb. 2:	Die Zusammensetzung der Histologie.....	19
Abb. 3:	Altersverteilung der Patientinnen; Abszisse: Altersangabe; Ordinate: Anzahl der Frauen.....	20
Abb. 4:	Die Anzahl von geeigneten Paaren bei den Probeexzisionen und zytologischen Untersuchungen; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare.....	24
Abb. 5:	Die Anzahl der geeigneten Paare der Konisationen und zytologischer Befunde; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare .....	24
Abb. 6:	Die Anzahl geeigneter Paare histologischer Endergebnisse und zytologischer Befunde; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare.....	25
Abb. 7:	Zusammensetzung der Indizes von Probeexzisionen und zytologischen Befunden; Abszisse: Probeentnahmen (PE1-PE4); Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde .....	26
Abb. 8:	Zusammensetzung der Indizes von Konisationen und zytologischen Befunden; Abszisse: Konus1=erste Konisation; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde .....	26
Abb. 9:	Zusammensetzung der Indizes von histologischen Endergebnissen und zytologischen Befunden; Abszisse: Art der Histologie; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde .....	27
Abb. 10:	Häufigkeitsverteilung der histologischen Endergebnisse und der Zytologie; Abszisse: graduelle Einteilung des histologischen Endergebnisses von 0-5 (Vgl. Tabelle 4); Ordinate: Anzahl der Paare mit dem entsprechenden zytologischen Befund .....	35
Abb. 11:	Häufigkeitsverteilungen der Konisation und der Zytologie; Abszisse: Angabe der Konisationen in gradueller Einteilung von 0-5; Ordinate: Anzahl der zytologischen Paare.....	42
Abb. 12:	Häufigkeitsverteilungen der zytologischen Befunde im Vergleich zu den Biopsien in Form von Probeexzisionen; Abszisse :graduelle Einteilung der Probeexzisionen; Ordinate: Anzahl der Paare.....	44
Abb. 13:	Relative Häufigkeitsverteilung der Befunde der auswärtigen und der am Schwerpunkt Cytopathologie des UKD beurteilten Zytologien; Abszisse: auswärtige Zytologie; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde; Farbangaben: Cytopathologie am UKD.....	47

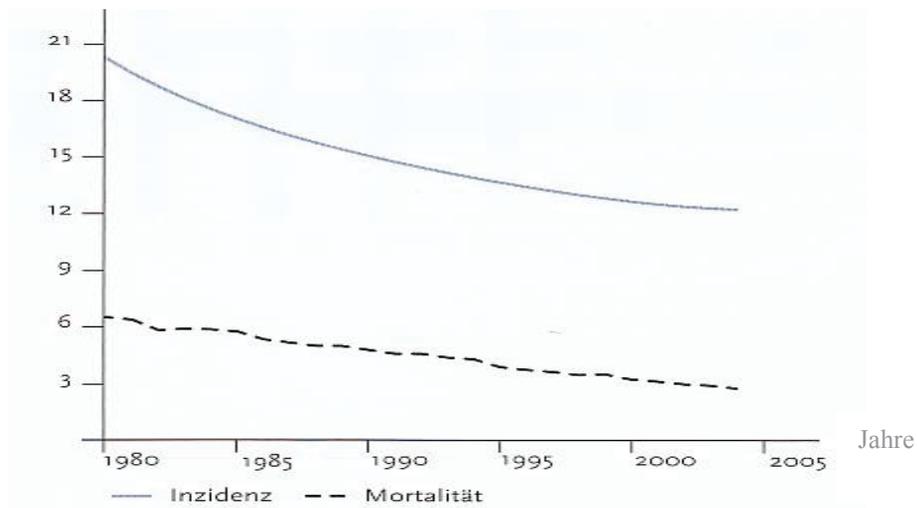
---

Abb. 14:	Korrelation der histologischen Endergebnisse mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie.....	49
Abb. 15:	Korrelation der ersten Biopsien mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie .....	51
Abb. 16:	Korrelation der ersten Konisationen mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie .....	53
Abb. 17:	Häufigkeitsverteilungen des CIN-Verdacht und der klinischen Zytologie; Abszisse: CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbliche Balken: zytologischer Befund (MN/Pap).....	54
Abb. 18:	Häufigkeitsverteilung des histologischen Endergebnisses und des auswärtigen CIN-Verdacht; Abszisse: auswärtiger CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbige Balken: histologische Endergebnisse (CIN).....	55
Abb. 19:	Häufigkeitsverteilung des CIN-Verdacht und der auswärtigen Zytologie; Abszisse: auswärtiger CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbige Balken: auswärtige Zytologie (MN/Pap).....	56
Abb. 20:	Zusammenfassung der für uns wichtigsten Ergebnisse nach Korrelation; alle Angaben in %; V.=Verdacht; k=klinischer Befund; a=auswärtiger Befund .....	57
Abb. 21:	Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 47; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben) .....	58
Abb. 22:	Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 85; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben) .....	59
Abb. 23:	Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 123; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben) .....	61
Abb. 24:	Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 269; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben). Die PE bezieht nicht auf den Gebärmutterhals, sondern auf den Analkanal.....	62
Abb. 25:	Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 484; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben) .....	63

## 1. Einleitung

In Deutschland sowie auch in anderen Industrienationen nimmt die Häufigkeit der Erkrankung an Krebs mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung zu. Trotz Fortschritten in der Medizin ist die Mortalität in den letzten 30 Jahren weiterhin angestiegen. Mittlerweile ist jeder vierte Todesfall auf Krebs zurückzuführen, während es im Jahre 1980 nur jeder fünfte war (Kraywinkel, K. et al., 2012, S. 2). Gebärmutterhalskrebs wiederum stellt in Deutschland nach dem Korpus- und dem Ovarialkarzinom die dritthäufigste maligne Erkrankung der Genitalorgane der Frau dar. Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin konnte allerdings in den letzten Jahren ein erheblicher Rückgang der Erkrankungen an Gebärmutterhalskrebs festgestellt werden. Anhand folgender Abbildung (Abb. 1) kann man erkennen, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms bis Mitte der 1980er Jahre erheblich abnahm. Obwohl stets ein weiterer Rückgang ersichtlich ist, erfolgte dieser seit den 1990er Jahren weniger stark als vorher. Der Rückgang der Mortalitätsraten setzte sich jedoch weiterhin fort.

je 100.000 (Europastandard)



**Abb. 1:** *Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland zwischen 1980 und 2005 (mit freundlicher Genehmigung des RKI: RKI, 2008, S. 60, Grafik 3.11.3); Angabe auf der Ordinate: je 100.000 Einwohnerinnen (Europastandard); Abszisse: Jahresangaben von 1980-2005*

Nach aktuellen Angaben des RKI (2012) liegt die standardisierte Neuerkrankungsrate für das Jahr 2008 nur noch bei 9,5 und die Sterberate bei 2,6 Fällen je 100.000 Einwohnerinnen (nach dem Europastandard), so dass man sich hier den weiteren Verlauf der Kurve vorstellen kann.

Seit 1980 hat sich somit sowohl die Mortalitätsrate als auch die Inzidenz der Zervixkarzinome mehr als halbiert. Trotz des enormen Rückgangs wurden aber immer noch ca. 4.900 Neuerkrankungen und 1.600 Sterbefälle für das Jahr 2008 in Deutschland registriert. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate entspricht einem Anteil von ca. 2,7% an allen Krebsneuerkrankungen, womit dessen Inzidenz an elfter Stelle der Krebs-Neuerkrankungen bei Frauen liegt (GEKID, 2012, S. 2+16; RKI, 2012, S. 68). Heute stirbt eine von 340 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, während es vor 30 Jahren noch mehr als doppelt so viele waren.

Am häufigsten erkranken heute Frauen im Alter von 40-49 Jahren, 1980 hingegen wiesen weitaus ältere Frauen die höchsten Erkrankungsraten auf. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 52 Jahre und liegt damit 17 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für alle Krebserkrankungen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 68%, wobei mindestens jedes zweite invasive Karzinom im frühen Tumorstadium (T1) diagnostiziert wird.

Dem Zervixkarzinom liegt in etwa in drei Viertel der Fälle eine maligne Veränderung des ektozervikalen Plattenepithels des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) zugrunde. Wesentlich seltener werden Adenokarzinome diagnostiziert (in ca. 20% der Fälle), die von dem endozervikalen Drüsengewebe des Gebärmutterhalses abstammen und in einem höher gelegenen Bereich zwischen Zervix und Uterus lokalisiert sind. Beiden Formen des Malignoms liegt in annähernd allen Fällen eine vorherige Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) zugrunde. In bis zu 80% heilen solche Infektionen innerhalb von 12 Monaten folgenlos aus (Evander, M. et al., 1995; IDA, 2001, S. 5), doch persistierende Formen, welche insbesondere durch die *High-Risk*-Typen 16 und 18 ausgelöst werden, können durch Progression zu Krebsvorstufen führen und sich schließlich zu einem invasiven Zervixkarzinom entwickeln. Weitere Risikofaktoren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, stellen außerdem Rauchen, genitale Infektionen mit Herpes-simplex-Viren oder Chlamydien, ein geschwächtes Immunsystem, viele Geburten, sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva der älteren Generation dar (RKI, 2012, S. 68; Nauth, H.F., 2014, S. 174).

Seit März 2007 empfiehlt die deutsche Ständige Impfkommission (Kraywinkel, K. et al., 2012, S. 6; STIKO, 2012), Mädchen im Alter von 12-17 Jahren gegen die Hochrisikotypen 16 und 18, welche für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich gemacht werden, impfen zu lassen. Die Impfung sollte langfristig zu einem weiteren Rückgang an Neuerkrankungen und damit auch zu rückläufigen Sterbefällen führen.

---

## 1.1. Die zytologische Vorsorgeuntersuchung und die Standardisierung ihrer Befunde mit Hilfe der Münchner Nomenklatur II

In Deutschland können Frauen ab dem 20. Lebensjahr eine jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung wahrnehmen. Zu dieser gehören auf dem Sektor der Gynäkologie (neben einer fachbezogenen Anamnese) die Inspektion des äußeren Genitale, die Palpation des inneren Genitale, sowie die Entnahme eines Zellabstriches vom Gebärmutterhals (sog. „Pap-Abstrich“) als Früherkennungsuntersuchung auf das Vorliegen eines Zervixkarzinoms oder seiner Vorstufen, ab dem 30. Lebensjahr ergänzt um die Inspektion und Palpation von Mamma und Axilla beidseits. Außerdem sind die Colonpalpation ab dem 45. Lebensjahr und der Häm-Occult-Test bzw. die Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr mit in die Krebsvorsorge aufgenommen. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren haben zusätzlich die Möglichkeit, alle zwei Jahre zur Mammographie zu gehen (DKFZ; 2014).

Einen der wichtigsten Bestandteile der Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung stellt die Zytologie dar. Im Jahre 1971 wurde der sogenannte Pap-Abstrich in Deutschland flächendeckend in der Krebsvorsorge eingeführt, welcher auf eine in den 50er Jahren entwickelten Färbemethode des griechischen Anatomen und Pathologen George Nicolas Papanicolaou zurückzuführen ist (Ridder, R. et al., 2003, S. 323). Hierbei wird ein Zellabstrich mit Hilfe eines adäquaten Abnahmegegerätes, wie z. B. eines Spatels, einer *Cyto-Brush* oder einer anderen Bürstenart vom Zervixkanal und von der Portio entnommen. Die Entnahme mittels Watteträger ist heute obsolet. Um mögliche Fehler bei der Zellentnahme weitestgehend zu reduzieren, sollte in der Dysplasiesprechstunde die Inspektion und ggf. Reinigung der Portio mit physiologischer Kochsalzlösung zum Entfernen von Schleim und Detritus am besten unter kolposkopischer Sicht erfolgen. (SGGG, 2004, S. 9) Allerdings stellt die Kolposkopie u.a. aus Kostengründen keinen Teil der Vorsorgeuntersuchung in Deutschland dar und ist als Screening außerdem auch nicht geeignet, da oft „Fehlalarme“ vorkommen und gesunde Patientinnen so möglicherweise als erkrankt verdächtigt würden. Die Kolposkopie kommt daher häufig erst in der Dysplasiesprechstunde zum Einsatz. Das Vorgehen sowie auch die Anzahl der entnommenen zytologischen Abstriche richten sich vor allem nach der jeweiligen klinischen Situation, aber auch nach der individuell präferierten bzw. als wichtig erachteten Handhabung des Gynäkologen. Essentiell ist, die sogenannte Transformationszone, also den Übergangsbereich zwischen dem Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix, zu treffen, da sich dort typischerweise das Zervixkarzinom entwickelt. Diese Umwandlungszone ist individuell unterschiedlich lokalisiert, da sie den hormonellen Gegebenheiten der Patientin unterliegt. Sie befindet sich bei jungen Frauen eher im Ektozervixbereich, während sie mit

zunehmendem Alter weiter endozervikal zu liegen kommt und daher schlechter zugänglich ist (Mühlhauser, I. und Filz, M., 2008, S. 31). Das entnommene Zellmaterial wird auf einem beschrifteten Objektträger ausgerollt und direkt mit Alkohol fixiert. Nach einer Wartezeit von mindestens 30 Minuten kann der Zellabstrich nach der Papanicolaou-Methode gefärbt und dann lichtmikroskopisch durch geschultes Fachpersonal ausgewertet werden. Pro Abstrich befinden sich ca. 1 Mio. Zellen, doch je nach Größe einer Läsion nur wenige hundert auffällige Zellen (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 450). Die Abstriche werden mit Hilfe eines 10er Objektivs mikroskopisch gescreent. Alle erkennbaren Auffälligkeiten werden in stärkerer Vergrößerung differenziert. Durch die Färbung werden Veränderungen in der Zellmorphologie sichtbar. Bei dysplastischen Zellen und Tumorzellen finden sich charakteristische Veränderungen der Kern- bzw. der Chromatinstruktur, außerdem ist die Kern-Plasma-Relation üblicherweise zugunsten des Kerns verschoben. Nukleolusbildung, Hyperchromasie, sowie Polymorphie in Form und Größe stellen weitere Malignitätskriterien dar (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 450; Nauth, H.F., 2014, S. 186ff.).

Die Einteilung des zytologischen Befundes in Papanicolaou-Testgruppen erfolgte in Deutschland zur Zeit der Datenauswertung und Verfassung der Dissertation noch nach der Münchner Nomenklatur II (1997), während im angloamerikanischen Raum die Bethesda-Klassifizierung (2001) favorisiert wird. Seit dem 1.7.2014 gilt nun in Deutschland eine neue Nomenklatur, nämlich die Münchner Nomenklatur III (Griesser, H. et al., 2013, S. 1041-1048). Da erst nach Auswertung der Daten, sowie Verfassung der Dissertation eine Umstellung erfolgte, werden wir uns in der hier vorliegenden Arbeit auf sämtliche zytologische Befunde der Münchner Nomenklatur II beziehen und die neue Nomenklatur außer Betracht lassen.

In der folgenden Tabelle 1 werden die zytologischen Klassifizierungen einander gegenübergestellt:

<b>Münchner Nomenklatur II (MN) / Pap</b>	<b>MN/ zytologischer Befund</b>	<b>Weitere Empfehlung</b>	<b>Bethesda-Klassifikation (SIL=<i>Squamous intraepithelial lesion</i>)</b>
<b>I</b>	normales Zellbild	Routine-Kontrolle	
<b>II</b>	einzelne atypische, aber keine dysplastischen Zellen; ggf. entzündliche Veränderungen	Kontrolle in 1 Jahr	
<b>II w/k</b> (kein offizieller Bestandteil der MN, jedoch trotzdem häufig verwendet; Abstrich)	wiederholungs- bzw. kontrollbedürftiger Befund; nicht aussagekräftig genug, um als normal eingestuft zu werden	erneuter Abstrich	

Münchener Nomenklatur II (MN) / Pap	MN/ zytologischer Befund	Weitere Empfehlung	Bethesda-Klassifikation (SIL= <i>Squamous intraepithelial lesion</i> )
wiederholen=w, Abstrich kontrollieren=k) <b>III</b>	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen, ein Karzinom ist nicht sicher auszuschließen	kurzfristige zytologische Kontrolle und je nach klinischem Befund ggf. histologische Abklärung	atypische Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung (ASC-US= <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> ), (ASC-H= <i>atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion</i> ), atypische Drüsenzellen (AGC= <i>atypical glandular cells</i> ; unterteilt in: - AGC-NOS= <i>not otherwise specified</i> - AGS-FN= <i>favor neoplasia</i> )
<b>IIID</b>	leichte bzw. mäßige Dysplasie	erneuter Abstrich und Kolposkopie in 3 Monaten, bei mehrfach folgenden auffälligen Befunden: histologische Klärung	geringgradige intraepitheliale Läsion (LSIL= <i>low squamous intraepithelial lesion</i> )  hochgradige intraepitheliale Läsion (HSIL= <i>high squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>IVa</b>	schwere Dysplasie oder Ca in Situ	erneuter Abstrich, Kolposkopie und histologische Klärung	hochgradige intraepitheliale Läsion (HSIL= <i>high squamous intraepithelial lesion</i> ), Ca in Situ
<b>IVb</b>	schwere Dysplasie oder Ca in Situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen, Invasionsverdacht	erneuter Abstrich, Kolposkopie, sowie histologische Klärung	
<b>V</b>	manifeste maligne Tumorzellen eines invasiven Karzinoms	histologische Sicherung	Plattenepithelkarzinom / Adenokarzinom

**Tabelle 1:** Die unterschiedlichen zytologischen Klassifizierungen; modifiziert nach der IDA-Leitlinie, "HPV-Infektion/präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie" der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) u.a. (AWMF, 1999, S. 11, Stand: 1/2008; IDA, 2001, S. 13 ff., Stand: 6/2008)

---

Die Bethesda-Klassifizierung von präkanzerösen Veränderungen erfolgt dabei im Vergleich zur Münchener Nomenklatur II (MN) nur in 2 Gruppen. Hierbei wird die LSIL („*low grade squamous intraepithelial lesion*“) einer leichten Dysplasie der Gruppe IIID zugeordnet, während die HSIL („*high grade squamous intraepithelial lesion*“) sowohl einer mittleren, als auch schweren Dysplasie, also somit der Gruppe IIID und der Gruppe IVa zugeordnet wird.

Die Gruppe III stellt, aufgrund ihrer unklaren Zuordnung, weder zu der Gruppe II noch zu der Gruppe IIID, eine Kategorie mit „Sammeltopfcharakter“ dar. Es werden alle unklaren Befunde darunter gefasst, bei denen ein invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen ist. Außerdem werden schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, sowie auffällige Drüsenzellen darunter gefasst. Im Bethesda-System gibt es noch weitere Befunde, die unter der Gruppe III der MN zugeordnet werden (ASC-US, ASC-H, AGC-NOS, AGC-FN, *Inflammation, Miscellaneous, Presence of endometrial cells in a postmenopausal woman*), während diese teilweise in der MN den Gruppen II, IIw oder IIk zugeordnet werden würden. Wobei diese keinen offiziellen Bestand der MN darstellen, jedoch trotzdem häufig verwandt werden, da man hier die Kontrollbedürftigkeit ausdrücken möchte. Im Hinblick auf das weitere klinische Vorgehen sollte die Gruppe III, trotz ihrer Daseinsberechtigung als Sammeltopfgruppe, nur bei Notwendigkeit vergeben werden. Manche Fälle können allerdings, anhand der heute bekannten Kriterien, nicht in die übrigen Gruppen der MN einsortiert werden. An dieser Stelle soll auf die Dissertation von Schumann hingewiesen werden, in der dieses Thema ausführlich diskutiert worden ist (Schumann, G., 2014).

Sie hat eine Follow-Up Studie durchgeführt und dafür ein Patientenkollektiv mit einem diagnostizierten Pap III-Befund des Zytopathologischen Instituts des Universitätsklinikums Düsseldorf (2004-2009) verfolgt. Bei 46,5% der Patientinnen erfolgte eine histologische Klärung, wobei hier 60% obligate Präkanzerosen oder sogar invasive Karzinome aufwiesen. Von daher sollte diese Untergruppe der Klassifikation dem Kliniker die Ernsthaftigkeit der Situation signalisieren, so dass die betroffene Person für eine kurzfristige Kontrolle vorgemerkt wird und ggf. eine histologische Klärung erfolgt. In der hier vorliegenden Arbeit werden wir allerdings, aufgrund des sehr geringen Vorkommens dieser Gruppe auf eine Einbeziehung der im Institut ermittelten Fälle mit einer Gruppe III in unseren Auswertungen verzichten. Laut der Jahresstatistiken der Jahre 2010 und 2011 für die Qualitätssicherung der Zervix-Zytologie entsprachen lediglich 0,7% bzw. 0,8% der gesamten zytologischen Befunde der Cervix Uteri und der histologischen Abklärungsdiagnostik einem Pap III-Befund (Biesterfeld, S.K., 2010, 2011).

Der Zytologe macht neben der Einteilung nach der MN auch noch Angaben über die Qualität des Abstrichs, also ob das Material quantitativ ausreichend und repräsentativ ist, ob es gut fixiert wurde, Hinweise auf Blutungen oder andere Beobachtungen festzustellen sind. Des Weiteren sollte der Proliferationsgrad nach Schmitt in 4 Stufen angegeben werden (Schmitt, A., 1953, S. 593), wobei hier die Einteilung folgendermaßen vorzunehmen ist: Stufe 1: nur parabasale Zellen, Stufe 2: Parabasal- und Intermediärzellen, Stufe 3: Intermediär- und Superfizialzellen, Stufe 4: nur Superfizialzellen. Je nachdem wie viele Zellen in welcher Epithelschicht angetroffen werden, sowie Form, Größe und färberisches Verhalten (Superfizialzellen sind z.B. eosinophil, die Zellen tieferer Schichten basophil), ergeben sich subjektiv Interpretationsansätze für den Proliferationsgrad. Unabhängig von diesem sind zudem noch Angaben über das Vorhandensein von Mikroorganismen, also Bakterien (Döderleinflora, Kokkenflora, Mischflora, Chlamydien etc.), Pilzen und Protozoen sowie zu virusbedingten Zellveränderungen zu machen. Chlamydien werden vermutet, wenn sogenannte Einschlusskörperchen, also kleine Vakuolen mit einem dunklen Kern, in Epithelien auftreten. Sicherheit gibt hierbei der Nachweis von spezifischen Antikörpern. Ein weiteres Bakterium von besonderer Bedeutung stellt das an sich apathogene Stäbchen *Gardanella vaginalis* dar, da es die Döderlein-Stäbchen verdrängt und somit den ungehinderten Durchgang für *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und andere Bakterien ermöglicht. Ein Nachweis von Viren kann nur mit Hilfe molekularbiologischer Methoden erfolgen, da sie lichtmikroskopisch nicht erkennbar sind. Hierzu können beispielsweise PCR (*polymerase chain reaction*)-Techniken oder Hybridisierungstests angewendet werden. Allerdings bietet auch das Abstrichbild einen Hinweis auf einen Virenbefall, wenn sich in ihm charakteristische Virus-assoziierte Zellveränderungen nachweisen lassen. Bei dem Vorliegen einer Infektion mit dem Herpes-Simplex-Virus treten zum Beispiel mehrkernige Riesenzellen und Milchglaskerne auf, während man bei dem humanen Papilloma-Virus Koilozyten, d.h. dyskeratotische Epithelzellen mit einem großen, hellen perinukleären Hof, beobachten kann. Bei Pilzen sollte vor allem auf einen Befall mit *Candida albicans* geachtet werden. Protozoen wie *Trichomonas vaginalis* sind bis zu 30 µm groß und relativ weit verbreitet. Dennoch werden sie im Papanicolaou-Präparat häufig übersehen. Hier macht es Sinn, einen frischen Abstrich zu nehmen und diesen ggf. mit Hilfe der Phasenkontrastoptik zu mikroskopieren, so dass die Bewegungen einer undulierenden Membran erkennbar sind (Heinzeller, T. und Büsing, C.M., 2001, S. 229-231).

---

## **1.2. Weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik**

### ***1.2.1. Die Kolposkopie – eine sinnvolle Ergänzung***

Bei auffälliger Zytologie ist es sinnvoll, eine kolposkopische Untersuchung in Kombination mit dem zytologischen Abstrich durchzuführen. Die gezielte Gewebeentnahme sollte immer unter kolposkopischer Sicht erfolgen. Die Kolposkopie wurde in den 1920er Jahren von Hinselmann entwickelt und ist heute noch eine hilfreiche diagnostische Methode. Bei ihr ist eine bis zu 40-fache Vergrößerung durch ein binokulares Distanzmikroskop möglich.

Nachdem die native Betrachtung, also die Beurteilung von vorliegenden Leukoplakien, Ulzera, Blutgefäßen (mit Hilfe eines Grünfilters) erfolgt ist, werden danach auffällige Bereiche mit 3-5%iger Essigsäure betupft. Veränderte Epithelien stellen sich nun weißlich dar, wobei hier besonders auf Punktierungen, Niveaudifferenzen und mosaikartige Felderungen geachtet werden sollte (Schmidt-Matthiesen, H. und Bastert, G., 1995, S. 1-10; Nauth, H.F., 2014, S. 178f.). In Einzelfällen, z. B. beim Vorliegen einer vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VAIN) oder während einer Operation kann außerdem noch mit Hilfe der Schiller-Jodlösung eine Jodprobe durchgeführt werden. Gesunde Epithelien färben sich durch den Glykogengehalt bräunlich, wohingegen suspektes Epithel durch den Glykogenbildungsverlust nicht angefärbt wird, so dass hier eine makroskopische Eingrenzung des betroffenen Gewebes möglich wird (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 454).

Laut aktuellem Standpunkt (IDA, 2001, S. 16, Stand: 6/2008) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gilt die Differentialkolposkopie in Kombination mit der Biopsie als das „Goldstandardverfahren“ zur minimal-invasiven histologischen Abklärung bei Auffälligkeiten in der Vorsorgeuntersuchung, sowie zur Therapieplanung bei histologisch gesicherten Läsionen. Eine Konisation ist ohne vorherige Probeentnahme unter Kolposkopie obsolet. Zudem dürfen laut aktueller Empfehlungen der AGCPC (Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V.) etwaige Operationen (LEEP) lediglich unter kolposkopischer Sicht erfolgen (AG Zervixpathologie und Kolposkopie, S.d.D., Stand: 2009, S. 16+18).

### **1.2.2. Histologische Klassifizierungen präkanzeröser und invasiver Veränderungen**

Die letztendlich definitive Diagnose eines Zervixkarzinoms kann nur durch die histologische Untersuchung von Gewebestücken gestellt werden. Diese werden entweder durch eine kolposkopisch gezielte Probenentnahme, eine Konisation nach wiederholt auffälligem gynäkologischen Abstrich oder eine Kürettage bei Verdacht auf eine im Gebärmutterhalskanal befindliche Veränderung gewonnen. Bei auf diese Weise nachgewiesenem Karzinom sind zur Stadienbestimmung bildgebende diagnostische Maßnahmen notwendig. Nach vorausgegangener vaginaler und bimanueller Untersuchung kommen vor allem die transvaginale Sonographie, der Röntgen-Thorax, die Zystoskopie sowie die Rektoskopie, zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Tumoreinbruchs in die Harnblase oder den Enddarm, in Betracht. Bei fortgeschrittenen Tumoren, ab einem Stadium FIGO IB2 (s. nachfolgende Tabelle 3) ist die Beurteilung der Tumorgöße, der Beziehung zu den Nachbarorganen und der Infiltrationstiefe mittels einer Kernspintomographie (MRT) sinnvoll. Zur Sicherung der Diagnose sind im Zweifelsfall multiple Biopsien notwendig (AWMF, 1999, S. 5, Stand: 1/2008).

Eine histologische Subtypisierung von Dysplasien der Zervix uteri erfolgt zum einen nach der deskriptiven Vorgabe der WHO in eine leichte, mittlere oder schwere Dysplasie. Des Weiteren erfolgt eine Klassifizierung der Veränderungen nach Richart in sogenannte „zervikale intraepitheliale Neoplasien“ (CIN = *cervical intraepithelial neoplasia*). Hierbei werden zuerst Veränderungen der Zellen und dann des Zervixepithels als CIN1 bis CIN3 zugeordnet, wobei diese der WHO-Einteilung weitestgehend entsprechen. Zudem ist eine Zuordnung nach der Bethesda-Nomenklatur möglich, wobei eine LSIL einer leichten Dysplasie bzw. einer CIN 1 zugeordnet wird und eine HSIL sowohl einer mittleren als auch einer schweren Dysplasie, also einer CIN 2 und einer CIN 3 entspricht (IDA, 2001, S. 13 f. ; Kaufmann, M. et al., 2013, S. 453).

Die dysplastischen Zellveränderungen der CIN1 und CIN2 sind in bis zu 50-70% bei CIN1 bzw. 30-50% bei CIN2 spontan rückbildungsfähig und sollten vorerst alle 6 Monate kontrolliert werden (AWMF, 1999, S. 5-6, 11, Stand: 01/2008; Jonas, F.C., 2011). In einer brasilianischen Studie gab es beispielsweise eine komplette Regression innerhalb eines Jahres bei 44% der Frauen mit histologisch gesicherten CIN2-Läsionen, während nahezu weitere 21% sich zu einer CIN1 zurück entwickelten (Mittal, S. et al., 2014, S. 230). Bei einer Persistenz von 12 Monaten einer CIN2 und von 24 Monaten einer CIN1 sollte eine Therapie durchgeführt werden. Die CIN3 stellt hingegen eine obligate Präkanzerose dar und ist nur in ca. 10% der Fälle

regressionsfähig und daher therapiebedürftig. Dabei werden unter der CIN3 wegen ihres gleichen biologischen Verhaltens die schwere Dysplasie sowie das Ca in Situ (CIS) zusammengefasst (AWMF, 1999, S. 5-6+11, Stand: 01/2008; Jonas, F.C., 2011).

Plattenepithelkarzinome der Vulva und der Vagina durchlaufen ähnlich dem Zervixkarzinom häufig Vorstufen mit dysplastischen bzw. neoplastischen Epithelveränderungen, die entsprechend der CIN im Bereich der Vagina als VAIN (vaginale intraepitheliale Neoplasie) und im Bereich der Vulva als VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasie) eingeteilt werden.

Eine Gegenüberstellung der MN zur Bethesda-Klassifizierung wurde bereits weiter oben (s. Tabelle 1) dargestellt, doch nun soll anhand folgender Tabelle 2 noch einmal die Zuordnung des zytologischen zum histologischen System gezeigt werden.

**Histologie:**                      **Zytologie:**

WHO-Nomenklatur/ zervikale intraepitheliale Neoplasie=CIN	Bethesda-Klassifikation (SIL= <i>Squamous intraepithelial lesion</i> )	MN / Pap	diagnostische und therapeutische Empfehlung
normales Plattenepithel	Normal	I	Spekulumeinstellung und jährliche gynäkologische Vorsorge mit zytologischem Abstrich
ggf. entzündliche Veränderungen	Normal	II	Spekulumeinstellung und jährliche gynäkologische Vorsorge mit zytologischem Abstrich
ggf. entzündliche Veränderungen		II w/k	erneuter Abstrich, ggf. Veränderung nach antimikrobieller Entzündungsbehandlung
nicht neoplastische Veränderungen, die mit einer HPV-Infektion assoziiert sind	atypische Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung (ASC- US= <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> ), (ASC- H= <i>atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion</i> ), atypische Drüsenzellen (AGC= <i>atypical glandular cells</i> ; unterteilt in: - <i>AGC-NOS=not otherwise specified</i> - <i>AGS-FN=favor neoplasia</i> )	III	kurzfristige zytologische Kontrolle und je nach klinischem Befund ggf. histologische Abklärung

WHO-Nomenklatur/ zervikale intraepitheliale Neoplasie=CIN	Bethesda-Klassifikation (SIL= <i>Squamous intraepithelial lesion</i> )	MN / Pap	diagnostische und therapeutische Empfehlung
geringgradige Dysplasie – CIN1	geringgradige intraepitheliale Läsion ( <i>LSIL=low squamous intraepithelial lesion</i> )	IIID	kurzfristige zytologische und kolposkopische Kontrolle (3-6 Monate), bei Persistenz über 1 Jahr (CIN1) bzw. 2 Jahre(CIN2)
mäßiggradige Dysplasie – CIN2	hochgradige intraepitheliale Läsion ( <i>HSIL=high squamous intraepithelial lesion</i> )		histologische Abklärung mit Hilfe einer Biopsie oder ggf. Konisation (Schlinge oder Laser)
hochgradige Dysplasie bzw. Ca in Situ – CIN3	hochgradige intraepitheliale Läsion ( <i>HSIL=high squamous intraepithelial lesion</i> ), Ca in Situ	IVa	erneuter Abstrich, Kolposkopie und histologische Klärung, sowie Entfernung im Gesunden, Konisation (Schlinge, Laser, Messer)
		(IVb)	erneuter Abstrich, Kolposkopie, sowie histologische Klärung, Entfernung im Gesunden
invasives Karzinom	<i>Squamous cell carcinoma</i>	V	histologische Sicherung, vollständige Entfernung im Gesunden; wenn nicht durch Biopsie oder Konisation realisierbar, dann Bestrahlung und Karzinomoperation, ggf. Hysterektomie

**Tabelle 2:** *Gegenüberstellung der histologischen und zytologischen Einteilungen; modifiziert nach der IDA-Leitlinie „HPV-Infektion/ präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) u.a. (IDA, 2001, S. 13f.; Kaufmann, M. et al., 2013, S. 453)*

Die präoperative Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der klinisch diagnostischen FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*)-Klassifikation, die der TNM-Klassifikation, welche auf histopathologisch gesicherten Daten basiert, folgendermaßen entspricht (s. Tabelle 3). Hierbei kommt es vor allem auf die klinische Erfahrung des Gynäkologen an (AWMF, 1999, S. 4, Stand: 01/2008).

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TMN-Klassifikation, wobei diese die histologische Untersuchung des Pathologen einschließt und dann in der Stadienbezeichnung durch ein vorangestelltes kleines p gekennzeichnet wird. Hier sollten das Tumorstadium, die Tumorgöße, Lymphknotenmetastasen, Invasionstiefe, Grading, der histologische Tumortyp und Gefäß- und Lympheinbrüche in dem Befundbericht angegeben werden.

TNM	FIGO	Kriterien	Therapie
<b>TX</b>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Spekulumeinstellung, ggf. erneute Probeentnahme, jährliche gynäkologische Vorsorge mit zytologischem Abstrich
<b>T0</b>		Kein Anhalt für Primärtumor	Spekulumeinstellung und jährliche gynäkologische Vorsorge mit zytologischem Abstrich
<b>Tis</b>	0	Ca in Situ	Kolposkopie und histologische Klärung durch Probeentnahmen und Konisation, sowie Entfernung im Gesunden
<b>T1</b>	I	Zervixkarzinom auf den Cervix Uteri begrenzt (die Ausdehnung sollte dabei unbeachtet bleiben)	Konisation (fertilitätserhaltend), vaginale oder abdominale Hysterektomie
T1a	IA	Invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert	Konisation (fertilitätserhaltend), vaginale oder abdominale Hysterektomie
<i>T1a1</i>	IA1	Tumor mit Stromainvasion von $\leq 3$ mm und $\leq 7$ mm in größter horizontaler Ausdehnung	Konisation (fertilitätserhaltend), vaginale oder abdominale Hysterektomie
<i>T1a2</i>	IA2	Tumor mit Stromainvasion von $> 3$ mm und $< 5$ mm und $> 5$ mm und $< 7$ mm in größter horizontaler Ausdehnung	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine Lymphonodektomie
T1b	IB	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopisch $> T1a2/IA2$	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine Lymphonodektomie
<i>T1b1</i>	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion $\leq 4$ mm in größter Ausdehnung	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine Lymphonodektomie
<i>T1b2</i>	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion $> 4$ mm in größter Ausdehnung	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, initiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie
<b>T2</b>	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zum Beckenrand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie
T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametrierst, Infiltration der oberen 2/3 der Vagina	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie
T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametrierst, aber keine Ausbreitung bis zur Beckenwand	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie

TNM	FIGO	Kriterien	Therapie
<b>T3</b>	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, simultane Radiochemotherapie
T3a	IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, simultane Radiochemotherapie
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, simultane Radiochemotherapie
<b>T4</b>	IVA	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase und Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens	Radikale Hysterektomie und systematische pelvine, inintiale oder komplette paraaortale Lymphonodektomie, simultane Radiochemotherapie, bei zentraler Tumormanifestation (Beckenwand frei) mit Blasen und/oder Rektuminfiltration: Exenteration
<b>M1</b>	IVB	Fernmetastasen	bei zentraler Tumormanifestation (Beckenwand frei) mit Blasen und/oder Rektuminfiltration: Exenteration
<b>NX</b>		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
<b>N0</b>		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	
<b>N1</b>		Regionäre Lymphknotenmetastasen	Lymphodonektomie, Entfernung des Sentinel Lymphknotens

**Tabelle 3:** Übersicht der TNM-Klassifizierung und Figo-Stadieneinteilung mit der jeweiligen Therapieempfehlung; modifiziert nach dem TNM-Atlas (Wittekind, C. et al., 2005, S. 241-249), sowie der Leitlinie der DGK und DGGG, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (AWMF, 1999, S. 7f.+11f., Stand: 1/2008)

Die Prognose des invasiven Zervixkarzinoms ist abhängig von dem Stadium, dem Differenzierungsgrad, dem Lymphknotenbefall, der Tumorart, sowie der Behandlung.

Wie bereits weiter oben erwähnt, liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate des Zervixkarzioms bei 68% (RKI, 2012, S. 68). Je früher eine Diagnose und eine Therapie stattfinden, desto besser sind die Überlebens- und Heilungschancen.

### ***1.2.2.1 Die histologische Probeentnahme im Sinne der Biopsie und der endozervikalen Kürettage***

Histologische Klärungen mit Hilfe von Probeentnahmen werden empfohlen, sofern eine zytologische Untersuchung wiederholt eine Gruppe Pap IIID ergeben hat, eine Gruppe III, IVa/b oder V diagnostiziert wurde oder Auffälligkeiten vorhanden sind, die ggf. bereits makroskopisch bzw. per Kolposkop sichtbar sind (Schmidt-Matthiesen, H. und Bastert, G., 1995, S. 12).

Vor jeder Biopsie sollte eine Kolposkopie bzw. eine Eingrenzung durch die Schiller-Jodprobe erfolgen. Gewebeentnahmen können mit Hilfe der gezielten Stanz- oder Knipsbiopsie, der Zervixkürettage oder der Portioabschabung mit einem scharfen Löffel durchgeführt werden. Die Anwendung richtet sich hier weitestgehend minimalinvasiv nach den klinischen Gegebenheiten. Alle histologischen Präparate werden umgehend in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Zur histologischen Begutachtung werden 6-9 Schnittstufen angefertigt. Größere Exzidate sollten vom Operateur räumlich mit Fäden markiert werden. Die histologische Diagnostik wird zur Differentialdiagnostik, zur Diagnosesicherung bei klinischem Verdacht eines Zervixkarzinoms, sowie zur Lokalisation und weiteren Therapieplanung von präinvasiven Veränderungen eingesetzt (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 454ff). Im Unterschied zur Konisation bedeutet eine Biopsie allerdings keine definitive Therapie (Nauth, H.F., 2014, S. 357).

### ***1.2.2.2 Die Konisation als diagnostische und therapeutische Methode***

Bei der Konisation handelt es sich sowohl um eine diagnostische als auch ggfls. um eine therapeutische Maßnahme, welche als Messer- oder Laserkonisation durchgeführt werden kann. Die Messerkonisation gilt allerdings als veraltet und sollte nicht mehr zum Einsatz kommen. Vor allem bei nachfolgenden Schwangerschaften weist sie die höchste Komplikationsrate aller Methoden auf (IDA, 2001, S. 17). Eine moderne Alternative der Gewebeentfernung stellt die in Europa angewandte „*large loop excision of transformation zone* (kurz: LLETZ)“ und im Amerikanischen bezeichnete „*loop electrosurgical excision procedure* (kurz: LEEP)“ dar. Mit Hilfe einer Diathermieschlinge wird eine einfache und preiswerte Sicherung möglich gemacht, die auch eine Beurteilung der Seitenränder zulässt, wie diverse Studien bestätigen (Felix, J.C. et al., 1994).

Die Konisation ist vorwiegend bei Frauen indiziert, bei denen ein CIN3-Verdacht bzw. eine zytologische Vordiagnose eines Pap IVa oder b geäußert wurde. Auch wenn ein CIN1-Verdacht über 24 Monate oder ein CIN2-Verdacht über 12 Monate persistiert, sollte zur histologischen Klärung und Sanierung eine Konisation durchgeführt werden. Allerdings sollte man hier den

---

jeweiligen Einzelfällen entsprechend eine individuelle Therapieentscheidung treffen. Vor jeder Konisation sollte aber eine Kolposkopie und ggfls. eine Biopsie durchgeführt werden. Eine weitere Verlaufskontrolle einer CIN2 oder CIN3 sollte auch bei bestehender Schwangerschaft präferiert werden, um das Kind nicht durch eine mögliche Frühgeburt zu schädigen (SGGG, 2004, S. 11; Kaufmann, M. et al., 2013, S. 455).

Bei der Konisation muss stets versucht werden, die CIN in toto zu entfernen, d.h. die Form des Konus richtet sich nach der vorher exakt ermittelten Veränderung mittels Zytologie und Kolposkopie, so dass ein Zurücklassen von dysplastischem bzw. malignem Gewebe vermieden wird. Die Transformationszone sollte dabei im Ganzen erfasst werden, so dass unterschiedliche Schnittführungen je nach Alter der Patientin angewandt werden sollten. Es wird empfohlen, bei jüngeren Frauen im geschlechtsreifen Alter einen breiten und flachen Konus und bei älteren, postmenopausalen Frauen einen schmalen und hohen Konus zu exzidieren. Es sollte auch hier eine räumliche Orientierung mit Hilfe von Markierungsfäden erfolgen (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr). Eine anschließende Laservaporation dient der Blutstillung und entfernt zudem zurückgelassene CIN-Ränder. So genannte Sturmdorf-Nähte sollten nicht mehr verwendet werden, da sie die zytologische und kolposkopische Nachsorge erschweren. Auch auf die früher häufig angewandte Elektrokonisation sollte heute verzichtet werden, da hiermit eine histologische Beurteilung der Schnittländer unmöglich gemacht wird (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 455).

Die Laservaporisation erwies sich bei einer niedrigen Eindringtiefe als ähnlich erfolgreich wie die Schlingenkonisation, so dass diese bei Frauen mit Kinderwunsch zu favorisieren ist, um jegliches erhöhtes Frühgeburtenrisiko zu vermeiden (von Sonnleithner, C. und Clad, A., 2008, S. 223).

In der Pathologie sollte eine radiäre bzw. segmentale Aufarbeitungstechnik angewandt werden, so dass eine räumliche Orientierung am Schnittpräparat nachvollzogen werden kann. Der Absetzungsrand sollte farblich markiert und separat untersucht werden. Hierbei ist ebenfalls eine Anfertigung multipler Schnittstufen empfehlenswert (IDA, 2001, S. 15).

In den 70er Jahren wurde behauptet, dass die Konisation die einzige zufriedenstellende Form der zervikalen Biopsien für die Diagnose und Evaluation von Dysplasien und Ca in Situ sei (Govan, A.D. et al., 1969). In einer Studie von Mangold und Nauth (2008) wurde die Konisation der kolposkopisch gesteuerten Portiobiopsie gegenübergestellt, da in den meisten zytologisch vorbefundeten Fällen der Gruppen IVa und b eine Konisation anstelle der minimal invasiven Möglichkeit der Biopsie präferiert wird. Letztere Methode wird unter besonderen Voraussetzungen (z.B. einer gut einsehbaren Transformationszone oder bei gut lokalisierbaren

Veränderungen) eingesetzt, um eine schonendere Möglichkeit bei z.B. noch bestehendem Kinderwunsch anzubieten. Allerdings erwies sich die Konisation als wesentlich verlässlichere Methode, eine hochgradige Läsion zu erfassen. Bei der Konisation wurden 78,5% der zytologischen Diagnosen bestätigt, während bei den Portiobiopsien nur 27% histologisch bestätigt werden konnten (Mangold, B.R. und Nauth, H.F., 2008, S. 522). Hier wird das Augenmerk allerdings hauptsächlich auf hochgradige Neoplasien gelenkt. Heutzutage gilt die Konisation nicht mehr als Goldstandardverfahren. Vor jeder Konisation sollte eine minimalinvasive histologische Abklärung, sowie eine Therapieplanung mittels gezielter, kolposkopisch unterstützter Biopsie erfolgen (IDA, 2001, S. 7).

Es sollte bedacht werden, dass eine Reihe von Nebenwirkungen und Risiken bei der Konisation auftreten können. In ca. 10% der Fälle sind Nachblutungen zu erkennen und bei ca. 1% sind diese therapiebedürftig. In ca. 1-2% kommt es zur Stenose des Zervixkanals, was die weitere zytologische Kontrolle erschwert und zur Beeinträchtigung der Empfängnisfähigkeit führen kann. Des Weiteren kann es zu einer erhöhten Rate an Zervixinsuffizienzen sowie zu einem erhöhten Risiko von Frühgeburten kommen. Durch Vernarbungen am Muttermund kann es außerdem später zu gestört ablaufenden Geburten kommen (Schmidt-Matthiesen, H. und Bastert, G., 1995, S. 9f). Somit sollte eine Konisation stets kritisch betrachtet werden und nur bei dringender Indikation durchgeführt werden. Außerdem sollte niemals durch ein invasives Karzinom hindurch konisiert werden, da dieses die Therapie und somit die Prognose ungünstig beeinflussen würde (Kaufmann, M. et al., 2013, S. S. 455).

Nach einer Konisation kann, zum Ausschluss endozervikaler Neoplasien, ggf. noch eine Kürettage der verbliebenen Endozervix erforderlich sein. Bei tief endozervikal gelegenen Residuen, Rezidiven von CIN2/3 oder glandulären Neoplasien nach der Konisation ist eine Hysterektomie indiziert. Hierbei sollte möglichst die vaginale Hysterektomie präferiert werden, da bei dem abdominalen Zugang weitaus häufiger Rezidive beobachtet werden (IDA, 2001, S. 17).

### 1.3. Ziele der Arbeit

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Korrelation der Ergebnisse der histologischen und zytologischen Untersuchungen in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik am Universitätsklinikum Düsseldorf. Patientinnen, bei denen mit Hilfe der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung überwiegend auswärts ein auffälliger Befund diagnostiziert wurde, werden aufgefordert, zur weiteren Abklärung an einer so genannten Dysplasiesprechstunde teilzunehmen. Auffällige Befunde stellen die Gruppen III, IIID, IVa/b und V dar. Kontrollbedürftig sind außerdem die Befunde, die (außerhalb der offiziellen Münchner Nomenklatur II) einer Gruppe IIw bzw. IIk zugeordnet wurden. Solch eine Dysplasiesprechstunde findet hier in der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf statt, aus welcher der Schwerpunkt Cytopathologie ca. 15 bis 20 Abstriche pro Woche erhält. Zeitgleich wird häufig eine Portio-Knipsbiopsie oder aber danach auch eine Konisation durchgeführt, die dann im benachbarten Institut für Pathologie ausgewertet wird.

Durch das Zusammentragen und Zusammenführen der Daten der letzten 4 Jahre aus Cytopathologie und Pathologie lassen sich verschiedene Beobachtungen feststellen. Hierbei sollen unsere zytologischen Befunde mit den zeitnahen (Zeitabstand von höchstens 90 Tagen) histologischen Diagnosen, also denen an endozervikalen Kürettagen, Hysterektomien, Biopsien und Konisationen, verglichen werden. Während sich bei einer Konisation gleichzeitig eine Therapie und somit möglichst auch eine Sicherung der Neoplasie ergibt, ist diese bei der Biopsie noch mehr abhängig von der Größe und Lage der dysplastischen Veränderung. Außerdem soll der auswärts erhobene zytologische Befund, mit dem die Patientinnen in die Dysplasiesprechstunde überwiesen wurden, unseren zytologischen und histologischen Befunden gegenübergestellt werden. Auch die auswärtig angegebenen CIN-Befunde, die meist als Verdacht bei bekanntem Pap-Befund oder seltener mittels Kolposkopie ermittelt werden, sollen mit den histologischen Endergebnissen verglichen werden. Hierbei sollen die jeweiligen Übereinstimmungen der Diagnosen durch statistische Korrelation ermittelt werden. Als interessant könnte sich demgegenüber auch die Betrachtung einzelner histologischer Diagnosen erweisen; z. B. inwiefern sich die Treffsicherheiten der Konisationen bzw. der Biopsien und der zytologischen Befunde unterscheiden.

Die sich hieraus ableitenden Ergebnisse sollen im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert und eingeordnet werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Für unsere retrospektive, epidemiologische Studie mit personenbezogenen Daten wurde ein Ethikvotum (Studiennummer: 4267, Datum: 17.März 2013) bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt. Die Daten der Patientinnen wurden durch Pseudonymisierung in Form einer Nummerierung verschlüsselt und könnten damit seitens der Studienleitung (Prof. Dr. S. Biesterfeld, Schwerpunkt Cytopathologie) wieder einander zugeordnet werden.

In unsere Studie wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die in dem Zeitraum vom 07.Oktober 2008 bis zum 01.September 2012 mit auffälligen zytologischen PAP-Befunden in der Frauenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellig wurden. Es konnten insgesamt 683 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden, bei denen im vorherigen Screening eine Gruppe IIID, IV a/b oder eine Gruppe V nach der Münchner Nomenklatur II diagnostiziert worden war und bei denen ebenfalls ein zeitnahe histologischer Befund ermittelt werden konnte. Bei 7 der Patientinnen wurde zuvor eine Gruppe II und bei 9 Frauen eine Gruppe IIw bzw. k ermittelt, welche auch mit in die Auswertung aufgenommen wurden, da dann später ein Pap IIID oder höher diagnostiziert wurde.

Bei 516 (75,5%) der Patientinnen wurden auswärts erhobene zytologische Befunde und bei 120 Frauen (17,6%) ein CIN-Verdacht der jeweiligen Gynäkologen auf dem Begleitschein, mit dem die Anmeldung der Patientinnen zur Dysplasiesprechstunde in der Frauenklinik erfolgte, angegeben; die übrigen Einsendescheine wiesen keine entsprechenden Angaben auf.

Insgesamt konnten 823 zytologische Befunde und 1220 histologische Befunde mit Hilfe des Datenbanksystems „dc-Pathos“ erfasst werden. Bei allen Patientinnen (n=683) wurde mindestens eine anfängliche zytologische Diagnose gestellt. Hiervon wurden 99 Frauen einer zweiten, 25 einer dritten und 12 einer vierten zytologischen Untersuchung unterzogen. Bei 4 dieser Patientinnen erfolgte zudem noch eine fünfte zytologische Untersuchung. Insgesamt wurden also 823 zytologische Ergebnisse betrachtet, bei denen zudem eine zeitnahe histologische Untersuchung bzw. Therapie stattfand.

Auf 606 der 683 der zytologischen Untersuchungen (88,7%) folgte eine histologische Klärung durch eine Probeentnahme im Sinne einer Biopsie. Bei 181 dieser Patientinnen wurde eine

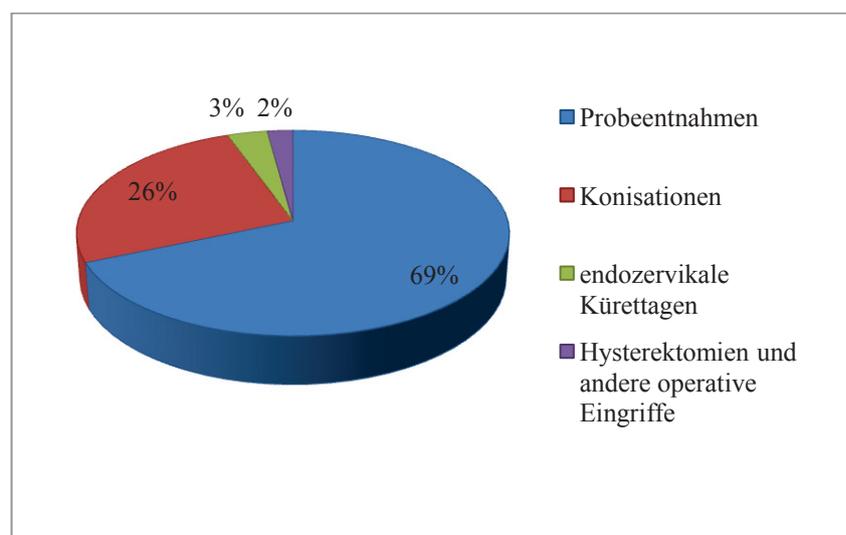
weitere, bei 36 noch eine dritte, bei 9 eine vierte und bei 2 auch noch eine fünfte Probeentnahme durchgeführt, so dass hier eine Gesamtanzahl von 834 Probeentnahmen vorliegt.

In insgesamt 312 Fällen erfolgte eine Konisation (45,7%), bei 5 dieser Patientinnen war noch eine zweite Konisation erforderlich, so dass sich insgesamt eine Anzahl von 317 Konisationen ergab. Hierbei werden sowohl die Patientinnen betrachtet, bei denen vorher bzw. nachher eine oder mehrere Biopsien erfolgten, als auch diese, bei denen eine Konisation als alleinige diagnostische bzw. therapeutische Maßnahme durchgeführt wurde.

Bei 39 der 683 Frauen (5,7%) erwies sich die Therapie einer endozervikalen Kürettage als sinnvoll, die sowohl mit einer Konisation als auch einer Biopsie kombiniert werden kann. Hier soll jedoch ausschließlich die alleinige Therapie separat betrachtet werden. Bei 3 dieser 39 Patientinnen erfolgte noch eine weitere und bei einer Patientin schließlich auch noch eine dritte endozervikale Kürettage, so dass die Gesamtzahl der Befunde 43 betrug.

Bei 26 Patientinnen (3,8%) wurden eine Hysterektomie (in Form einer Exstirpation bzw. Teilresektion des Uterus) bzw. eine Vulvektomie oder eine Vulvateilresektion vorgenommen.

Zusammengefasst entfielen 69% der 1220 histologischen Proben auf Biopsien, 26% auf Konisationen, 3% auf endozervikale Kürettagen und 2% auf Hysterektomien und andere operative Eingriffe (Abb. 2).



**Abb. 2:** Die Zusammensetzung der Histologie

### 2.1.1. Altersverteilung der Patientinnen

Die 683 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 16 und 85 Jahre alt. Es ergibt sich bei der vorliegenden Altersverteilung ein Mittelwert von 34,7 Jahren und ein Median von 32,0 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 11,6 Jahre. Bei allen Patientinnen, auch bei denen mit mehr als nur einem Befund, wurde jeweils das Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten zytologischen Befundes gewählt (Abb. 3).

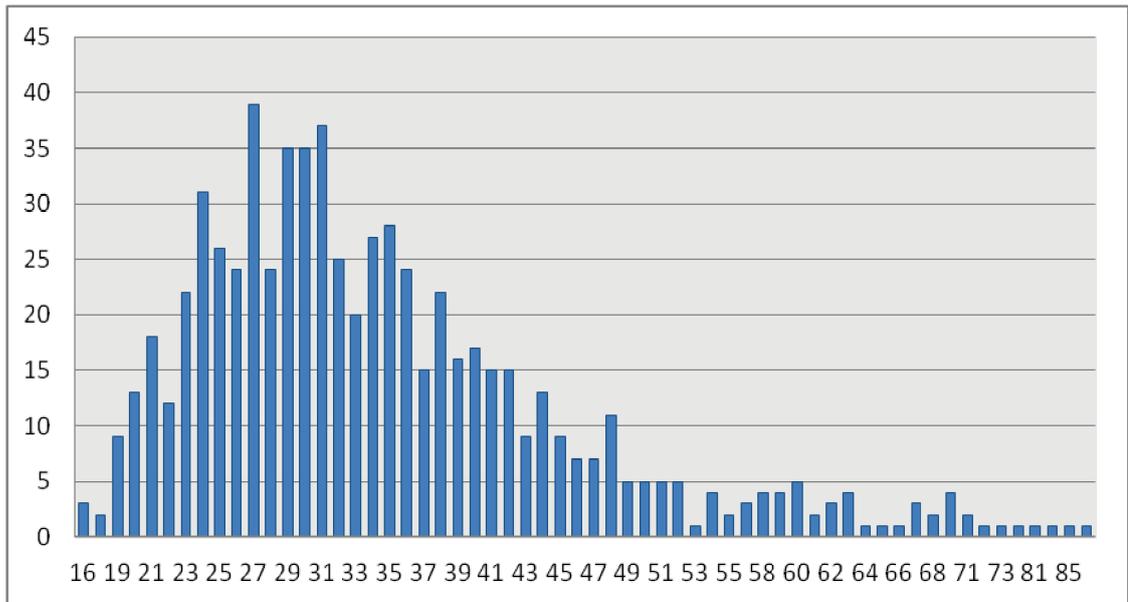


Abb. 3: Altersverteilung der Patientinnen; Abszisse: Altersangabe; Ordinate: Anzahl der Frauen

Die meisten Patientinnen befanden sich in einem Alter von 24 bis 31 Jahren, wobei das Maximum der Altersverteilung bei 27 Jahren liegt; 39 Frauen, also fast 6% aller Probandinnen, waren zu Beginn der Behandlung 27 Jahre alt. Einen wesentlich geringeren Anteil machte der Anteil der Frauen ab dem 49. Lebensjahr, sowie unter 19 Jahren aus.

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Befunderhebung

Alle Abstriche wurden im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf über die Jahre nach der gleichen Methode angefertigt und anschließend am Schwerpunkt Cytopathologie befundet. Die histologischen Befunde wurden im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben und sind vermehrt über die Jahre durch immunhistochemische Verfahren ergänzt worden.

An beiden Abteilungen erfolgen die Beurteilungen im Rahmen einer Doppelbefundung. Am Schwerpunkt Cytopathologie obliegt das Primärscreenen gynäkologischer Abstrichbefunde den Zytoassistentinnen bzw., wenn einmal (bei begrenzten Kapazitäten) jemand gestellt werden kann, den in Weiterbildung zum Pathologen befindlichen Rotationsassistenten aus dem Institut für Pathologie. Erheben diese nur den geringsten Verdacht auf Veränderungen im Sinne einer Gruppe III, IIID oder höher, legen sie den Fall einem der Fachärzte des Schwerpunktes vor, und es wird in einer gemeinsamen Besprechung am Diskussionsmikroskop die Diagnose festgelegt. Am Institut für Pathologie werden die histologischen Präparate in aller Regel von einem in Weiterbildung zum Pathologen befindlichen Assistenzarzt mikroskopiert und ein Befund diktiert; danach erfolgt durch einen Facharzt die Befundabnahme durch eigene Einsicht in die Präparate und Kontrolle des formulierten Textes.

Aufgrund der unterschiedlichen Klassifikationssysteme und zur verbesserten Vergleichbarkeit wurde sowohl bei der Zytologie, als auch bei der Histologie intern zu Studienzwecken folgende graduelle Einteilung von 0-5 gewählt, die aus den Berichten der beiden Einrichtungen abzuleiten war:

Dysplasie	Graduelle		
	Einteilung	CIN	Pap
keine Dysplasie	0	keine	I/II
geringe Dysplasie	1	1	IIID
mittlere Dysplasie	2	2	IIID
hochgradige/schwere Dysplasie	3	3	IVa/b
Ca in Situ	4	3	IVa/b
Plattenepithelkarzinom/Adenokarzinom	5	Invasives Karzinom	V

**Tabelle 4: Graduelle Einteilung der zytologischen und histologischen Befunde sowie ihre Entsprechung in der MN II (Pap) und der CIN-Einteilung**

Zur besseren Vergleichbarkeit mit auswärtigen Befunden und anderen Studien wurden diese dann teilweise wieder in die zytologische MN (Pap) bzw. die histologische CIN-Klassifizierung übertragen, die weiter oben bereits ausführlich beschrieben sind (s. Tabelle 1 und Tabelle 2).

Alle in dieser Arbeit verwendeten Befunde wurden retrospektiv aus den Befundsystemen gewonnen. Es erfolgte also keine neue Datenerhebung im Rahmen einer klinischen Studie.

### **2.2.2. Erfassung der Daten**

Anhand der Suchanfrage „Münch[e]ner\* and (LSIL\* or HSIL\*)“ und durch Eingabe der Überweiser „AGFR-GYN“ sowie „APFR-GYN“ in das „dc-Pathos“-Datenprogramm am Schwerpunkt Cytopathologie konnten alle Patientinnen herausgefiltert werden, bei denen in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ein auffälliger zytologischer Befund erhoben wurde. Somit ergab sich eine Anzahl von 941 zytologischen Untersuchungsnummern, welchen jeweils ein zytologischer Befund zugeordnet ist, der, je nach Dysplasiegrad, eine nach der Tabelle 4 angegebene graduelle Zuordnung erhielt.

Außerdem konnte man anhand der Eingangsnummern die Namen und Geburtsdaten der Patientinnen ersehen, so dass es nun möglich war, die bei den Frauen durchgeführten histologischen Untersuchungen herauszufinden. Es konnten hier diejenigen Patientinnen ausgeschlossen werden, bei denen keine histologische Klärung oder ausschließlich eine HPV-Subtypisierung erfolgte, bei denen beispielsweise Kondylome, Papillome, Myome oder Endometriosen etc. festgestellt wurden oder andere für diese Studie nicht relevanten Diagnosen gestellt wurden. Des Weiteren wurden die Patientinnen aus unserer Studie ausgeschlossen, bei denen zytologisch am Schwerpunkt Cytopathologie ein Pap III-Befund diagnostiziert wurde. Somit ließ sich die anfängliche Anzahl der zytologischen Untersuchungen von 941 auf 823 (Gesamtanzahl aller betrachteten zytologischen Untersuchungen) reduzieren.

Alle Daten wurden mit Hilfe einer Exceltabelle aufgenommen, bearbeitet und dann statistisch ausgewertet. Es erfolgten regelmäßige Aktualisierungen und Nachkontrollen, um mögliche Übertragungsfehler weitestgehend auszuschließen.

### **2.2.3. Auswahl der Stichproben**

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden nach Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf diverse „geeignete Paare“ als Stichproben ermittelt. Die Paare setzen sich jeweils aus einem histologischen Endergebnis und einem zytologischen Befund zusammen.

Die jeweiligen zytologischen und histologischen Befunde wurden dazu nacheinander durchnummeriert, so dass beispielsweise die erste zytologische Untersuchung als „Zyto1“, die zweite als „Zyto2“ und so weiter bezeichnet wurden. Ein „geeignetes Paar“ lag bei einem Fall dann vor, wenn die histologische Untersuchung in Form von Biopsien und / oder Konisationen bis zu 90 Tagen nach der zytologischen Befunderhebung erfolgten und im Intervall keine

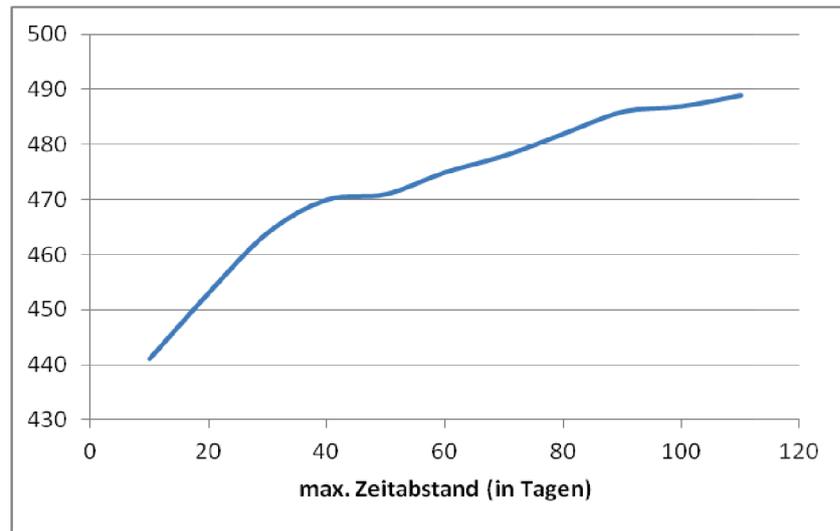
weiteren histologischen Untersuchungen stattfanden. Pro Person wurde das PE/Zyto- bzw. Konus/Zyto-Paar gewählt, das den geringsten Zeitabstand aufwies. Bei zwei gleich großen Zeitabständen wurde immer das Paar gewählt, bei dem die größten Indexwerte und damit die aktuellsten Messdaten vorhanden waren. Zum Beispiel wurde bei einem Paar (PE1, Zyto1), das wie ein weiteres Paar (PE2, Zyto3) eine Zeitdifferenz von 5 Tagen aufwies, das Paar (PE2, Zyto3) als „geeignetes Paar“ ausgewählt.

Die Paare für das histologische Endergebnis und die Zytologie wurden wie folgt gewählt: Wenn es zu der ersten zytologischen Untersuchung „Zyto1“ ein Endergebnis innerhalb von 90 Tagen gab, d.h. mindestens eine histologische Behandlung nach der zytologischen Untersuchung erfolgt war, so wurde das Maximum aller histologischer Befunde als „geeignetes Endergebnis“ ausgewählt und bildete mit „Zyto1“ ein Pärchen. Sofern es innerhalb von 90 Tagen nach der „Zyto1“ keine erfolgte histologische Untersuchung gab, gingen wir zu dem nächsten zytologischen Befund „Zyto2“ über und so weiter. Das heißt, „Zyto5“ würde sich erst als geeignet erwiesen haben, sofern es zu „Zyto1“ bis „Zyto4“ keine histologischen Endergebnisse gegeben hätte. Falls es für einen zytologischen Befund (z.B. „Zyto1“) zwei oder mehr histologische Befunde (innerhalb von 90 Tagen nach „Zyto1“) gab, die den maximalen Wert lieferten, entschieden wir uns für die letzte geeignete histologische Untersuchung. Zum Beispiel hatte man für „Zyto1“ folgende histologische Befunde innerhalb eines Zeitraumes von 90 Tagen: eK1=2, PE1=1, Konus1=2. Hier galt dann als „geeignetes Paar“: Zyto = Zyto1“, Histo = „Konus1“.

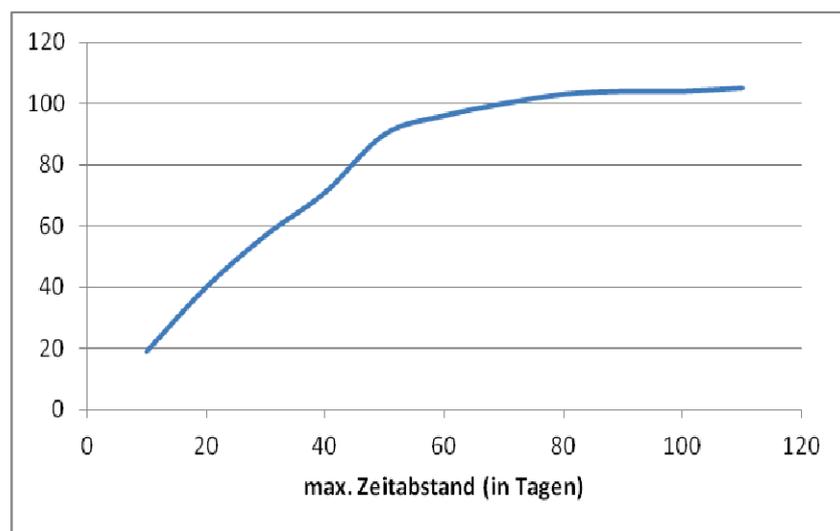
#### **2.2.4. Abstand der Untersuchungen**

Als maximalen Zeitabstand der zytologischen und histologischen Untersuchungen haben wir 90 Tage gewählt, da wir davon ausgehen, dass in diesem Zeitraum möglichst wenige echte biologische Veränderungen an der zugrunde liegenden Läsion stattfinden. Da eine zervikale intraepitheliale Neoplasie durch eine Persistenz nicht „in Schach“ gehaltener viraler Infektionen mit dem humanen Papillomavirus entsteht, sich ggfls. auch wieder zurückbilden kann und man nicht weiß, in welchem Stadium der Infektion diese sich gerade befindet, ist es wichtig, den Zeitabstand der Untersuchungen zu limitieren. Würde man sich bei der zytologischen Untersuchung in dem Maximum einer Infektion befinden und nun eine CIN1 feststellen, diese sich aber innerhalb eines halben Jahres wieder zurückbilden, sollten diese auf jeden Fall aber auch noch innerhalb von 3 Monaten erfasst werden. Auch im Falle der bereits einsetzenden Regression würde man in diesem Zeitraum noch Veränderungen nachweisen können.

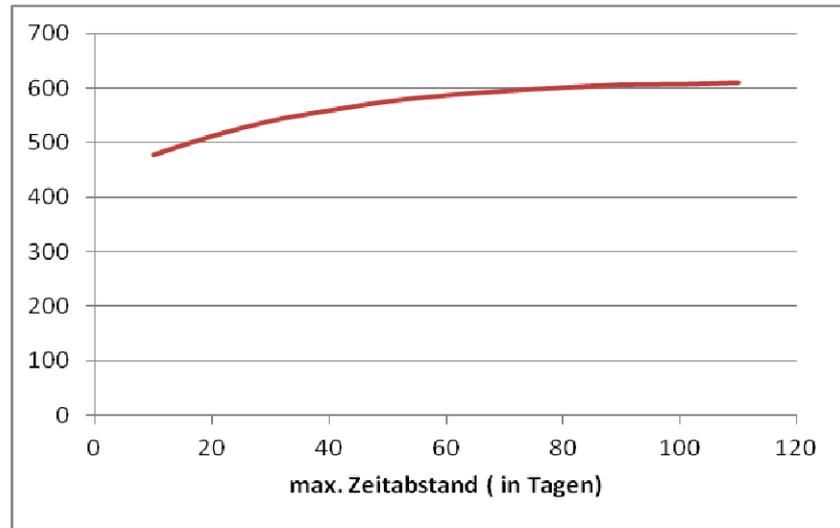
Anhand folgender Abbildungen (Abb. 4, Abb. 5 und Abb. 6) erkennt man, wie viele zytologische und histologische geeignete Paare (die sich wie in 2.2.3 beschrieben zusammensetzen) es bei den jeweiligen Zeitabständen bezogen auf die hauptsächlichen Therapieformen bzw. im Ganzen gibt:



**Abb. 4:** Die Anzahl von geeigneten Paaren bei den Probeexzisionen und zytologischen Untersuchungen; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare



**Abb. 5:** Die Anzahl der geeigneten Paare der Konisationen und zytologischer Befunde; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare



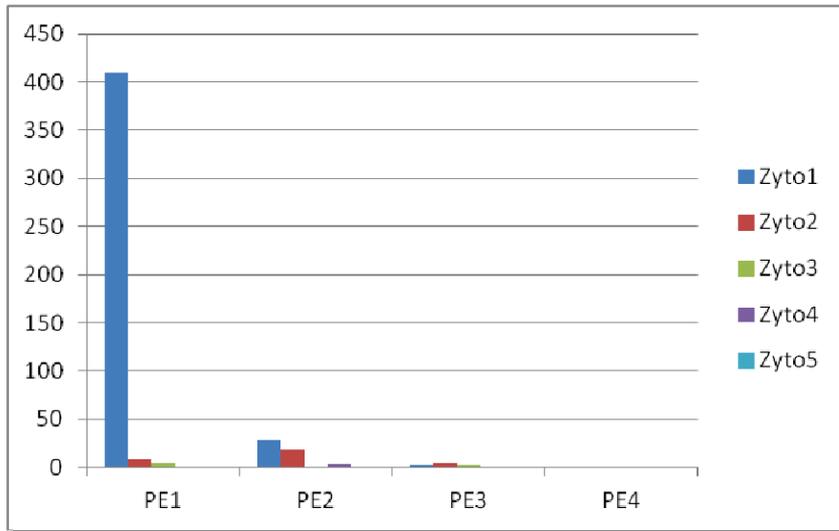
**Abb. 6:** *Die Anzahl geeigneter Paare histologischer Endergebnisse und zytologischer Befunde; Abszisse: max. Zeitabstand (in Tagen); Ordinate: Anzahl der geeigneten Paare*

Insbesondere Abb. 6, in der alle Paare zusammengefasst sind, illustriert, wie sich schon nach ca. 60 - 70 Tagen der Verlauf des Graphen asymptotisch an den theoretischen Endwert anschmiegt, so dass man mit einem Verlauf von 90 Tagen sicherlich einen vertretbaren Cut-Off-Wert gewählt hat, der nicht die Repräsentativität der Stichprobe in Frage stellt.

### **2.2.5. Zusammensetzung der Indizes aus histologischen und zytologischen Befunden**

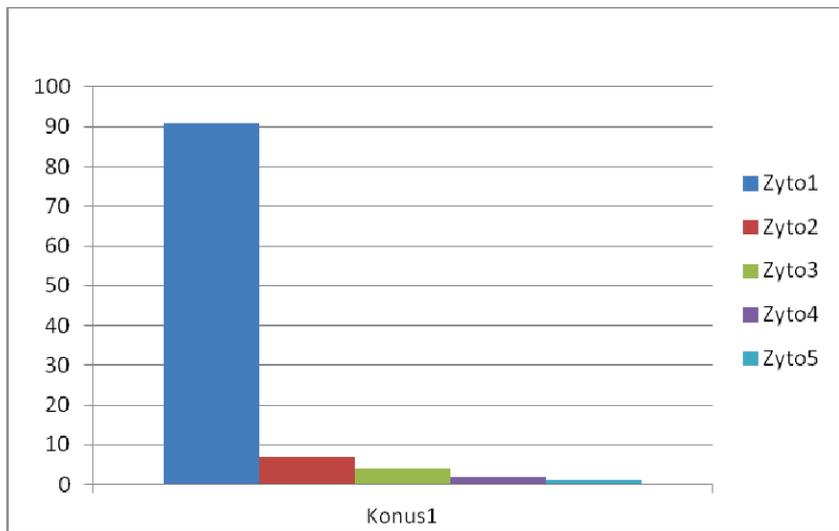
Die folgenden Abbildungen (Abb. 7, Abb. 8 und Abb. 9) und Tabelle 5 dienen zur Darstellung der jeweiligen Zusammensetzung der „geeigneten Paare“ für den Vergleich der histologischen und zytologischen Befunde, wobei hier zur Verdeutlichung unterschiedliche Darstellungsarten gewählt wurden.

Demnach setzt sich der Großteil der Paare des Vergleichs von Probeexzisionen zu zytologischen Diagnosen aus „PE1/Zyto1“-Paaren zusammen, was letztendlich auch den Erwartungen entspricht.



**Abb. 7:** *Zusammensetzung der Indizes von Probeexzisionen und zytologischen Befunden; Abszisse: Probeentnahmen (PE1-PE4); Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde*

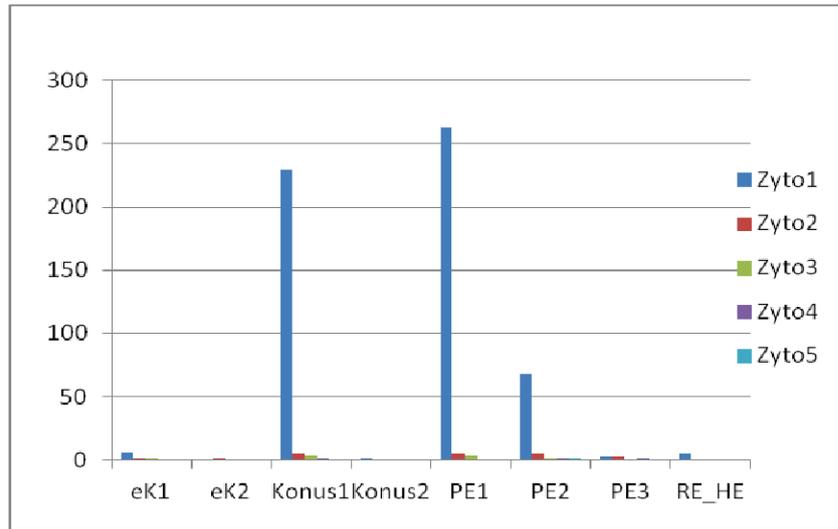
Die erste Konisation „Konus1“ wird am häufigsten mit der ersten zytologischen Untersuchung „Zyto1“ verglichen.



**Abb. 8:** *Zusammensetzung der Indizes von Konisationen und zytologischen Befunden; Abszisse: Konus1=erste Konisation; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde*

Insgesamt erkennt man bei der Betrachtung der Zuordnung erster zytologischer Untersuchungen zu histologischen Befunden, dass am häufigsten ein Vergleich mit der ersten Probeentnahme

(n=263) erfolgt, die dicht gefolgt von der ersten Konisation (n=230) ist. Deutlich geringer fällt hingegen der Vergleich zur zweiten Probeentnahme (n=68) aus. Noch seltener wird das histologische Endergebnis durch endozervikale Kürettagen oder Hysterektomien (n=11) bestimmt.



**Abb. 9:** *Zusammensetzung der Indizes von histologischen Endergebnissen und zytologischen Befunden; Abszisse: Art der Histologie; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde*

Art der Histologie	Zyto1	Zyto2	Zyto3	Zyto4	Zyto5	Gesamt
eK1	6	1	1	0	0	8
eK2	0	1	0	0	0	1
Konus1	230	5	3	1	0	239
Konus2	1	0	0	0	0	1
PE1	263	5	3	0	0	271
PE2	68	5	1	1	1	76
PE3	2	2	0	1	0	5
HE	5	0	0	0	0	5
<b>Gesamt</b>	<b>575</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>606</b>

**Tabelle 5:** *Übersicht der Zusammensetzung der Indizes aus der Art der histologischen Endergebnisse und der Zytologien; eK=endozervikale Kürettagen, Konus= Konisationen, PE= Probeexzisionen, HE= Hysterektomien; Nummerierung: Anzahl der jeweiligen histologischen Diagnose*

### 2.2.6. *Statistische Tests und Hypothesen*

Bei den verbundenen Stichproben aus histologischen und zytologischen Befunden konnten einige nichtparametrische statistische Tests mit Hilfe der Statistiksoftware „SAS“ am Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) Düsseldorf durchgeführt werden.

Am wichtigsten war für unsere Studie die Korrelation histologischer und zytologischer Befunde anhand der oben ausgewählten Stichproben, um somit Aussagen über die jeweiligen Häufigkeitsverteilungen und Korrelationen machen zu können und diese letztendlich mit anderen Studien vergleichen zu können.

Auf der Basis einer Vier-Felder-Tafel sollen die entsprechenden Begriffe dargestellt werden (Tabelle 6).

	Test: positive	Test: negativ	$\Sigma$
Krankheit : positiv	a Anzahl der richtig- Positiven	b Anzahl der falsch- Negativen	a+b Anzahl der tatsächlich Positiven
Krankheit: negativ	c Anzahl der falsch- Positiven	d Anzahl der richtig- Negativen	c+d Anzahl der tatsächlich Negativen
$\Sigma$	a+c Anzahl der als positiv Erkannten	b+d Anzahl der als negativ Erkannten	a+b+c+d Summe

**Tabelle 6:** *Aufteilung von absoluten oder prozentualen Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel*

Positiver Prädiktionwert (PPV=*positive predictive value*): Ein prozentualer Wert derjenigen Erkrankten, die sich im Nachhinein als richtig positiv getestet herausstellen (a).

Negativer Prädiktionwert (NPV=*negative predictive value*): Ein prozentualer Wert von derjenigen Nicht-Erkrankten, die sich im Nachhinein als richtig negativ getestet herausstellen (d).

Sensitivität: Eine prozentuale Angabe, wie häufig eine Erkrankung tatsächlich durch ein positives Testergebnis erkannt wird („richtig positiv“), zu berechnen nach der Formel

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a+b}$$

Spezifität: Eine prozentuale Angabe, wie häufig das Fehlen einer Erkrankung tatsächlich durch ein negatives Testergebnis erkannt wird („richtig negativ“), zu berechnen nach der Formel

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{c+d}$$

Falsch negative Befunde: Eine prozentuale Angabe, wie häufig Erkrankte durch den Test negativ getestet werden (b)

Falsch positive Befunde: Eine prozentuale Angabe, wie häufig nicht Erkrankte positiv getestet werden (c)

Konkordanz: Der Prozentsatz aller richtig-positiven und richtig-negativen Diagnosen, zu berechnen nach der Formel

$$\text{Konkordanz} = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

Diskrepanz: Der Prozentsatz aller falsch-positiven und falsch-negativen Diagnosen, zu berechnen nach der Formel

$$\text{Diskrepanz} = \frac{b+c}{a+b+c+d}$$

Die dargestellten Begriffe lassen sich im Prinzip gleichartig auch auf andere Mehrfeldertafeln mit gleich vielen Zeilen und Spalten (also z.B. 3 x 3 oder 4 x 4) anwenden. In der hier vorgestellten Studie wird insbesondere auf die Konkordanz Bezug genommen. Andere Berechnungen werden eher deskriptiv erfolgen. Dahinter steht die Überlegung, dass mit den zu vergleichenden Methoden der Zytologie und der Histologie nicht ein „Test“ und eine „Krankheitswahrheit“ vorliegen, auf welche man Begriffe wie Sensitivität und Spezifität etc. anwenden könnte, sondern im Grunde zwei Tests verglichen werden (siehe auch Diskussion).

Vor solchen Konkordanzberechnungen soll aber die allgemeine statistische Bewertung der Daten stehen.

Zum einen erwies sich für unsere Daten die Spearman Rangkorrelation als geeignet. Hierbei misst ein Rangkorrelationskoeffizient, wie gut eine beliebige monotone Funktion den Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschreiben kann, ohne dass irgendwelche Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Variablen angenommen werden. Es wird von einem monotonen Zusammenhang gesprochen, sofern gilt, dass mit wachsenden Werten der einen Variablen, die andere Variable stetig wächst oder sinkt. Die Korrelationskoeffizienten geben Auskunft über die Stärke und Richtung eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen. Es gilt (Weiß, C., 2008, S. 94 f.; Schneider, A. et al., 2010):

- $\rho = \pm 1$ : linearer bzw. monotoner Zusammenhang. Hierbei ist der Zusammenhang umso stärker, je näher  $\rho$  betragsmäßig bei 1 liegt.
- $\rho = 0$ : kein linearer bzw. monotoner Zusammenhang
- $\rho < 0$ : negativer, umgekehrter Zusammenhang
- $\rho > 0$ : positiver, gleichsinniger Zusammenhang

Alle statistischen Tests wurden wie folgt durchgeführt (Jean-Baptist du Prel, B. et al., 2010, S. 344):

1. Aufstellung einer Frage
2. Formulierung einer Null- und Alternativhypothese
3. Festlegen eines Signifikanzniveaus von 0,05
4. Durchführung der statistischen Analyse: Berechnung des p-Wertes
5. Statistische Entscheidung:
  - $P < 0,05 \Rightarrow$  Verwerfen der Nullhypothese und Annehmen der Alternativhypothese
  - $P \geq 0,05 \Rightarrow$  Beibehalten der Nullhypothese
6. Interpretation des Testergebnisses

Zum Vergleich histologischer und zytologischer Befunde wurde der exakte Test nach Fisher gewählt. Dieser stellt im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Er ist für binäre Daten in unverbundenen Stichproben (2x2-Tafel) zum Vergleich zweier Behandlungsgruppen geeignet.

Als Nullhypothese  $H_0$  wurde eine Unabhängigkeit der histologischen und zytologischen Ergebnisse angenommen, als Alternativhypothese  $H_1$  eine Abhängigkeit. (Weiß, C., 2008, S. 243 ff.; Jean-Baptist du Prel, B. et al., 2010, S. 345).

Als weitere Fragestellung ergab sich, ob die histologischen und zytologischen Befunde den gleichen Median besitzen bzw. ob der Median der Histologie größer als der Median der Zytologie ist. Hierzu wurde der Binomial-Test als einseitig angewandter statistischer Signifikanztest für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen nichtparametrischen Binomialtest, d.h. die Testgröße ist binomial verteilt und es werden Hypothesen über Merkmale untersucht, die genau zwei Ausprägungen annehmen können. Als Nullhypothese  $H_0$  wurde ein gleicher Median zwischen Histologie und Zytologie angenommen, als Alternativhypothese  $H_1$  ein höherer Median der Histologie als in der Zytologie. Jedem Beobachtungspaar kann ein positives oder ein negatives Vorzeichen zugeordnet werden. Identische Werte werden eliminiert, so dass nur die Vorzeichen der Differenzen einfließen. (Weiß, C., 2008, S. 222 f.).

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Version 9.3 des Programmpaketes SAS vorgenommen (SAS, 2011).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Statistische Ergebnisse

Die im Vorfeld der detaillierten Ergebnisdarstellung durchgeführten statistischen Tests dienen der allgemeinen Einordnung der Datenverteilung und der Identifikation allgemeiner statistischer Trends in den Datensätzen.

##### 3.1.1. *Die Spearman Rangkorrelation*

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  liegt im Vergleich von Probeexzisionen und zytologischen Befunden bei  $\rho=0,41$  und erreicht bei der Betrachtung von Konisationen und zytologischen Befunden  $\rho=0,35$ . Werden alle histologischen Endergebnisse mit der Zytologie verglichen, also eingeschlossen Probeexzisionen, Konisationen, endozervikale Kürettagen und Hysterektomien, so erhält man einen Wert von  $\rho=0,49$ .

Dadurch ließ sich zwar prinzipiell ein gleichsinniger linearer Zusammenhang der zytologischen und histologischen Befunde feststellen. Da jedes Befundpaar jeweils von einer Patientin stammt, war dies zu erwarten. Im Idealfall sollte bei einem höheren zytologischen Befund ebenfalls eine ähnlich hohe histologische Diagnose gestellt werden. Je höher der zytologische Befund ausfällt, desto höher sollte der dazugehörige histologische Befund sein. Allerdings hätte man aus klinischer Sicht eher höhere Werte für  $\rho$  erwartet, die noch näher gegen 1 gehen. Somit lässt sich schon aufgrund dieser Teststatistik allgemein postulieren, dass es durchaus einige Differenzen histologischer und zytologischer Befunde gegeben haben dürfte, welche sich dann später bei genauer paarweiser Betrachtung der Einzeldaten auch bestätigen ließen.

##### 3.1.2. *Statistische Signifikanztests*

Die Wahrscheinlichkeit einer Unabhängigkeit zytologischer und histologischer Untersuchungen wurde mit dem exakten Test nach Fisher getestet. Im Vergleich zwischen den Probeexzisionen bzw. den histologischen Endergebnissen mit den Zytologien liegen die p-Werte bei  $< 0,0001$  und sind somit höchst signifikant. Im Vergleich von Konisationen und Zytologien erreicht man einen p-Wert von 0,0238, so dass auch hier eine Signifikanz erkennbar ist, da das Grenzkriterium von  $p < 0,05$  gilt.

Insgesamt wurden somit bei allen drei Einzeltestungen die Nullhypothesen abgelehnt, so dass man im Sinne der Alternativhypothesen schließen kann, dass die histologischen und zytologischen Befunde höchstwahrscheinlich abhängig voneinander sind.

Des Weiteren wurde einseitig der Binomial-Test durchgeführt, um eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Mediane treffen zu können. Hierbei zeigte sich eine hohe Signifikanz für den Vergleich von Probeexzisionen und Zytologie ( $p = 0,0024$ ) und von allen Histologien und Zytologie ( $p < 0,0001$ ); im Vergleich von Konisationen und Zytologie wurde mit  $p = 0,4063$  kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt.

Da die Alternativhypothese war, dass der Median der Histologie-Werte auf der Skala von 0 bis 5 höher sei als der der Zytologie, lässt sich für die Vergleiche zwischen Probeexzision und Histo-Endergebnis mit der Zytologie ableiten, dass dieses mit hoher Wahrscheinlichkeit der Fall ist. Für den Vergleich zwischen Konisation und Zytologie lässt sich ein solcher Zusammenhang nicht belegen.

### 3.1.3. *Mediane und Mittelwerte*

In der folgenden Tabelle 7 kann man die Mediane und Mittelwerte der jeweiligen Paare erkennen.

	Median	Mittelwert
Probeexzision	3	2,3
Zytologie	2	2,1
Konisation	3	2,8
Zytologie	3	2,8
Histologisches Endergebnis	3	2,5
Zytologie	2	2,2

**Tabelle 7:** *Mediane und Mittelwerte; die Mittelwerte wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet, bezogen auf die Skala von 0-5 (Vgl. Tabelle 4)*

In den Vergleichen von Probeexzisionen und von histologischen Endergebnissen zur Zytologie sind die histologischen Mediane sowie auch die Mittelwerte höher als die der Zytologie, so dass auch hiermit noch einmal der Binomial-Test im Ergebnis bestätigt wird. Hier hatte sich bereits gezeigt, dass die Mediane der histologischen Ergebnisse (bei PE und Histo-Endergebnis) größer sind als die der dazugehörigen zytologischen Befunde. Die Mediane von Konisation und Zytologie unterscheiden sich hingegen nicht signifikant.

### 3.2. Korrelation der Zytologie mit dem histologischen Endergebnis

Im Folgenden ist die absolute Häufigkeitstabelle (Tabelle 8) für die histologischen Endergebnisse aus der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf und für die ersten zytologischen Abstriche, nachdem die Patientinnen mit auffälligen Befunden ihres Gynäkologen in die Dysplasiesprechstunde der Klinik überwiesen wurden, wiedergegeben.

Das histologische Endergebnis stellt bei einer einmaligen histologischen Entnahme (bei einem Zeitabstand von maximal 90 Tagen zwischen der zytologischen und histologischen Untersuchung) genau diesen Befund dar, während bei mehreren histologischen Untersuchungen bzw. Therapien die maximale Angabe als sogenannte „sichere Diagnose“ gilt, d.h., dass das histologische Endergebnis aus allen histologischen Befunden einer Patientin, also sowohl aus Probeentnahmen mittels Biopsien, Konisationen, endozervikalen Kürettagen als auch Hysterektomien stammt. Die 606 „geeigneten Paare“ aus jeweils einem zytologischen und einem histologischen Endergebnis setzen sich nach den Kriterien, die bereits weiter oben im Methodenteil beschrieben wurden, zusammen.

Histo/ CIN	Pap				Zytologie		gradueller Einteilung					Histo	
	I/II	III	IVa/b	V	Gesamt	0	1	2	3	4	5		
keine		84	11		95	95	59	25	9	2		0	
CIN1		31			31	31	22	9				1	
CIN2		66	4		70	70	37	29	1	3		2	
CIN3	1	193	187	6	387	306	72	96	75	61	2	3	
						81	1	8	17	24	27	4	4
Inv. Ca		6	9	8	23	23	4	2	1	8	8	5	
Gesamt	1	380	211	14	606	606	1	202	178	110	101	14	

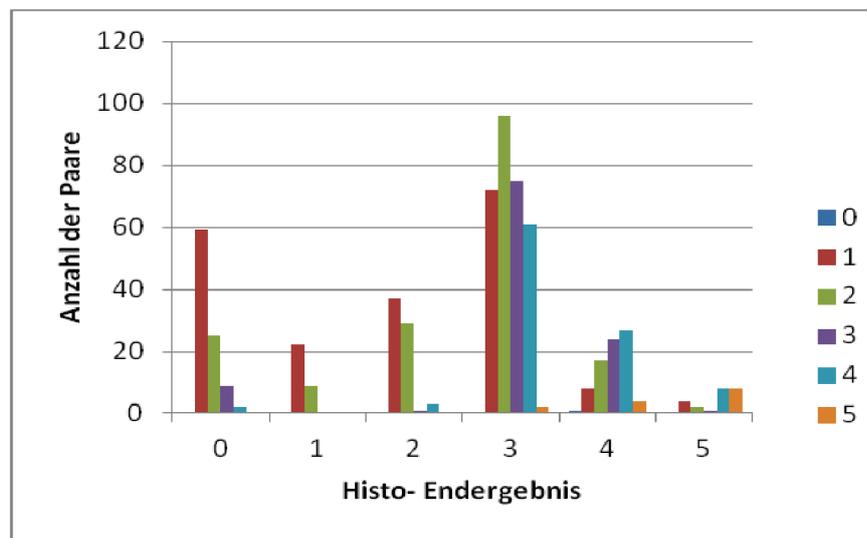
**Tabelle 8:** Absolute Häufigkeitsverteilung der Beobachtungen der Korrelation der zytologischen Befunde mit den histologischen Endergebnissen; grün: histologische Befunde (links: CIN, rechts: graduelle Einteilung); blau: zytologische Befunde (links: MN, rechts: graduelle Einteilung); keine: keine CIN und kein invasives Karzinom nachweisbar; Inv. Ca: invasives Karzinom; gelb unterlegt: Anzahl der exakt übereinstimmenden zytologischen und histologischen Befunde

Von den insgesamt 606 Fällen fielen in die histologische Kategorie einer CIN1 oder höher 511 Fälle (84,3%), während in 95 Fällen, darunter elf mit einem zytologischen Befund der Gruppe IVa/IVb, keine Läsion nachgewiesen wurde (15,7%). Von den 380 Pap III-Befunden wurden

insgesamt 193 histologisch als CIN3 und sechs als invasives Karzinom zugeordnet (52,4% bzw. 1,6%). Von den 225 zytologischen Befunden, die als Pap IVa oder höher eingestuft worden waren, wurden in der Histologie 210 als mindestens CIN3 diagnostiziert (93,3%). Von den 23 Karzinomen waren zuvor nur acht der Gruppe Pap V zugeordnet worden (34,8%), von den übrigen 15 waren neun als Pap IVa/IVb bzw. sechs als Pap IIID eingeordnet gewesen.

Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 48,2% (292 von 606). Insgesamt wurden 17,3% (105 von 606) der Läsionen zytologisch höher eingestuft als durch die Histologie, in annähernd genau doppeltem Anteil von 34,5% (209 von 606) war es umgekehrt. (Binomialtest:  $p < 0,0001$ )

Auch die folgende Abbildung (Abb. 10) verdeutlicht noch einmal graphisch, dass die Bandbreite histologischer Veränderungen beim zytologischen Pap IIID-Befund breit ist und dass in der Histologie nicht selten bereits hochgradige Dysplasien diagnostiziert wurden. Außerdem illustriert sie auch, dass bei 59 Patientinnen mit einem zytologischen Pap IIID-Befund bzw. einer geringgradigen Dysplasie weder eine CIN, noch Anzeichen für invasive Karzinome histologisch erkannt werden konnten.



**Abb. 10:** *Häufigkeitsverteilung der histologischen Endergebnisse und der Zytologie; Abszisse: graduelle Einteilung des histologischen Endergebnisses von 0-5 (Vgl. Tabelle 4); Ordinate: Anzahl der Paare mit dem entsprechenden zytologischen Befund*

Im Folgenden sollen Einflussgrößen auf die Ergebnisse untersucht werden. Während die Vorgehensweise in der Zytologie über die Jahre gleich geblieben ist, sind in der Histologie vermehrt über die Jahre immunhistochemische Verfahren in Form einer p16- bzw. Ki-67-/MIB-

1-Darstellung in der Diagnostik verankert worden, durch welche sich die Beurteilung in der Histologie verändert haben könnte. Daher wurden die Häufigkeitsverteilungen noch einmal explizit in Bezug auf die einzelnen Jahre betrachtet.

### **2008:**

Aus dem Jahre 2008 wurden nur acht Fälle erfasst, da erst Ende dieses Jahres die Beurteilung der Zytologien aus der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik von dort auf die Cytopathologie des UKD übertragen wurde (Tabelle 9). Die Ergebnisse sind daher sicher nur eingeschränkt repräsentativ. In die histologische Kategorie einer CIN1 oder höher fielen nur drei Fälle (37,5%), während sich in fünf Fällen keine entsprechende Läsion nachweisen ließ (62,5%). Die drei Einzelfälle mit Nachweis einer CIN-Läsion wurden allesamt konsistent mit beiden Untersuchungsmethoden eingeordnet; die beiden Pap IIID-Fälle entsprachen einer CIN2, der Pap IVa/IVb-Fall einer CIN3. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 37,5% (3 von 8).

Histologisches Endergebnis	Zytologische Beurteilung				Gesamtergebnis
	I/II	IIID	IVa/b	V	
keine CIN		5			5
CIN1					
CIN2		2			2
CIN3			1		1
invasives Ca					
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>7</b>	<b>1</b>		<b>8</b>

**Tabelle 9:** Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2008; Angaben wie zuvor

### **2009:**

Im Jahre 2009 wurden 110 Fälle in die Studie aufgenommen (Tabelle 10). In 90 Fällen (81,8%) wurde histologisch eine Veränderung der Kategorien CIN1 oder höher diagnostiziert, während sich in 20 Fällen, darunter dreien mit Pap IVa/IVb, kein Korrelat einer CIN ergab (18,2%). Von den 69 Pap IIID-Befunden wurden 30 bereits als histologisch CIN3 eingestuft (43,5%). Von den 41 Befunden als Pap IVa oder höher zeigten 35 ein entsprechendes Korrelat als mindestens CIN3 (85,4%). Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 49,1% (54 von 110).

Histologisches Endergebnis	Zytologische Beurteilung				Gesamtergebnis
	I/II	IIID	IVa/b	V	
keine CIN		17	3		20
CIN1		12			12
CIN2		10	3		13
CIN3		30	31	1	62
invasives Ca			2	1	3
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>69</b>	<b>39</b>	<b>2</b>	<b>110</b>

*Table 10: Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2009; Angaben wie zuvor*

### 2010:

Aus dem Jahr 2010 stammten 159 Fälle (Tabelle 11). 140 von ihnen (88,1%) zeigten histologisch eine Veränderung der Kategorien CIN1 oder höher; in den übrigen 19 Fällen, darunter zwei mit einem zytologischen Befund als Pap IVa/IVb, fand sich kein Korrelat hierfür (11,9%). Von den genau 100 Pap IIID-Befunden wurden 55 histologisch als CIN3 und einer als invasives Karzinom eingestuft (56,0%). Von den 52 Befunden als Pap IVa oder höher wiesen 49 ein entsprechendes histologisches Korrelat als mindestens CIN3 auf (94,2%). Alle sechs Fälle der Gruppe V waren mindestens CIN3. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 47,8% (76 von 159).

Histologisches Endergebnis	Zytologische Beurteilung				Gesamtergebnis
	I/II	IIID	IVa/b	V	
keine CIN		17	2		19
CIN1		3			3
CIN2		24	1		25
CIN3	1	55	47	4	107
invasives Ca		1	2	2	5
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>52</b>	<b>6</b>	<b>159</b>

*Table 11: Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2010; Angaben wie zuvor*

**2011:**

Aus dem Jahr 2011 wurden 173 Fälle berücksichtigt (Tabelle 12). In die histologische Kategorie einer CIN1 oder höher fielen 145 Fälle (83,8%), während sich in 28 Fällen, darunter dreien mit einem zytologischen Befund der Gruppe IVa/IVb, keine Läsion nachweisen ließ (16,2%). Von den insgesamt 112 Pap IIID-Befunden wurden 67 histologisch einer CIN3 und drei einem invasiven Karzinom zugeordnet (62,5%). Von den 61 zytologischen Befunden, die als Pap IVa oder höher eingestuft worden waren, wurden in der Histologie 58 als mindestens CIN3 diagnostiziert (95,1%). Beide Fälle der Gruppe V entsprachen auch histologisch einem invasiven Karzinom. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 41,6% (72 von 173).

Histologisches Endergebnis	Zytologische Beurteilung				Gesamtergebnis
	I/II	IIID	IVa/b	V	
keine CIN		25	3		28
CIN1		5			5
CIN2		12			12
CIN3		67	53		120
invasives Ca		3	3	2	8
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>112</b>	<b>59</b>	<b>2</b>	<b>173</b>

*Tabelle 12: Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2011, Angaben wie zuvor*

**2012:**

Aus dem Jahr 2012 schließlich stammten 156 Fälle (Tabelle 13), von denen aus histologischer Sicht 134 mindestens einer CIN1 entsprachen (85,9%). In 22 Fällen hingegen, darunter zweien mit einem zytologischen Befund als Pap IVa/IVb, wurde keine entsprechende Läsion aufgefunden (14,1%). Von den 92 Pap IIID-Befunden wurden 41 histologisch als CIN3 und zwei als invasive Karzinome beurteilt (46,7%). Von den 64 als Pap IVa oder höher eingestuften Zytologien zeigten 62 ein entsprechendes histologisches Korrelat als mindestens CIN3 (96,9%). Alle vier Fälle der Gruppe V entsprachen mindestens CIN3. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich errechnete sich mit 56,4% (88 von 156).

Histologisches Endergebnis	Zytologische Beurteilung				Gesamtergebnis
	I/II	IIID	IVa/b	V	
keine CIN		20	2		22
CIN1		11			11
CIN2		18			18
CIN3		41	56	1	98
invasives Ca		2	2	3	7
<b>Gesamtergebnis</b>		<b>92</b>	<b>60</b>	<b>4</b>	<b>156</b>

*Tabelle 13: Häufigkeitsverteilungen des Histo-Endergebnisses und der Zytologie für 2012; Angaben wie zuvor*

Fazit:

Die Kennzahlen der Untersuchungsjahre 2009 - 2012 sind noch einmal in Tabelle 14 zusammengefasst; die acht Fälle des Jahres 2008 wurden mit den 110 Fällen des Jahres 2009 gemeinsam betrachtet.

Fallkonstellation	Untersuchungsjahr				2008/09-2012
	2008/09	2010	2011	2012	
<b>Fallzahl</b>	118	159	173	156	606
<b>Pap IIID</b>	64,4%	62,9%	64,7%	59,0%	62,7%
<b>Pap IVa/IVb/V</b>	35,6%	36,5%	35,3%	41,0%	37,1%
<b>CIN <math>\geq</math> 1 bei Pap <math>\geq</math> IIID</b>	78,8%	88,1%	83,8%	85,9%	84,3%
<b>keine CIN bei Pap <math>\geq</math> IIID</b>	21,2%	11,9%	16,2%	14,1%	15,7%
<b>CIN <math>\geq</math> 3 bei Pap IIID</b>	39,5%	56,0%	62,5%	46,7%	52,4%
<b>CIN <math>\geq</math> 3 bei Pap &gt; IIID</b>	85,7%	95%	95,1%	96,9%	93,3%
<b>Konkordanz</b>	48,3%	47,8%	41,6%	56,4%	48,2%

*Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Entwicklung ausgewählter Befundkonstellationen zwischen 2008 und 2012*

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die dargestellten Kenngrößen von Jahr zu Jahr durchaus vergleichbare Werte zeigen, insbesondere wenn man die Zahlen der Jahre 2010 - 2012 in Beziehung setzt. Ein Gradient, also eine gerichtete Entwicklung einer oder mehrerer Kenngrößen, lässt sich nicht ableiten. Wesentlich ist zum einen, dass in ca. jedem sechsten bis siebten histologisch abgeklärten Fall (15,7%) kein Korrelat für den auffälligen zytologischen Befund gefunden wurde und dass mehr als die Hälfte der Pap IIID-Befunde (52,4%)

---

histologisch bereits als CIN3 oder höher eingestuft wurden. Auf der anderen Seite ist ein zytologischer Befund oberhalb von Pap IIID mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit histologisch mindestens als CIN3 einzuordnen (93,3%). Die Konkordanzrate der Befunde im genauen Gruppenvergleich liegt bei insgesamt 48,2%.

### **3.3. Unterschiede zwischen der histologischen Probeentnahme durch die Biopsie und der Konisation im Vergleich zur Zytologie**

Im Folgenden soll eine eventuelle Abhängigkeit der histologischen Diagnose von der Wahl der histologischen Entnahmeart untersucht werden. Hierbei wurden in der Datenaufbereitung biopstische Probengewinnungen von Konisationen, letztere durchgeführt mit verschiedenen gängigen Verfahren, unterschieden.

Während Biopsien nach kolposkopischer Untersuchung eine Entnahme vom *punctum maximum* darstellen und die Läsion ansonsten im Körper belassen wird, soll mit den Konisationsverfahren eine primäre Entfernung der Läsion *in toto* erreicht werden. Dieser unterschiedliche Ansatz könnte sich, da Konisationen ungleich mehr Material enthalten als Biopsien, möglicherweise in einer höheren Repräsentativität der Konisate und somit in einer sich voneinander unterscheidenden Korrelation der histologischen Diagnosen mit denen der Zytologie niederschlagen.

In 240 unserer 606 Studienfälle (39,6%) basierte die histologische Diagnostik auf Konisationen, wobei 105 dieser Fälle für unsere „geeignete Paarbildung“ aus Histologie und Zytologie in Frage kamen, manchmal nach vorheriger Biopsie durchgeführt, und in 352 Fällen (58,1%) rein auf Biopsien. In den übrigen 14 Fällen wurde das histologische Endergebnis durch endozervikale Kürettagen und Hysterektomien bestimmt. (s.2.2.3, 2.2.4, 2.2.5)

#### **3.3.1. Vergleich der histologischen Konisationsdiagnostik mit der zytologischen Diagnostik**

Zuerst sollen die Konisationen den ersten zytologischen Befunden gegenübergestellt werden. Hierbei wurden alle Fälle berücksichtigt, in denen zwischen der zytologischen Befundung und der Konisation maximal 90 Tagen lagen, so dass man ausschließlich zeitnahe Diagnosen miteinander vergleichen konnte. Die Anzahl der Konisationen werden wieder sowohl als graduelle, als auch als histologische CIN-Einteilungen in der folgenden Tabelle dargestellt,

während auch die Zytologie wieder als graduelle Einteilung und als Pap-Befund nach der MN gegenüber gestellt wird (Tabelle 15).

In die histologische Kategorie einer CIN1 oder höher fielen 95 Fälle (90,5%), während in 10 Fällen, darunter fünf mit einem zytologischen Befund der Gruppe IVa/IVb, keine Läsion vorlag (9,5%). Von den insgesamt 41 Pap IIID-Befunden wurden 27 histologisch einer CIN3 und einer einem invasiven Karzinom zugeordnet (68,3%). Von den 62 zytologischen Befunden, die als Pap IVa/IVb eingestuft worden waren, wurden in der Histologie 55 als CIN3 oder höher diagnostiziert (88,7%). Beide Fälle der Gruppe V entsprachen auch histologisch ebenfalls einer CIN3. Von der anderen Seite aus gesehen wurde keines der vier Karzinome als solches zuvor zytologisch diagnostiziert, wobei hiervon drei doch aber als Ca in Situ erkannt wurden.

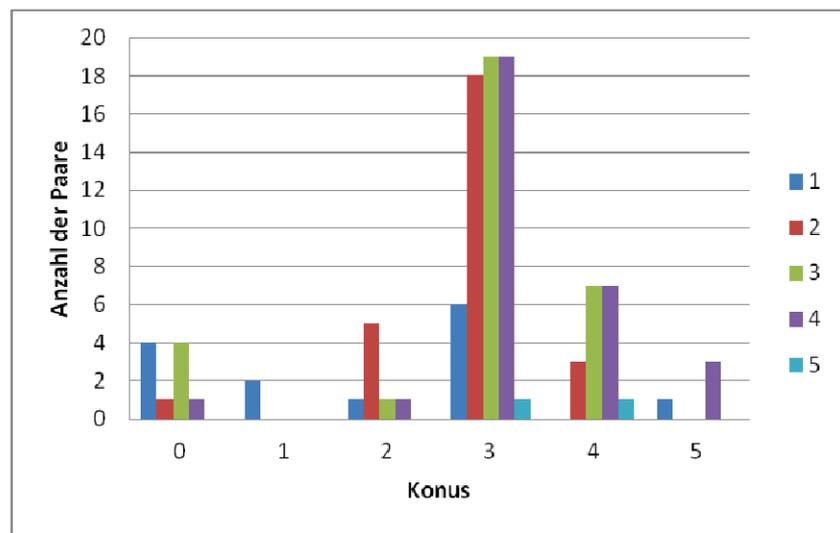
Der histologische Befund der vier Karzinome zeigte in einem Fall ein mikroinvasives Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines flächigen Carcinoma in situ. Zwei Fälle entsprachen Plattenepithelkarzinome im Stadium pT1b1 bzw. pT2, einer einem Adenokarzinom im Stadium PT1b1.

Histo/ CIN	Pap			Zytologie		graduelle Einteilung					
	IIID	IVa/b	V	Gesamt	1	2	3	4	5	Konus	
Keine	5	5		10	10	4	1	4	1		0
CIN1	2			2	2	2					1
CIN2	6	2		8	8	1	5	1	1		2
CIN3	27	52	2	81	63	6	18	19	19	1	3
					18		3	7	7	1	4
Inv. Ca	1	3		4	4	1			3		5
Gesamt	41	62	2	105	105	14	27	31	31	2	

**Tabelle 15:** Absolute Häufigkeitsverteilung der Korrelation der Zytologie mit dem histologischen Endergebnis bei Konisation; grün: histologische Befunde (links: CIN, rechts: graduelle Einteilung); blau: zytologische Befunde (links: MN, rechts: graduelle Einteilung); keine: keine CIN und kein invasives Karzinom nachweisbar; Inv. Ca: invasives Karzinom.

Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich berechnete sich mit 57,1% (60 von 105).

Anhand der folgenden Abbildung (Abb.11) erkennt man noch einmal bildlich die genaue Zusammensetzung der in der Histologie diagnostizierten hochgradigen Dysplasien. 38 Befunde setzen sich korrekterweise aus zytologisch erfassten Pap IVa/b-Befunden zusammen. 1 Patientin erhielt die zytologische Vordiagnose eines invasiven Karzinoms und bei 24 Personen ging man von einem Pap IIID-Befund aus. Mit Hilfe des roten Balkens kann man eine breit gefächerte Verteilung der mittleren Dysplasien in Form eines Pap IIID-Vorbefundes erkennen. Größtenteils stellte sich eine histologisch erkannte hochgradige Veränderung heraus, während weitestgehend eine weitere Aufteilung in mittelgradige Dysplasien und Ca in Situ stattfand. Die Tendenz einer Pap IIID-Gruppe wird also auch hier höher eingestuft. Zytologisch vordiagnostizierte Pap IVa/b-Befunde, die hier als grüne und lila Balken dargestellt werden, haben hingegen eine gute Treffsicherheit, da deren hauptsächlichlicher Anteil sich auf die CIN3-Befunde, im Sinne von hochgradigen Dysplasien und Ca in Situ-Fällen, verteilt.



**Abb. 11:** Häufigkeitsverteilungen der Konisation und der Zytologie; Abszisse: Angabe der Konisationen in gradueller Einteilung von 0-5; Ordinate: Anzahl der zytologischen Paare

#### Fazit:

Im Vergleich zu dem in Tabelle 8 dargestellten Gesamtergebnis aller histologischer und zytologischer Paarvergleiche ist das Fehlen eines histologischen Korrelates für den zytologisch erhobenen Befund mit 9,5% gegenüber 15,7% wesentlich seltener. Bei Pap IIID-Befunden war histologisch eine CIN3-Läsion oder ein invasives Karzinom mit 68,3% gegenüber 52,4% deutlich häufiger. Der Anteil von Fällen eines Pap IVa/IVb oder Pap V mit einer histologischen

Diagnose von mindestens einer CIN3 betrug 89,1% gegenüber 93,3% und war damit unerwartet etwas niedriger. Die Konkordanz der Befunde lag im genauen Gruppenvergleich höher und berechnete sich mit 57,1% gegenüber 48,2%. (Binomialtest:  $p=0,4063$ )

### 3.3.2. Vergleich der Diagnostik an Probeexzisionen mit der Zytologie

Im Folgenden sollen die Ergebnisse von Biopsien korrespondierenden zytologischen Befunden gegenübergestellt werden. Hierbei wurden alle Fälle berücksichtigt, in denen zwischen der zytologischen Befundung und der Biopsie maximal 90 Tagen lagen, ohne dass weiterführende operative Eingriffe vorgenommen wurden. Aufgrund der Wahl des 90-Tage-Intervalls wurde auch hier verwirklicht, dass wir ausschließlich zeitnahe Diagnosen miteinander verglichen haben.

Wie man der nachfolgenden Tabelle 16 entnehmen kann, konnten hier 485 Fälle aus der Gesamtstudie separat betrachtet werden.

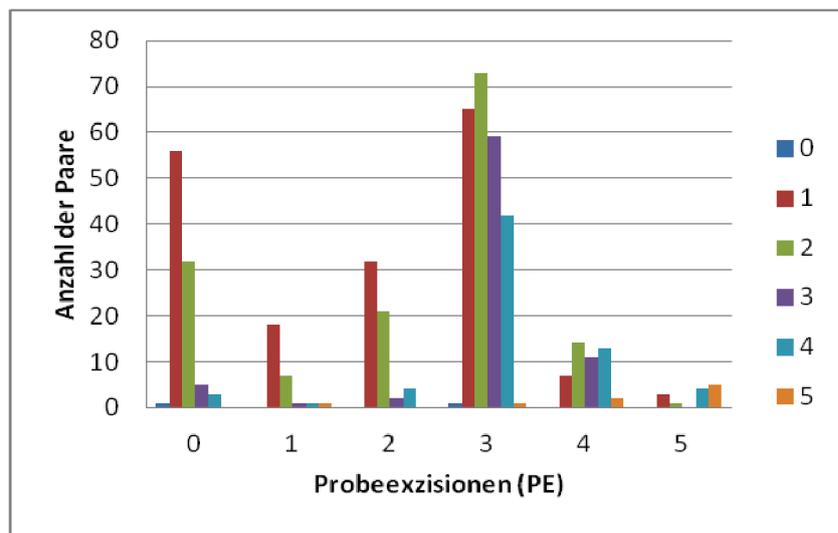
Histo/ CIN	Pap				Zytologie		gradueller Einteilung						
	I/II	IIID	IVa/b	V	Gesamt	Gesamt	0	1	2	3	4	5	PE
keine	1	88	8		97	97	1	56	32	5	3		0
CIN1		25	2	1	28	28		18	7	1	1	1	1
CIN2		53	6		59	59		32	21	2	4		2
CIN3	1	159	125	3	288	241	1	65	73	59	42	1	3
						47		7	14	11	13	2	4
Inv. Ca		4	4	5	13	13		3	1		4	5	5
Gesamt	2	329	145	9	485	485	2	181	148	78	67	9	

**Tabelle 16:** Korrelation zytologischer und histologischer Befunde, in Form von Probeexzisionen (PE); Angaben wie zuvor

Als CIN1 oder höher wurden histologisch 388 Fälle (80,0%) eingestuft; in 97 Fällen (20,0%), darunter acht mit einem zytologischen Befund der Gruppe IVa/IVb, wurde keine Läsion nachgewiesen. In der Gruppe der 329 Fälle umfassenden Pap IIID-Befunde wurden histologisch 159 einer CIN3 und vier einem invasiven Karzinom zugeordnet (49,5%). Von den 145 zytologischen Befunden der Gruppe Pap IVa/IVb wurden histologisch 129 als CIN3 oder höher

eingeteilt (89,0%). Von den neun Fällen der Gruppe V wurde einer als CIN1, drei als CIN3 und fünf als invasive Karzinome diagnostiziert. Anders herum gesehen, wurden die zytologischen Abstriche in den 13 Fällen, in denen sich histologisch ein Karzinom darstellen ließ, in neun Fällen als mindestens Pap IVa und in vieren als Pap IIID beurteilt. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich erreichte 43,2% (209 von 485).

Anhand der folgenden Abbildung (Abb. 12) kann man die Tabelle 16 noch einmal als bildliche Darstellung verinnerlichen. Die blauen und lila Balken geben Aufschluss über die Verteilung von zytologisch diagnostizierten Pap IVa/b-Befunden und zeigen bei der hauptsächlich graduellen Aufteilung in 3 und 4, im Sinne eines histologischen CIN3-Befundes, eine recht gute Treffsicherheit. Als nicht ganz kongruent zur Histologie erweist sich wieder der Vorbefund einer Pap IIID-Gruppe, die man anhand der roten und grünen Balken erkennt. Der größte Anteil stellt sich als histologische hochgradige Dysplasie heraus, während bei einem weiteren großen Teil in der Pathologie keine neoplastischen Veränderungen nachgewiesen werden können.



**Abb. 12:** Häufigkeitsverteilungen der zytologischen Befunde im Vergleich zu den Biopsien in Form von Probeexzisionen; Abszisse :graduelle Einteilung der Probeexzisionen; Ordinate: Anzahl der Paare

#### Fazit:

Als Fazit soll auch hier der Vergleich zu dem in Tabelle 8 dargestellten Gesamtergebnis aller histologischer und zytologischer Paarvergleiche stehen. Kein histologisches Korrelat für den zytologisch erhobenen Befund fand sich mit 19,8% gegenüber 15,7% im Gesamtvergleich deutlich häufiger. Bei Pap IIID-Befunden wurde histologisch eine CIN3-Läsion oder ein

invasives Karzinom mit 49,5% gegenüber 52,4% etwas seltener diagnostiziert. Der Anteil von Fällen eines Pap IVa/IVb oder Pap V mit einer histologischen Diagnose von mindestens einer CIN3 betrug 89,0% gegenüber 93,3% und war damit etwas niedriger. Die Konkordanz der Befunde erreichte im genauen Gruppenvergleich 43,2% gegenüber 48,2%. (Binomialtest:  $p=0,0024$ )

### 3.3.3. Zusammenfassende Betrachtung beider diagnostischen Vergleiche

Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Kenndaten beider in Kapitel 3.3 gezogenen Vergleiche noch einmal in Tabelle 17 zusammengefasst.

Fallkonstellation	Histologische Gewebsart		
	Konisation	Biopsie	Histo-Endergebnis
Fallzahl	105	485	606
Pap IIID	39,0%	67,8%	62,8%
Pap IVa/IVb/V	61,0%	31,8%	37,2%
CIN $\geq$ 1 bei Pap $\geq$ IIID	87,8%	80,0%	84,3%
keine CIN bei Pap $\geq$ IIID	9,5%	19,8%	15,7%
CIN $\geq$ 3 bei Pap IIID	68,3%	49,5%	52,4%
CIN $\geq$ 3 bei Pap > IIID	89,1%	89,0%	93,3%
Konkordanz	57,1%	43,2%	48,2%

*Tabelle 17: Synoptische Darstellung der wichtigsten Kenndaten für die Korrelation zytologischer und histologischer Befunde nach Konisation bzw. Biopsie; n = 590. Nicht berücksichtigt gegenüber der Gruppe „alle Fälle“ sind 14 anderweitig behandelte Patientinnen (s. Kapitel 2.2.5)*

Im Vergleich beider Untergruppen ist zunächst auffällig, dass sich die Verteilung der zytologischen Befunde als Pap IIID bzw. Pap IVa/IVb bei Konisationen ca. im Verhältnis 2:1 und bei Biopsien im Verhältnis 1:2 darstellt. Außerdem ist die Korrelation zwischen Zytologie und Histologie bei Konisaten gegenüber Biopsien deutlich höher, sowohl bezogen auf das Auffinden einer Läsion (ab CIN1) überhaupt (90,5% vs. 80,0%), als auch auf ihr Fehlen, welches bei Konisaten halb so häufig ist (9,5% vs. 20,0%). Histologisch als schwerwiegend eingestufte Veränderungen (ab CIN3) waren bei Konisation von Pap IIID-Fällen fast schon die Regel (88,7%) und traten bei Biopsien in knapp der Hälfte der Fälle auf (49,5%). Bei einem

Pap-Befund ab IVa hingegen (also Pap IVa/IVb oder Pap V) erwiesen sich die Werte für Veränderungen ab CIN3 für beide histologischen Entnahmeverfahren als gleich (~ 89%).

### 3.4. Vergleich auswärts erhobener zytologischer Vorbefunde mit denen des Schwerpunktes Cytopathologie

Bei allen in unserer Studie betrachteten Patientinnen wurde zuvor außerhalb der Klinik bereits ein auffälliger Pap-Befund diagnostiziert. Das heißt, in einem vorherigen Screening im Zuge der Vorsorgeuntersuchung beim Gynäkologen wurde nach der MN eine Gruppe IIw/k, III, IIID, IVa/b oder V festgestellt. Bei 516 Frauen waren die jeweiligen Vorbefunde auf den Begleitscheinen angegeben, so dass diese mit den gynäkologischen Abstrichen, die zur weiteren Abklärung in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Universität Düsseldorf durchgeführt wurden, verglichen werden konnten (Tabelle 18) Die Auswertung der gynäkologischen Abstriche erfolgt im Institut für Zytopathologie, wobei hier die bereits oben angegebene graduelle Einteilung der Befunde verwendet wurde. Die Datumsangaben der auswärtigen Diagnosen waren hierbei nicht bekannt, doch aufgrund der Klärungsnotwendigkeit auffälliger Abstriche im Allgemeinen sollte die weitere Abklärung in der Dysplasiesprechstunde innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten erfolgen, so dass man hier von zeitnahen Befunden ausgehen kann.

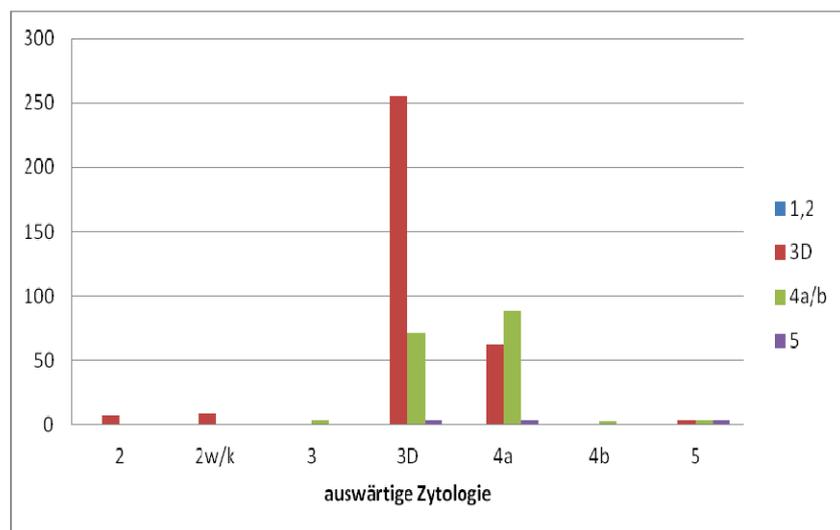
Auswärtige zytologische Vordiagnose (MN / Pap)	Befundung in der Cytopathologie am UKD							MN(Pap)					
	graduelle Einteilung								I, II	II k/w	III	IIID	IVa/b
	0	1	2	3	4	5	Gesamt						
I, II		4	3				7				7		
IIk/w		8	1				9				9		
III		1		1	2		4				1	3	
IIID		139	117	47	24	3	330				256	71	3
IVa	1	16	46	38	51	3	155	1			62	89	3
IVb					2		2					2	
V		1	2		3	3	9				3	3	3
<b>Gesamt-Ergebnis</b>	<b>1</b>	<b>169</b>	<b>169</b>	<b>86</b>	<b>82</b>	<b>9</b>	<b>516</b>	<b>1</b>			<b>338</b>	<b>168</b>	<b>9</b>

Tabelle 18: Vergleich der auswärtigen Zytologie mit der klinischen Zytologie; Angaben wie zuvor

Die in Tabelle 18 dargestellten genauen Daten lassen sich recht gut korrelieren, obwohl die Gruppeneinordnung nicht ganz gleich ist; so treten in den auswärtigen Befunden auch die Pap-Gruppen IIk/w bzw. III auf, und die Fälle von Pap IVa und Pap IVb wurden getrennt erfasst. Gleich eingestuft wurden insgesamt 256 Pap IIIID-Fälle, 91 Pap IVa/IVb-Fälle und drei Pap V-Fälle, insgesamt somit 350 oder 67,8%. Auswärts höher beurteilt als in der Cytopathologie des UKD wurden 69 Fälle (13,4%), umgekehrt war es in 97 Fällen (18,8%), also fast 1,5-mal so häufig. Jeweils drei Fälle wurden dabei als Pap V oder Pap IIIID bzw. umgekehrt beurteilt, die übrigen drei der insgesamt neun Pap V-Fälle wurden zweimal als Pap V beurteilt (33,3%). In einem Fall wurde eine auswärts als Pap IVa eingestufte Veränderung auf dem späteren Präparat in der Cytopathologie nicht mehr dargestellt (Pap I/II).

Aufgrund welchen klinischen oder kolposkopischen Befundes die 16 Patientinnen, die auswärts als Pap I/II oder Pap IIk/w beurteilt wurden, bereits in eine Dysplasiesprechstunde überwiesen wurden, ließ sich nicht mehr klären. Alle 16 Abstriche, die daraufhin in der Frauenklinik entnommen wurden, entsprachen nun einem Pap IIIID. Bei den vier Patientinnen, deren auswärtige Ausstriche als Pap III diagnostiziert worden waren, wurden im Zweitausstrich auffällige Befunde dargestellt, und zwar einmal eine leichte Dysplasie (Pap IIIID), einmal eine schwere Dysplasie (Pap IVa) und zweimal ein Ca in Situ (Pap IVa).

Die Verteilung der zytologischen Diagnosen lässt sich auch anhand der nachfolgenden Abb. 13 noch einmal gut nachvollziehen.



**Abb. 13:** *Relative Häufigkeitsverteilung der Befunde der auswärtigen und der am Schwerpunkt Cytopathologie des UKD beurteilten Zytologien; Abszisse: auswärtige Zytologie; Ordinate: Anzahl der zytologischen Befunde; Farbangaben: Cytopathologie am UKD*

### 3.5. Der Vergleich histologischer Befunde mit der auswärtigen Zytologie

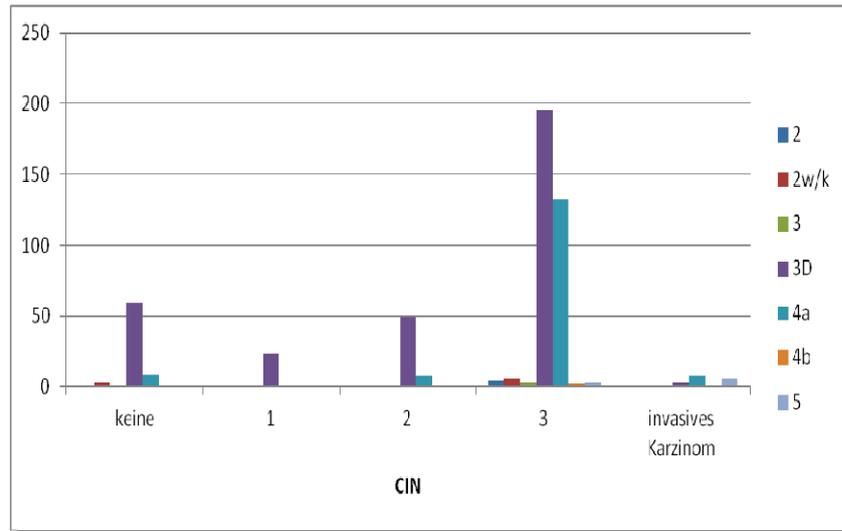
Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Histologie den Ergebnissen der auswärtigen zytologischen Befunde an allen 516 Fällen gegenübergestellt werden. (Tabelle 19).

Histo/ CIN	Pap/MN								Zytologie		gradueller Einteilung				Histo
	I/II	IIw/k	III	IIID	IVa	IVb	V	Gesamt	*	1/2	3/4	5			
keine	1	3		59	8			71	71	4	59	8		0	
CIN1	1			23	1			25	25	1	23	1		1	
CIN2	1			49	7			57	57	1	49	7		2	
CIN3	4	6	3	196	132	2	3	346	275	12	169	92	2	3	
								71		1	27	42	1	4	
Inv. Ca			1	3	7		6	17	17	1	3	7	6	5	
Gesamt	7	9	4	330	155	2	9	516	516	20	330	157	9		

**Tabelle 19:** Korrelation histologischer Befunde mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor; \*= Zusammenfassung der Gruppen Pap I, Pap II, Pap IIw/k, Pap III

Von den 516 Fällen zeigten 445 histologisch eine Veränderung der Kategorien CIN1 oder höher (86,2%); in den übrigen 71 Fällen, darunter acht mit einem zytologischen Befund als Pap IVa, fand sich kein Korrelat hierfür (13,8%). Von den 330 Pap IIID-Befunden wurden 196 histologisch als CIN3 und drei als invasives Karzinom eingestuft (60,3%). Von den 166 Befunden als Pap IVa oder höher wiesen 150 ein entsprechendes histologisches Korrelat als mindestens CIN3 auf (90,4%). Alle neun Fälle der Pap-Gruppe V waren mindestens CIN3. Von den 17 invasiven Karzinomen lagen in 13 Fällen zytologische Befunde der Pap-Gruppen IVa bzw. V vor (76,5%), vier Fälle waren hingegen als Pap III bzw. Pap IIID vorbefundet. Die Konkordanz im genauen Gruppenvergleich lag bei 41,3% (213 von 516). Schlägt man aus Gründen besserer Vergleichbarkeit der Gruppennzahl die Fälle mit Pap IIk/w dem Pap I/II zu und die Fälle des Pap III dem Pap IIID, so ergibt sich hier eine Konkordanz von 41,9% (216 von 516).

Anhand des lila Balkens in der nachfolgenden Abb.14 lässt sich auch gut veranschaulichen, dass gerade im Bereich der Interpretation von Pap IIID-Befunden in der späteren Histologie die größten Abweichungen bestehen und diese Befunde den größten Anteil ausmachen.



**Abb. 14:** *Korrelation der histologischen Endergebnisse mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie*

### 3.5.1. *Vergleich der histologischen Untergruppen in Form von Konisationen und Biopsien zur auswärtigen Zytologie*

Des Weiteren sollen die Biopsien und die Konisationen der auswärtig bestimmten Zytologie einzeln gegenübergestellt werden. Da sich das Histo-Endergebnis wie oben beschrieben (s. Kapitel 2.2.5) zusammensetzt, gibt es bei der Gegenüberstellung von Probeexzisionen und der auswärtigen Zytologie 469 Befunde und bei dem Vergleich von Konisaten und auswärtiger Zytologie 242 Befunde. Zum Teil wurden also bei einem auswärtigen Befund sowohl Biopsien als auch Konisationen entnommen, so dass eine klare Abgrenzung in Untergruppen nicht möglich ist und eine doppelte Zuordnung vorkommen kann.

In der nachfolgenden Tabelle 20 sind die Korrelation der Befunde der ersten Biopsien in der Universitätsklinik Düsseldorf mit der auswärtigen Zytologie wiedergegeben. Von den 469 Befunden konnten 60,1% (282 von 469) der ersten Biopsien histologisch als schwerwiegende Läsion bzw. als Ca in Situ klassifiziert werden. Davon wurden zuvor 39,0% (110 von 282) entsprechend zytologisch zugeordnet. 57,8% (163 von 282) wurden zytologisch niedriger eingeschätzt und als leichte bzw. mittelgradige Dysplasie beurteilt. Weitere 8 Befunde (2,8%) wurden als Pap I/II, IIw/k oder III eingestuft. Bei einem Befund (0,4%) gingen die Zytologen von einem invasiven Karzinom aus.

8 von 469 Befunden (1,7%) erwiesen sich histologisch als invasives Karzinom; hiervon wurde die Hälfte (50%) zuvor zytologisch ebenso eingestuft. Bei 2 Befunden (25%) ging man von einem Pap IV a aus, bei einem von einem Pap IIID und bei einem von einem Pap III.

56 der 469 Befunde (11,9%) erwiesen sich als CIN2, also als mittelgradige Dysplasie. Davon wurden ca. 83,9% (47 von 56) auch zytologisch als diese diagnostiziert. Bei 7 Befunden gingen die Zytologen von einem Pap IVa und bei 2 Befunden von einem Pap I/II aus.

Eine CIN1 wurde in 6,6% (31 von 469) der Fälle diagnostiziert. Zytologisch erkannt wurden davon vorher 83,9% (26 von 31), während zwei als Ca. in situ und eine als invasives Karzinom interpretiert wurden. In einem Fall gingen die Zytologen von einem Pap I/II bzw. Pap III aus.

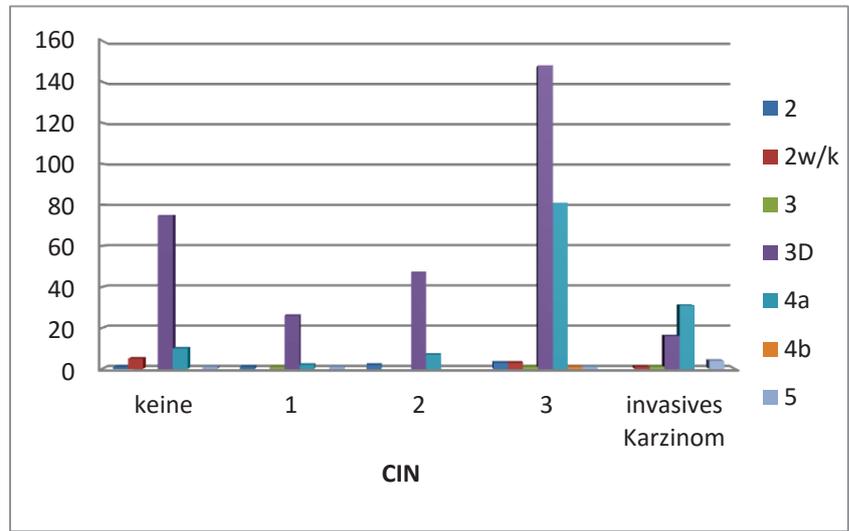
PEI/ CIN	Pap/MN			auswärtige Zytologie					graduelle Einteilung			Histo		
	I/II	IIw/k	III	IIID	IVa	IVb	V	Gesamt	*	1/2	3/4		5	
keine	1	5		75	10		1	92	92	6	75	10	1	0
CIN1	1		1	26	2		1	31	31	2	26	2	1	1
CIN2	2			47	7			56	56	2	47	7		2
CIN3	3	3	1	148	81	1	1	238	282	8	163	110	1	3
		1		15	28			44						4
Inv. Ca			1	1	2		4	8		1	1	2	4	5
Gesamt	7	9	3	312	130	1	7	469	469	19	312	131	7	

*Tabelle 20: Korrelation erster Biopsien der Universitätsklinik Düsseldorf mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor*

In 19,6% (92 von 469) konnte histologisch keine Dysplasie erkannt werden. Hier wurde bei einer Person zuvor ein Pap I/II und bei 5 weiteren ein Pap IIw/k vermutet. In 81,5% (75 von 92) gingen die Zytologen von einem Pap IIID-Befund, in 10,8% von einem Pap IVa aus. Bei einer Person wurde der Verdacht eines invasiven Karzinoms geäußert.

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms (Abb. 15) erkennt man, dass eine CIN3 am häufigsten zytologisch als Pap IIID diagnostiziert wurde. Es ist allerdings auch die Gruppe, die am häufigsten übereinstimmend beurteilt wurde. Geringgradige sowie mittelgradige Läsionen wurden meist richtig als Pap IIID bestimmt. Allerdings kam es auch oft vor, dass sich Pap IIID

Vermutungen nicht bestätigten und keine Dysplasie histologisch erkennbar war. Invasive Karzinome wurden meist zytologisch geringer eingestuft.



**Abb. 15:** *Korrelation der ersten Biopsien mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie*

Betrachtet man ausschließlich die ersten Konisationen im Vergleich zu der auswärtigen Zytologie in der nachfolgenden Tabelle 21, so lässt sich die Tendenz der Zytologie zu niedrigeren Einstufungen noch mehr bestätigen. 189 von 242 Fällen (78,1%) erwiesen sich histologisch als CIN3, doch wurden in der auswärtigen Zytologie 64,6% (122 von 189) lediglich als Pap IIID diagnostiziert. 29,6% (56 von 189) wurden zytologisch als Pap IVa beurteilt. Bei 3 von 189 Fällen gingen die Zytologen von einem invasiven Karzinom aus. Bei 7 Patientinnen wurde lediglich ein Pap I/II, IIw/k oder Pap III – Befund vermutet.

Alle 6 Karzinome wurden zuvor zytologisch nicht erkannt, sondern lediglich als Pap IIID oder Pap IVa zytologisch diagnostiziert.

CIN1 und CIN2- Läsionen wurden in 71,4% (5 von 7) bzw. 65,0% (11 von 17) zytologisch als Pap IIID eingestuft, wie man auch anhand des lila Balkens in der Abb. 16 erkennen kann.

In 23 von 242 Fällen (9,5%) konnte histologisch trotz zytologischem Pap IIID- (73,9%) bzw. Pap IVa-Befund (17,4%) im Zuge der Konisation keine Dysplasie festgestellt werden.

Konus1/ CIN	Pap/MN					auswärtige Zytologie				graduelle Einteilung			Histo
	I/II	IIw/k	III	IID	IVa	IVb	V	Gesamt	*	1/2	3/4	5	
keine		2		17	4			23	23	2	17	4	0
CIN1				5	2			7	7		5	2	1
CIN2	2		1	11	3			17	17	3	11	3	2
CIN3	1	3	3	122	56	1	3	189	149	7	93		3
								40			29	9	4
Inv. Ca				4	2			6	6		4	2	5
Gesamt	3	5	4	159	67	1	3	242	242	12	159	3	3

**Tabelle 21:** Korrelation erster Konisationen der Universitätsklinik Düsseldorf mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor

Fazit: Man erkennt, dass sowohl bei den Biopsaten wie auch bei den Konisaten besonders CIN3-Läsionen zytologisch niedriger eingestuft werden. Lediglich bei 39,0% der Probeexzisionen und bei 29,6% der Konisationen stimmten das auswärtige zytologische und das histologische Bild einer schwerwiegenden Läsion überein.

Die Konkordanz der Biopsien und auswärtigen Zytologien liegt bei ca. 41,2%, während die der Konisation und der auswärtigen Zytologien mit etwa 31,0% noch deutlich darunter liegt.

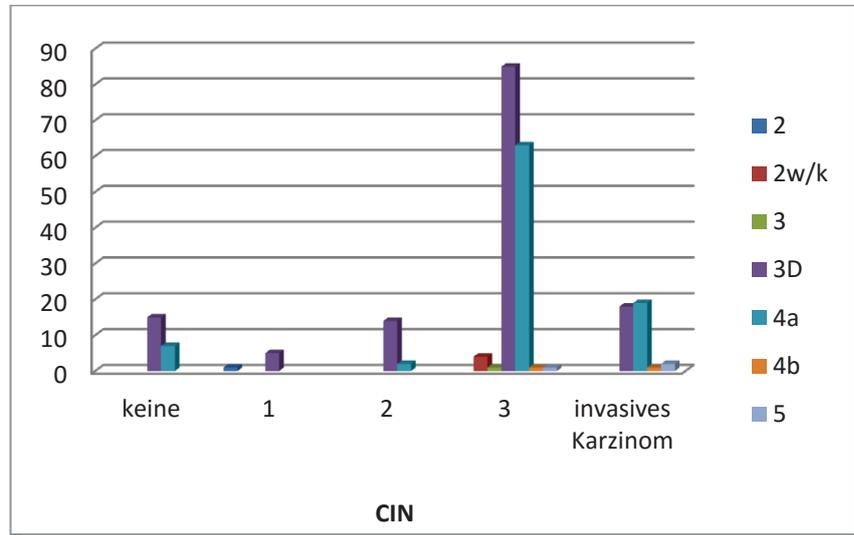
In der folgenden Tabelle 22 soll noch einmal der Vergleich der auswärtigen zur hauseigenen Zytologie und der Biopsie bzw. Konisation gezeigt werden.

Korrelation	Konkordanz
Auswärtige Zytologie vs. PE	~41%
Auswärtige Zyto vs. Konus	~31%
Interne Zyto vs. PE	~43%
Interne Zyto vs. Konus	~57%

**Tabelle 22:** Konkordanzraten im Vergleich, alle Angaben wie zuvor

Es zeigt sich, dass bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der auswärtigen Zytologie zu den Probeexzisionen bzw. Konisationen die Konkordanz bei den Konisaten geringer ist, während

bei der internen Zytologie hingegen eine bessere Konkordanz der Konisationen erkennbar ist. Die Ergebnisse der Vergleiche der Biopsien mit den beiden zytologischen Befunden sind relativ ähnlich (41% vs. 43%).



**Abb. 16:** *Korrelation der ersten Konisationen mit der auswärtig bestimmten Zytologie; Abszisse: Histologie in CIN; Ordinate: Anzahl der Häufigkeiten; Balkenfarben: auswärtige Zytologie*

### 3.6. Der auswärtige klinische bzw. kolposkopische Verdacht auf das Vorliegen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie

Der Verdacht auf eine zervikale intraepitheliale Neoplasie kann mit Hilfe der kolposkopischen Untersuchung oder klinisch als Verdacht bei positivem Pap-Befund gestellt werden. In 120 Fällen war eine solche Einstufung auf dem Begleitschein angegeben. Im Falle eines nicht eindeutigen CIN-Verdacht, also z.B. bei der Angabe „CIN 1/2“, wurde der höchste angegebene Wert, im Beispiel dann „CIN 2“, verwendet.

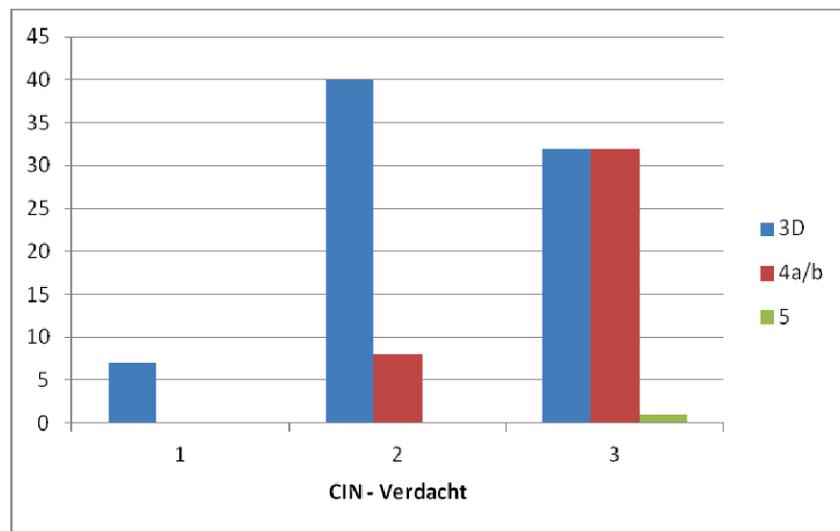
#### 3.6.1. Der Vergleich des CIN-Verdacht mit der klinischen Zytologie

In der nachfolgenden Tabelle 23 sind die Angaben auf dem Einsendeschein zu einem bereits erhobenen klinischen oder kolposkopischen CIN-Verdacht der ersten zytologischen Diagnose in der Zytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf gegenübergestellt.

Zytologie (Pap)				
CIN-Verdacht	IIID	IVa	V	Gesamtergebnis
1	7			7
2	40	8		48
3	32	32	1	65
Gesamtergebnis	79	40	1	120

**Tabelle 23:** Vergleich des auswärtigen CIN-Verdachts mit der klinischen Zytologie

Anhand der Tabelle 23 und der Abb. 17 lässt sich ablesen, dass in allen 120 Fällen ein zytologischer Befund der Gruppe IIID oder höher erhoben worden ist, wobei der Pap IIID selber mit 79 Befundungen (65,8%) deutlich häufiger war als ein Pap IVa mit 40 Diagnosen (33,3%); in einem Fall, in welchem eine CIN 3 vermutet worden war, war ein Pap V diagnostiziert worden (0,8%). Während die zytologischen Diagnosen als Pap IIID und Pap IVa im Verhältnis 79:40 vorlagen, war von den vermuteten Läsionen her gesehen zwischen CIN 1 bzw. CIN 2 zu CIN 3 ein Verhältnis von 55:65 vorgegeben gewesen. Die Konkordanz zwischen auswärtiger klinischer Vermutung und dem histologischen Endergebnis errechnet sich mit 65,8% (79 von 120); eine gravierendere Läsion als angenommen wurde in 7,5% der Fälle (9 von 120) und eine geringer ausgeprägte in 26,7% der Fälle (32 von 120) histologisch diagnostiziert.



**Abb. 17:** Häufigkeitsverteilungen des CIN-Verdacht und der klinischen Zytologie; Abszisse: CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbliche Balken: zytologischer Befund (MN/Pap)

### 3.6.2. Der Vergleich des auswärtigen CIN-Verdacht mit dem histologischen Endergebnis

Anhand der Tabelle 24 bzw. aus Abbildung 18 kann man erkennen, dass in 15 der 120 Fälle histologisch später keine Läsion nachgewiesen wurde (12,5%), wobei hier in 14 der 15 Fälle bereits mindestens von einer CIN2 ausgegangen worden war. Insgesamt fällt auf, dass in der Mehrheit der Fälle eine CIN3-Läsion (54,2%, 65 von 120) angenommen worden war und dass in keinem der Fälle klinisch-kolposkopisch an ein Karzinom gedacht worden war, obgleich sich hinterher sechs Fälle als bereits invasiv erwiesen (5,0%).

Die Konkordanz zwischen Vermutung und histologischem Endergebnis betrug 48,3% (58 von 120); eine gravierendere Läsion als vermutet ergab sich in 32,5% der Fälle (39 von 120) und eine geringer ausgeprägte oder gar keine in 19,2% der Fälle (23 von 120).

CIN-Verdacht	Histologisches Endergebnis							CIN				
	Graduelle Einteilung							keine CIN	1	2	3	Ca.
	0	1	2	3	4	5	Gesamt					
1	1	1	2	3			7	1	1	2	3	
2	11	2	7	25	3		48	11	2	7	28	
3	3	1	5	34	16	6	65	3	1	5	50	6
Gesamt-Ergebnis	15	4	14	62	19	6	129	15	4	14	81	6

Tabelle 24: Vergleich des CIN-Verdacht mit dem histologischen Endergebnis; alle Angaben wie zuvor

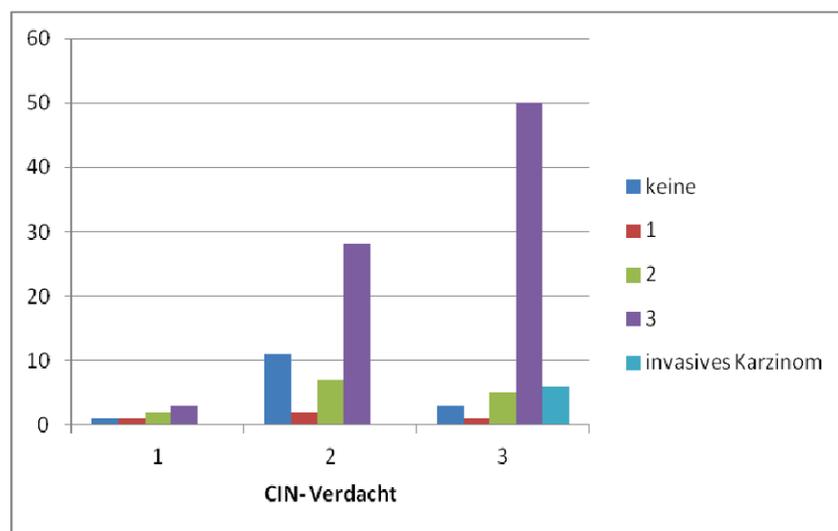


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung des histologischen Endergebnisses und des auswärtigen CIN-Verdacht; Abszisse: auswärtiger CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbige Balken: histologische Endergebnisse (CIN)

### 3.6.3. Der Vergleich des CIN-Verdacht mit der auswärtigen Zytologie

Wie man anhand Tabelle 25 und Abbildung 19 erkennen kann, liegen Daten von 99 Patientinnen vor, bei denen sowohl ein auswärtiger CIN-Verdacht, als auch eine auswärtige Zytologie erhoben wurden.

Zyto außerhalb (Pap)						
CIN-Verdacht	II	IIk/w	IIID	IVa	V	Gesamtergebnis
1	1		3			4
2	2		37	5		44
3	1	1	31	17	1	51
Gesamtergebnis	4	1	71	22	1	99

Tabelle 25: Vergleich des histologischen CIN-Verdacht mit der auswärtigen Zytologie; alle Angaben wie zuvor

In 94 der 99 Fälle war auswärts ein zytologischer Befund der Gruppe IIID oder höher festgestellt worden (94,9%); überwiegend wurde ein Pap IIID diagnostiziert (71 Fälle, 71,7%). In 22 Präparaten waren Veränderungen eines Pap IVa (22,2%) und in einem Fall solche eines Pap V (1,1%) dargestellt worden. Auch hier wiesen die zytologischen Diagnosen als Pap IIID und Pap IVa oder höher mit einem Verhältnis von 71:23 eine abweichende Verteilung zu der vermuteten Läsionen als CIN 1 bzw. CIN 2 und CIN 3 auf, welches 48:51 betrug. Die Konkordanz zwischen Vermutung und histologischem Endergebnis lag bei 57,6% (57 von 99); eine gravierendere Läsion als zuvor angenommen wurde zytologisch in 6,1% der Fälle (6 von 99) und eine geringer ausgeprägte in 36,4% der Fälle (36 von 99) diagnostiziert.

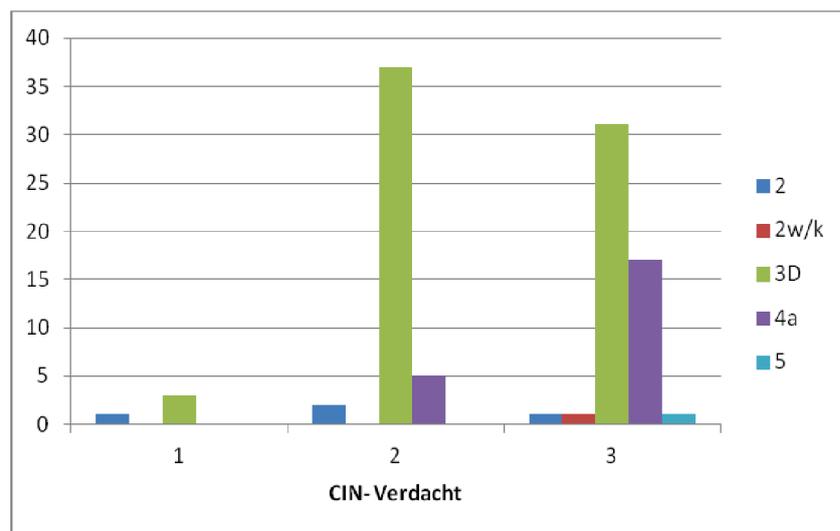
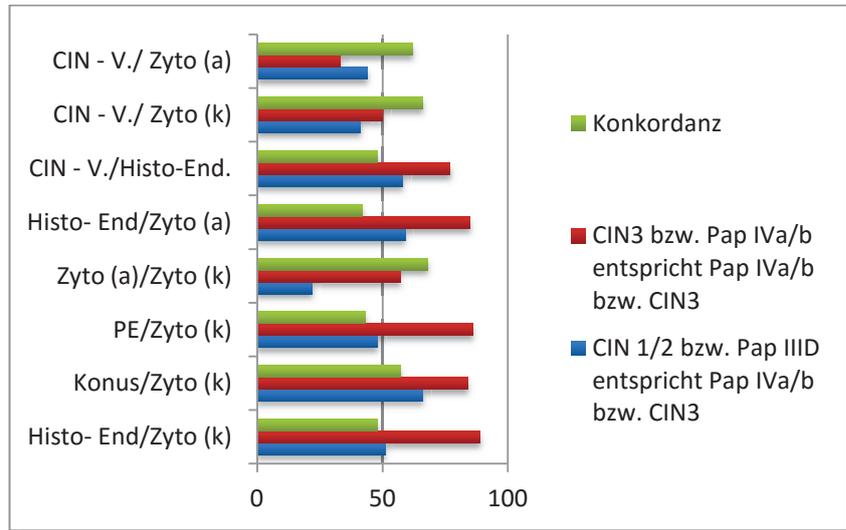


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung des CIN-Verdacht und der auswärtigen Zytologie; Abszisse: auswärtiger CIN-Verdacht; Ordinate: Anzahl der Befunde; farbige Balken: auswärtige Zytologie (MN/Pap)

### 3.7. Zusammenfassung der durchgeführten Korrelationsstudien

Zusammenfassend sollen noch einmal anhand der nachfolgenden Abb. 20 die für die Fragestellung relevantesten Ergebnisse übersichtlich dargestellt werden.



**Abb. 20:** Zusammenfassung der für uns wichtigsten Ergebnisse nach Korrelation; alle Angaben in %; V.=Verdacht; k=klinischer Befund; a=auswärtiger Befund

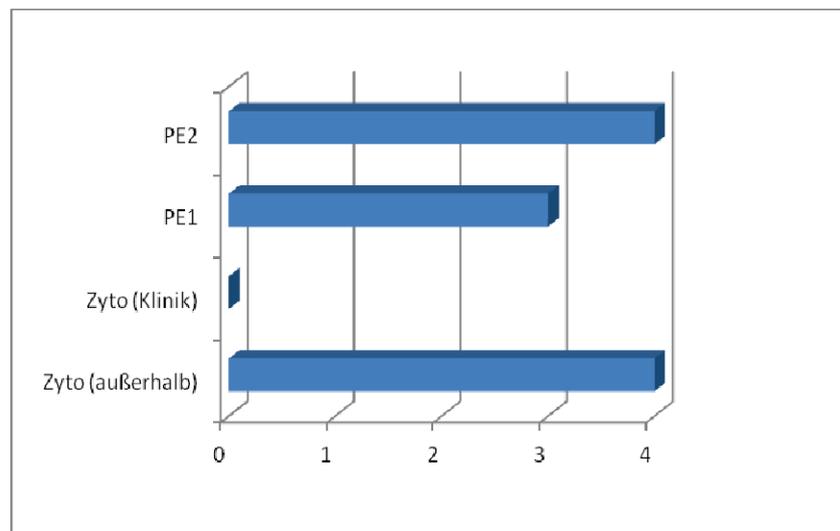
Interessant sind insbesondere die CIN1/2- bzw. Pap IIID-Befunde, die häufig bereits einer CIN3 bzw. einem Pap IVa/b-Befund entsprechen, wie man mit Hilfe des blauen Balkens erkennen kann. Am wenigsten diskrepant sind hierbei die auswärtigen und klinischen Zytologien, während sich bei den PE/Zyto- bzw. Histo-Endergebnis/Zyto-Korrelationen am wenigsten Übereinstimmungen zeigen. Anhand des roten Balkens sieht man, wie die CIN3- bzw. Pap IVa/b-Befunde bei den verschiedenen Vergleichen korrelieren.

### 3.8. Einzelfalldarstellungen

Im Folgenden sollen exemplarisch diverse komplexere Fallkonstellationen bzw. -verläufe im Zusammenhang dargestellt werden. Sie sollen die besonderen Schwierigkeiten, die zu möglichen Diskrepanzen in der zytologischen und histologischen Diagnostik führen können, verdeutlichen.

### Fall 47: Annahme eines Entnahmefehlers durch die Gynäkologie

Bei einer 24-jährigen Patientin, die bei einem auswärtigen Gynäkologen mit einer Gruppe Pap IVa bei nicht bekanntem HPV-Status vorbefundet wurde, gelangten zwei Abstriche des Gebärmutterhalses zur Begutachtung in die Zytopathologie der Universitätsklinik Düsseldorf. In dem Portio-Abstrich ließen sich mikroskopisch reichlich Plattenepithelien mit großen Intermediär- und Superficialzellen, was einem Proliferationsgrad der Stufe 3 nach Schmitt entspricht, nachweisen. Außerdem konnten vermehrt polymorphkernige Granulozyten, einige Histozyten, sowie eine Döderleinflora im Hintergrund festgestellt werden. In dem endozervikalen Abstrich konnten ebenfalls vermehrt polymorphkernige Granulozyten und außerdem Erythrozyten und Endozervikalzellen, mit zum Teil leicht vergrößerten und hyperchromatischen Zellkernen, erkannt werden. Da es in dem vorliegenden Material keinen Anhalt für dysplastische oder gar Ca. in situ-Zellen gab und lediglich ein gering entzündliches Zellbild mit hämorrhagischer Komponente vorlag, wurde bei dieser Patientin zytologisch ein Pap II-Befund der MN II diagnostiziert. In zwei zeitnahen Histologien in Form von Biopsien konnte hingegen zuerst eine schwere Dysplasie und schließlich einen Monat später bereits, wie auch im auswärtigen Pap-Befund angenommen, ein Ca. in Situ bestätigt werden (jeweils CIN 3).

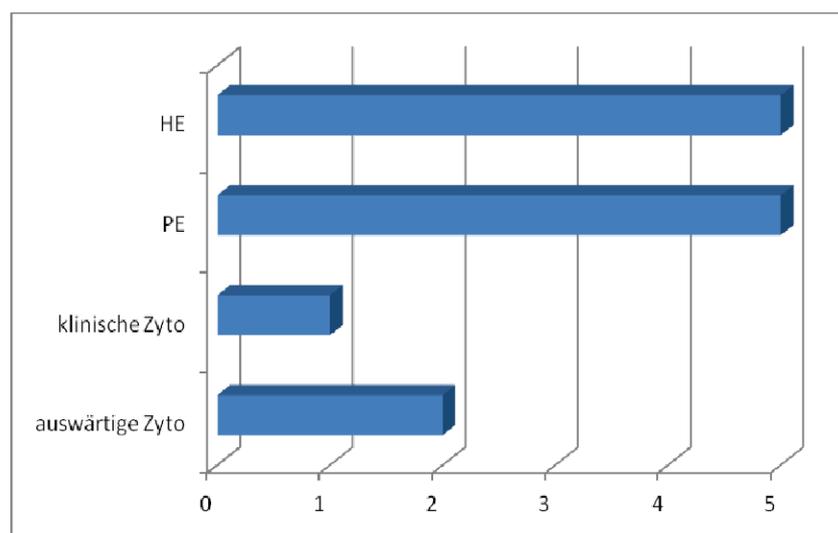


**Abb. 21:** Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 47; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben)

Interpretation: Nachdem auswärts ein Pap IVa-Befund vorgelegen hat und sich dieser im Grunde durch die histologische Darstellung einer CIN 3-Läsion bestätigten ließ, ist vernünftigerweise davon auszugehen, dass der am Schwerpunkt Cytopathologie beurteilte Ausstrich die entsprechenden Zellen der Pap IVa-Läsion nicht enthielt (Annahme eines Entnahmefehlers).

Fall 85: Annahme eines betont zur Tiefe wachsenden, zytologisch nicht detektierbaren Karzinoms

Bei einer auswärtig zytologisch auffälligen, mit einer Gruppe Pap IIID befundeten 47-jährigen Patientin konnte zytologisch im Universitätsklinikum Düsseldorf eine geringe Dysplasie des Plattenepithels bzw. eine LSIL mit diskreten Zeichen einer HPV-Infektion bestätigt werden, also wiederum ein Pap IIID-Befund gestellt werden. Zeitgleich zur Zytologie wurde in der Pathologie bei der Einsendung diverser Probeentnahmen der Portio die Infiltration eines mäßiggradig, differenzierten, nicht verhornenden Plattenepithelkarzinoms (G2) erkannt. Eine Woche später wurden drei stecknadelkopfgroße Biopsien der Harnblase eingesandt, die tumorfrei waren. Noch im selben Monat erfolgte eine Wertheim-Meigs-Operation, die sich aus der radikalen Hysterektomie sowie der systematischen Lymphonodektomie zusammensetzt. Der Uterus war mit einem 4,5 cm großen (maximaler Durchmesser), mäßiggradig differenzierten, partiell nekrotischen, gering verhornenden Plattenepithelkarzinom (G2) mit fokaler Infiltration des Isthmus uteri betroffen. Es wurde nach der TNM-Klassifikation der UICC ein Stadium pT2a2, pN1 (1/44), L0, V0, Pn0, G2, R0 bzw. ein FIGO-Stadium IIA2 festgestellt. Anschließend wurde eine Spülzytologie des Douglas-Raumes durchgeführt, in welcher keine weiteren Tumorzellen aufgefunden werden konnten.



**Abb. 22:** Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 85; Abszisse: Dysplasiestadium; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben)

---

Interpretation: Nachdem zwei zeitnahe Zytologien gleichlautend nur einen Pap IIID-Befund gezeigt hatten und dennoch ein invasives Plattenepithelkarzinom vorgelegen hat, wäre als Hypothese zu formulieren, dass es sich um ein Karzinom gehandelt haben dürfte, das von vornherein weniger Richtung Oberfläche, sondern direkt eher Richtung Tiefe gewachsen ist, so dass zur Oberfläche hin nur morphologisch vergleichsweise wenig auffällige Zellen nachweisbar waren.

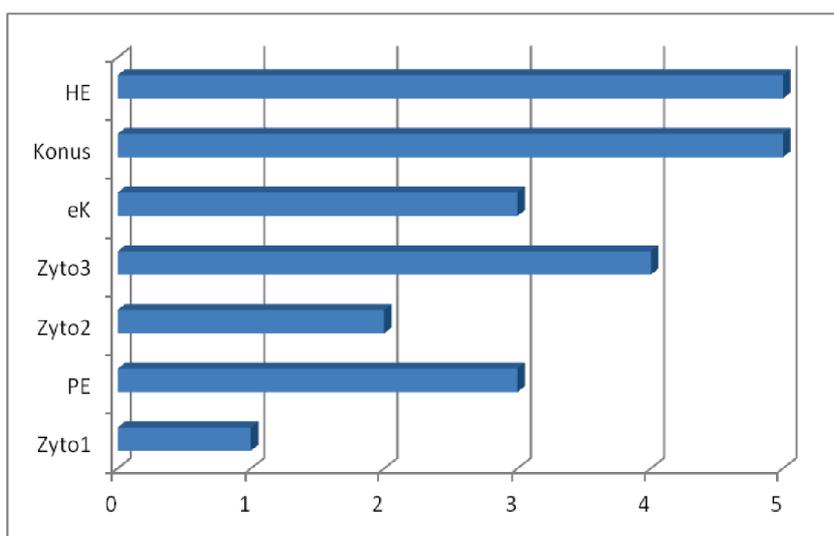
#### Fall 123: Annahme eines Karzinoms noch ohne erkennbare Tumordiathese

Eine zu Beginn der Behandlung 73-jährige Patientin wurde im Jahre 2009 aufgrund eines VIN3-Verdacht zur Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik überwiesen. Bei einer Abstrichentnahme von der Zervix konnte zytologisch ein Pap IIID-Befund mit einer geringen Dysplasie bzw. einer LSIL diagnostiziert werden. Außerdem wurden einige Proben für die Histologie entnommen, an denen zwei Condylomata acuminata, jeweils mit fokaler geringgradiger Plattenepitheldysplasie, ein verruköser dermaler Nävuszellnävus der Vulva, ein Schleimhautexzidat mit einem floriden Ulcus sowie granulierender Entzündung sowie an einem Hautexzidat der kleinen rechten Labie eine schwere Plattenepitheldysplasie mit Hyperkeratose, die bis in die Präparatränder hineinreichte, gefunden wurden.

Nach ca. 7 Monaten wurde eine erneute zytologische Untersuchung durchgeführt mit dem Resultat einer mäßiggradigen Dysplasie mit hämorrhagischer Komponente, entsprechend eines Pap IIID-Befundes bzw. einer HSIL. Histologisch erfolgte erst einmal keine weitere Abklärung.

Weitere 7 Monate später konnte eine erneute zervikale zytologische Diagnose im Sinne eines Ca in Situ, entsprechend eines Pap IVa-Befundes bzw. einer HSIL, gestellt werden. Zeitgleich erfolgte eine endozervikale Kürettage, in welcher Plattenepitheldysplasien schweren Grades mit Parakeratose erkannt wurden (CIN 3). Drei Monate später konnte ein Portioexzidat im Zuge einer Konisation mit hochgradiger Plattenepitheldysplasie, auch im Bereich von endozervikalen Drüsen mit dem Übergang in ein mäßiggradig differenziertes Karzinom, gesichert werden. Es handelte sich hierbei um ein invasives Karzinom, das histomorphologisch hochgradig verdächtig auf ein adenosquamöses Karzinom war und bis in den endozervikalen Resektionsrand hineinreichte. Zum Ausschluss eines invasiven Wachstums im Bereich der Absetzungsränder wurden weitere Schnittstufen angefertigt und letztendlich konnten hochgradige Plattenepitheldysplasien auch im Bereich von endozervikalen Drüsen mit dem Übergang in ein mikroinvasives, mäßiggradig differenziertes, nicht-verhornendes Platten-

epithelkarzinom mit einer maximalen horizontalen Ausdehnung von 4 mm und einer maximalen vertikalen Ausdehnung von 1mm diagnostiziert werden. Es wurde einer vorläufigen Kurzklassifikation der UICC von pT1a1, L0, V0, Pn0, G2 zugeordnet. Kurze Zeit später erfolgte schließlich eine Hysterektomie. Im Uterus konnte abschließend ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom im Bereich der Endo- und Ektozervix mit einer horizontalen Ausbreitung von 8mm und einer vertikalen Ausbreitung von 4mm gesichert werden. Es ließ sich ein FIGO-Stadium IB1 bzw. eine TNM-Klassifikation von pT1b1, pNx, L0, V0, Pn0, G2, R0 bestimmen.

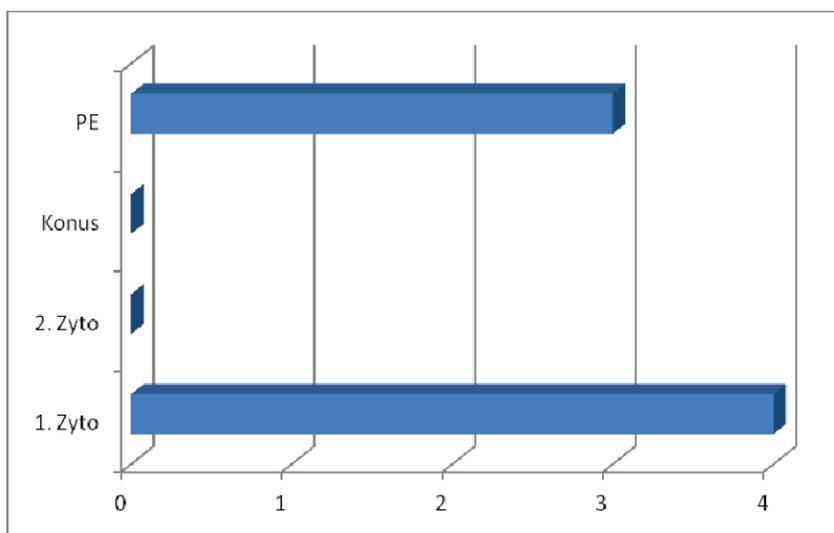


**Abb. 23:** *Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 123; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben)*

Interpretation: Der Fall zeigt zwei interessante Aspekte. Zum einen erkennt man in drei konsekutiven Abstrichen über 14 Monate eine Progredienz des zytologischen Befundes von leichten Dysplasien über mittlere Dysplasien bis hin zum Ca. in situ als Ausdruck eines hier offenbar schneller verlaufenden Prozesses. Zum anderen zeigt der Fall, dass Pap IVa-Diagnosen auch bei einem invasiven Karzinom möglich sind - wenn für Invasion charakteristische Ausreifungszeichen der unreifen Plattenepithelien und gleichzeitig Zeichen der Tumordiathese (sogenannter „schmutziger Hintergrund“) fehlen, sind Kriterien eines Pap IVb oder eines Pap V formal einfach nicht erfüllt.

### Fall 269: Nicht aufklärbare Diskrepanz zwischen gynäkologischer Zytologie (Pap IVa) und Gebärmutterhalshistologie

Bei einer HepC-, HPV- und HIV-positiven 50-jährigen Patientin wurde zytologisch ein Ca in Situ bzw. ein Pap IVa-Befund diagnostiziert. Kurz danach kam es zur Einsendung erneuter Ausstriche des Gebärmutterhalses, die zwar ein gering entzündliches Zellbild, doch keinen Nachweis von metaplastischen Plattenepithelien aufwiesen und somit einer Gruppe II der MN II zugeordnet wurden. Anschließend wurde zeitnah eine Konisation mit endozervikaler Nachresektion durchgeführt, die sich jeweils als dysplasiefrei herausstellte. Ferner erfolgte auch eine Exzision eines unreifen intraanal gelegenen Condyloms, das eine hochgradige Plattenepitheldysplasie aufwies.



**Abb. 24:** Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 269; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben). Die PE bezieht nicht auf den Gebärmutterhals, sondern auf den Analkanal.

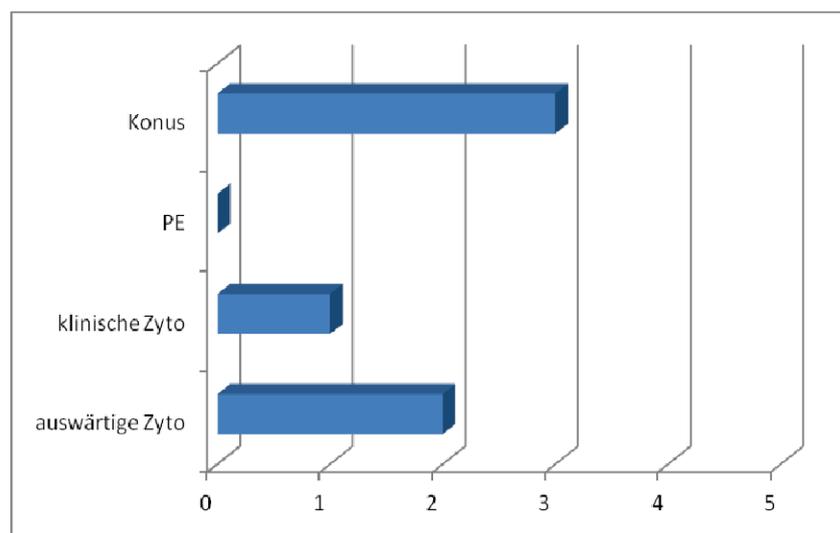
Interpretation: Zwischen dem zweiten zytologischen Befund (Pap II) und der dysplasiefreien Histologie vom Gebärmutterhals besteht ein konsistentes Ergebnis, nicht aber zum ersten zytologischen Befund (Pap IVa). Entweder wäre hier an eine spontane Regression oder Abstoßung eines kleinen Ca. in situ zu denken oder an eine Überinterpretation reaktiver Veränderungen durch die Zytologie, ferner auch an ein Nicht-Auffinden einer kleinen vorhandenen Läsion im Rahmen der Entnahme durch die Frauenklinik oder der histologischen Aufarbeitung durch das Institut für Pathologie.

Nur theoretisch denkbar wären noch zwei weitere Möglichkeiten, nämlich zum einen, dass der erste Abstrich, obgleich als „Zervix“ beschriftet, ein Analabstrich war (Beschriftungsfehler durch die Frauenklinik), oder, im Grunde ganz unwahrscheinlich, dass der erste gynäkologische Abstrich durch Zellen der schweren Dysplasie des Analkanals kontaminiert war.

Letztendlich bleibt hier aber die Ursache der Diskrepanz offen.

#### Fall 484: Falsch-diskrepanter Fall aufgrund des zunächst gewählten Verfahrens zur operativen Gewebsgewinnung

Eine 48-jährige Patientin wurde zur Abklärung eines auswärtig erhobenen Pap IIID-Befundes einer mittleren Dysplasie im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellig. Im zytologischen Abstrich (Untersuchung am Schwerpunkt Cytopathologie) fanden sich geringe dysplastische Veränderungen, was wiederum einen Pap IIID ergab, während die zeitgleiche histologische Biopsie in Kombination einer endozervikalen Kürettage diese nicht bestätigen konnte. Histologisch zeigte sich eine Portioschleimhaut mit Hyperkeratose, einer mittelgradigen chronischen Entzündung, einer Plattenepithelhyperplasie sowie einer re-epithelialisierten glandulären Ektopie ohne Nachweis von Dysplasien. Die Immunreaktion mit einem Antikörper gegen p16 fiel ebenfalls negativ aus. Drei Monate später erfolgte zur weiteren Abklärung eine Konisation, die schließlich das Vorhandensein einer schweren Dysplasie bestätigte (CIN 3).



**Abb. 25:** Diagnosen der jeweiligen Untersuchungen anhand des Fallbeispiels 484; Abszisse: Dysplasiegrad; Ordinate: Untersuchungen (zeitliche Abfolge von unten nach oben)

Interpretation: Der Fall illustriert auf der einen Seite den Aspekt der Abgrenzung der verschiedenen Dysplasiestadien zwischen den beiden zytologischen Untersuchungen, zum anderen aber auch die prinzipielle Problematik der Repräsentativität von Biopsien im Vergleich zu Konisationsverfahren wie dem LEEP; geht man vernünftigerweise von einem Vorbestehen der später gefundenen CIN3-Läsion aus, so wäre diese in Biopsie und Kürettage einfach nicht erfasst worden.

Insgesamt illustrieren die fünf dargestellten Fälle verschiedene Aspekte möglicher Diskrepanzen zwischen Klinik, Zytologie und Histologie und könnten noch um viele weitere Fälle ergänzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit erschien aber eine Beschränkung auf einige wenige Fälle ausreichend, um ein gewisses Gefühl für die Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Zell- und Gewebeproben zu vermitteln.

## 4. Diskussion

Im Verlauf der Diskussion sollen u.a. die Treffsicherheiten der zytologischen und histologischen Befunde nach Korrelation analysiert und die Ursachen für fehlende Übereinstimmungen, bzw. wie man diese minimieren kann, diskutiert werden. Außerdem werden unsere Befunde mit den Daten weiterer Studien verglichen. Dabei gilt es aber von vornherein herauszustellen, dass bereits das Design der im Folgenden erörterten Studien bzw. Datenzusammenstellungen nicht deckungsgleich ist.

### 4.1. Korrelationen von Histologie und Zytologie von Gebärmutterhalsproben im Kontext der Literatur

Seit dem Inkrafttreten der Qualitätsvereinbarung in der Zervixzytologie (KBV, 2007, S. 10) im Jahr 2007 erst existieren in Deutschland verpflichtende Jahresstatistiken der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV), z.B. auch der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, zu der auch Düsseldorf gehört, bzw. auch der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). In die KV-Statistik fließen die Angaben aller kassenärztlich tätigen Befunder gynäkologischer Abstrichzytologien ein; erstellt wird sie zum 30.6. des Folgejahres. Angegeben werden müssen seitens der Befunder zum einen die Zahl der Fälle, die jeweilig den Gruppen I, II, III, IIID, IVa, IVb und V der Münchner Nomenklatur II<sup>1</sup> zugeordnet wurden. Außerdem müssen für die Gruppen III „und höher“ die Ergebnisse histologischer Klärungen angegeben werden. Die Daten hierzu stammen aus Abfragen der Befunder bei den zuweisenden Gynäkologen, welche wiederum verpflichtet sind, die entsprechenden Befunde in Kopie zu übersenden bzw. dieses beim beurteilenden Histopathologen zu veranlassen. Dies bedeutet, dass das Follow-Up-Intervall der Patientinnen zwischen 6 Monaten (theoretische Abstrichentnahme: 31.12.) und 18 Monaten (theoretische Abstrichentnahme: 1.1.) liegt.

Entsprechend müsste es seit 2007 pro Jahr 17 Statistiken der Kassenärztlichen Vereinigungen (zwei in Nordrhein-Westfalen [KV Nordrhein und KV Westfalen-Lippe], ansonsten eine pro Bundesland) und je eine Statistik der KBV geben. Diese sind allerdings nicht allgemein öffentlich einsehbar, so dass genaue Daten nur insoweit vorliegen, wie wissenschaftliche Publikationen auf die Statistiken Bezug nehmen. Eine Ausnahme stellen die Daten der KV Nordrhein dar, die für diese Arbeit dadurch zur Verfügung stehen, dass sie seitens der KV dem

---

<sup>1</sup> Die letzte Jahresstatistik zur Münchner Nomenklatur II, welche zum 1.7.2014 durch die Münchner Nomenklatur III ersetzt worden ist, wird zum 30.6.2015 fällig. Ab dem Jahr 2016 werden dann die Jahresstatistiken nach der Münchner Nomenklatur III erfolgen, die ab Gruppe III einige Untergruppen mehr enthält (z.B. III-p, III-g, IIID-p, IVa-g, V-p ...); das Prinzip der Statistikerstellung bleibt aber unverändert.

---

jeweiligen Befunder, also auch dem Schwerpunkt Cytopathologie am UKD, in Kopie zur Verfügung gestellt werden.

Außerdem gibt es wenige Statistiken aus Einzelinstituten, die ihre eigenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet und veröffentlicht haben (Zimmermann, J., 2009; Freibauer, C. und Lachhofer, T., 2012).

Der Reiz der Statistiken der KVen liegt dabei darin, dass sehr große Datensätze verfügbar sind; nachteilig ist, dass in die Statistik die Beurteilungen vieler verschiedener zytologischer und histologischer Einrichtungen eingehen und damit Erfahrungen und Interpretationsweisen vieler Gruppen verarbeitet werden. Dieser Nachteil kann allerdings auch als Vorteil insofern verstanden werden, als dass möglicherweise damit eine Art „mittlere Abweichung“ von Histologie und Zytologie ablesbar ist. Außerdem werden in den Statistiken der KVen diejenigen Fälle nicht berücksichtigt, in denen die histologische Klärung von auffälligen zytologischen Befunden im Zuständigkeitsgebiet einer anderen KV erfolgte - dieses gilt beispielsweise für Patientinnen, deren Abstriche hier in Düsseldorf beurteilt worden sind (Zuständigkeitsgebiet der KV Nordrhein) und deren Histologie in Bochum befundet wurde (Zuständigkeitsgebiet der KV-Westfalen-Lippe). Da die Daten der KBV lediglich additiv aus den Daten der 17 Landes-KVen gebildet werden, wird dieser Effekt dort nicht korrigiert.

Die Einzelstatistiken wiederum sind unserem Ansatz in gewisser Weise ähnlich, aber diesem nicht gleich. Während die Ergebnisse bei uns aus dem Vergleich einer zytologischen Abteilung mit einer histologischen Abteilung entstammen, kann dieses bei den Einzelstatistiken nicht vorausgesetzt werden. Im Grunde werden Ergebnisse genau einer zytologischen Abteilung zwar den Ergebnissen der Histologien gegenübergestellt, wobei aber nicht sichergestellt sein kann, dass alle histologischen Proben der Patientinnen in derselben Abteilung histologisch aufgearbeitet worden sind. Auch unsere eigene KV-Statistik enthält Ergebnisse aus mehreren Pathologien - denn neben den Fällen der Dysplasiesprechstunde, deren histologische Proben allesamt im Institut für Pathologie am UKD untersucht worden sind, gehen in die KV-Statistik auch die Daten einer gynäkologischen Praxis in Siegen, eines Krankenhauses in Bochum und von Konsilfällen aus verschiedenen Zytologien (Wiesbaden, Dortmund, Detmold etc.) ein. Für die hier vorgelegte Studie gilt dieses aber nicht, da entsprechend dem Studiendesign hier ausschließlich Zytologien berücksichtigt worden sind, zu denen es aus dem Institut für Pathologie des UKD einen histologischen Befund gibt.

#### 4.1.1. Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Die Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung wurden für das Jahr 2012 kürzlich in einer Übersichtsarbeit tabellarisch vorgestellt (Schneider, V., 2014). Insgesamt wurden 16,2 Millionen Fälle aus den Jahresstatistiken der Landes-KVen additiv erfasst; 255.013 Fälle wurden als Gruppe III, IIID, IV oder V eingestuft, also als auffällig klassifiziert (Tabelle 26).

Gruppe nach Münchner Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Fälle (n)	<i>15.950.000</i>	43.270	181.903	27.178	2.662
histologisch geklärt (%)		17.1	9.4	81.9	78.8
keine Läsion (%)		39.4	14.7	2.8	2.2
CIN1 (%)		8.4	25.1	2.7	0.6
CIN2 (%)		8.9	28.8	8.2	1.0
CIN3 (%)		25.9	30.3	81.7	12.8
Zervix-Ca. (%)		6.2	0.6	3.8	47.4
anderes Malignom (%)		11.2	0.4	0.8	36.0
≥ CIN2 (%)		52.2	60.1	94.5	97.2
≥ CIN3 (%)		43.3	31.3	86.3	96.2

**Tabelle 26:** Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2012 (modifiziert nach Schneider, V. (2014)). Der kursiv gesetzte Wert von 15,9 Mio. Fällen für die Gruppe I / II ist aus der Gesamtzahl der Fälle (16,2 Mio.) und den Werten für die anderen Gruppen geschätzt. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen.

Als „Hallmarks“ der Daten der KBV ist hervorzuheben (vgl. letzte Zeile), dass die Diagnosen der Gruppen IV (94.5%) und V (97.2%) annähernd immer mindestens mit einer CIN2-Läsion (und höher) einhergehen, was aus Sicht der deutschen Gesamtzahlen sicherlich operative Klärungen bei diesen zytologischen Diagnosen rechtfertigt. Andererseits (vgl. Spalte Gruppe IIID) zeigt sich auch die bei uns ebenfalls erkennbare breite Verteilung der histologischen Diagnosen bei einer Gruppe IIID; in fast jedem dritten der histologisch geklärten Fälle (31.3%) lagen eine CIN3 bzw. bereits invasive Karzinome vor, 53.9% entsprachen dem histologischen Äquivalent der Gruppe IIID, und in 14.7%, d.h. jedem siebten histologisch geklärten Fall, lag

keine Läsion vor. Allerdings geben die Daten der KBV keine Details zu den operativen Verfahren (Biopsie vs. Konus bzw. Art des Konisationsverfahrens) an und unterteilen die Ergebnisse auch nicht nach dem recht variablen Beobachtungszeitraum.

Während diese Daten in der wissenschaftlichen Literatur weitgehend unkommentiert geblieben sind, wurden die Kumulativdaten für das Land Mecklenburg-Vorpommern (Tabelle 27) durch die Arbeitsgruppe um Marquardt verschiedentlich in Publikationen und auch auf Fortbildungen von Gynäkologen und Pathologen breiter analysiert (Marquardt, K., 2011).

Gruppe nach Münchener Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Fälle (n)	<i>1.780.000</i>	5.131	12.596	2.741	215
histologisch geklärt (%)		16.3	14.5	91.4	88.8
keine Läsion (%)		20	3	1	-
CIN1 (%)		18	20	4	-
CIN2 (%)		19	40	10	1
CIN3 (%)		37	34	81	25
Zervix-Ca. (%)		6	< 1	4	74
anderes Malignom (%)					
≥ CIN2 (%)		62	75	95	100
≥ CIN3 (%)		43	35	85	99

**Tabelle 27: Kumulative Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern für die Jahre 2005-2009 (modifiziert nach Marquardt, K. (2011)). Der kursiv gesetzte Wert von 1,78 Mio. Fällen von für die Gruppe I / II ist aus der Gesamtzahl der Fälle (360.000 Fälle pro Jahr) und den Werten für die anderen Gruppen geschätzt; die kursiv gesetzten Werte in der Zeile „≥ CIN2“ wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen.**

Fasst man die Daten aus Mecklenburg-Vorpommern als Teilmenge der KBV-Daten auf, wobei aber die Zeiträume (2005-2009 vs. 2012) nicht identisch sind, so lassen sich bei gleichartigen Trends auch Unterschiede beobachten. Auffällig ist vor allem die deutlich höhere Angabe der KBV von Fällen der Gruppe III ohne histologisches Korrelat (39.4% vs. 16.3%); außerdem sind auch die niedrigeren Zahlen der KBV für Fälle von „≥ CIN2“ sowohl für die Gruppe IIID (52.2% vs. 62%), als auch für die Gruppe IVa (60.1% vs. 75%) zu beachten. Gleich hingegen ist der Trend, dass ab der Gruppe IV eigentlich in fast allen Fällen ein Korrelat aus der

histologische Kategorie „ $\geq$  CIN2“ zu finden ist (Gruppe IV:94.5% vs.95% und Gruppe V 97.2% vs.100%).

Aus dem Bereich der KV Nordrhein wiederum liegen Werte zur Jahresstatistik aus den Jahren 2010 bis 2012 vor, die die Möglichkeit eröffnen, für einen identischen KV-Bereich jährlich denkbare Schwankungen als „Momentaufnahme“ zu vergleichen (Tabelle 28).

Gruppe nach Münchner Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Fälle (n)	2.091.393 2.021.033 2.091.199	7.684 2.154 2.556	23.363 21.637 23.807	3.264 2.973 3.607	429 366 400
histologisch geklärt (%)		4.3 30.9 27.5	15.0 10.0 10.5	75.9 79.0 81.3	74.8 81.4 82.3
keine Läsion (%)		40.8 34.6 39.0	24.9 12.6 13.7	3.0 2.3 2.6	3.1 4.0 2.7
CIN1 (%)		8.1 5.9 5.3	26.2 21.3 20.1	3.2 2.6 1.9	1.2 0.0 0.0
CIN2 (%)		8.4 6.3 8.5	26.0 31.5 32.1	8.0 7.7 7.0	1.6 0.0 0.9
CIN3 (%)		22.1 23.0 23.1	22.2 33.9 32.6	80.6 82.4 84.2	11.5 12.8 16.7
Zervix-Ca. (%)		8.9 7.4 8.0	0.5 0.3 0.6	4.5 4.0 4.0	48.6 45.3 44.7
Corpus-Ca. (%)		11.7 22.9 16.1	0.2 0.4 0.4	0.6 0.9 0.3	34.0 37.9 35.0
$\geq$ CIN2 (%)		51.1 59.5 55.7	49.0 66.1 66.2	93.7 95.1 95.5	95.6 96.0 97.3
$\geq$ CIN3 (%)		42.7 53.3 47.2	22.9 34.6 33.6	85.7 87.3 88.5	94.1 96.0 96.4

**Tabelle 28:** Kumulative Jahresstatistik Zervixzytologie der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein für die Jahre 2010 (schwarz), 2011 (rot) und 2012 (blau) (Biesterfeld, S.K., 2010, 2011, 2012). Alle Zahlen lagen als Rohdaten angegeben vor, so dass alle prozentualen Angaben selbst errechnet wurden und entsprechend kursiv gesetzt wurden. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich, von Rundungsfehlern abgesehen, jeweils auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „ $\geq$  CIN2“ und „ $\geq$  CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen.

Bei der hohen Zahl von pro Jahr > 2 Millionen Fällen wäre als Arbeitshypothese davon auszugehen, dass bei allen natürlichen Schwankungen (wegziehende und zuziehende Patientinnen/Todesfälle und neu hinzu kommende Jugendliche/Arztwechsel in zytologischen und histologischen Abteilungen) im Grunde die Ergebnisse von Jahr zu Jahr robust sein müssten, d.h. idealerweise nur Schwankungen im Sinne einer allgemeinen biologischen Varianz zeigen dürften.

Lässt man die Gruppe III, die nicht Gegenstand dieser Studie ist, mit ihren erstaunlichen Schwankungsbreiten sowohl der Zahl der Fälle als auch des prozentualen Anteils histologisch geklärter Fälle außer Acht, so ergeben sich in der Tat für die Gruppen IIID, IV und V im wesentlichen Hinweise auf stabile Datenverteilungen.

Der Anteil an Fällen der histologisch geklärten zytologischen Veränderungen der Gruppe IIID, die das histologische Äquivalent eines CIN1 oder CIN2 erreicht, lag in allen drei Jahren insgesamt zwischen 52.1% und 52.7% - wobei allerdings im Jahr 2010 noch gleich viele Fälle als CIN1 oder CIN2 (jeweils ca. 26%) eingestuft wurden, während in den Jahren 2011 und 2012 der Anteil von CIN2-Beurteilungen deutlich überwog (20% bzw. 21% CIN1 vs. 32% bzw. 31% CIN2). Diese Veränderung spräche ggfls. für ein Höhergrading ab dem Jahr 2011, wozu auch passt, dass die Zahl von Fällen ohne histologisch greifbare Läsion zum gleichen Termin ausgehend von fast 25% praktisch halbiert wurde (ca. 12% bzw. 13%) und sich die Zahl der Fälle, die als CIN3 eingestuft wurde, kräftig von ca. 22% um etwa die Hälfte erhöhte (ca. 34% bzw. ca. 32.5%).

Für die Korrelation der zytologischen Gruppen IV und V im Vergleich zur Histologie gerade in der hier klinisch wichtigsten Gruppe „ $\geq$  CIN2“ hingegen zeigen sich kaum Schwankungen mit Werten zwischen 93.4% und 97.3% - obgleich auch, selbst in der Gruppe V, in der zytologisch maligne Tumorzellen diagnostiziert werden, in bis zu 4% der Fälle kein histologisches Korrelat nachgewiesen werden konnte.

#### **4.1.2. Daten einzelner zytologischer Institutionen**

Veröffentlichungen von Daten einzelner zytologischer Institute sind selten und liegen aus den letzten Jahren offenbar nur aus Einrichtungen in Mistelbach (Österreich) und in Wasserburg vor. Der Vorteil solcher Veröffentlichungen ist, dass in ihnen Erfahrungen einer einzelnen Einrichtung zusammengefasst sind, während Statistiken der KV bzw. der KBV über viele

Institute hinweg mitteln. Dafür sind naturgemäß die Fallzahlen einzelner Institute deutlich niedriger.

Die Auswertung aus Mistelbach (Freibauer, C. und Lachhofer, T., 2012) basiert auf insgesamt 43.806 Fällen aus dem Jahr 2009; das Abklärungsintervall dauerte bis zum 31.12.2010, so dass es sechs Monate länger war als der KV-/KBV-Auswertungen. Durchschnittlich wurde die Histologie aber bereits 2,5 Monate (1 Tag bis 21 Monate) nach der Zytologie entnommen. Insgesamt wurden 332 Fälle histologisch abgeklärt (Tabelle 29). Darüber, ob die Histologien nur in einem Institut für Pathologie oder in mehreren untersucht wurden, lagen keine Angaben vor.

Gruppe nach Münchner Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Fälle (n)	42.466	464	660	82	4
histologisch geklärt (%)		<i>15.5</i>	<i>31.7</i>	<i>61.0</i>	<i>25.0</i>
keine Läsion (%)		<i>44.4</i>	<i>28.7</i>	<i>8.0</i>	
CIN1 (%)		<i>20.8</i>	<i>33.0</i>	<i>10.0</i>	
CIN2 (%)		<i>4.2</i>	<i>23.4</i>	<i>8.0</i>	
CIN3 (%)		<i>20.8</i>	<i>19.4</i>	<i>64.0</i>	
Plattenepithel-Ca. (%)		<i>4.2</i>	<i>2.1</i>	<i>8.0</i>	
Adenokarzinom (%)		<i>5.6</i>		<i>2.0</i>	<i>100.0</i>
≥ CIN2 (%)		<i>34.8</i>	<i>38.3</i>	<i>82.0</i>	<i>100.0</i>
≥ CIN3 (%)		<i>30.6</i>	<i>21.5</i>	<i>74.0</i>	<i>100.0</i>

**Tabelle 29:** *Kumulative Jahresstatistik des Institutes für Klinische Pathologie des Landeskrankenhauses Weinviertel Mistelbach (Österreich) (Ärztliche Leiterin: Dr. C. Freibauer) für das Jahr 2009 (Freibauer, C. und Lachhofer, T., 2012). Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen. Weitere 130 Fälle, die als „Pap 0“ = technisch nicht auswertbar bewertet wurden, sind nicht berücksichtigt.*

Insgesamt zeigt auch diese Einzelbeobachtung die breite Verteilung von histologischen Diagnosen bei Fällen der zytologischen Gruppe IIID, bei der ähnlich wie in der Gruppe III nur ein gutes Drittel (38.3%) Veränderungen ab einer CIN2 zeigten, während es in der Gruppe IV 82.0% waren. Im Vergleich zu den Zahlen der KBV und der KVen in Mecklenburg-Vorpommern und Nordrhein fällt auf, dass der Anteil von Läsionen ab CIN2 in den Gruppen III

und IIID mit < 40% im Vergleich zu mindestens > 50% deutlich geringer ist. Dafür ist allerdings die Quote von Fällen ohne histologisch erkennbare Läsion deutlich höher, was zum Teil aber auch dem längeren Beobachtungszeitraum geschuldet sein könnte.

In der Studie aus Wasserburg war kein Zeitintervall zwischen Histologie und Zytologie aus den Unterlagen ersichtlich, ebenso nicht, wie viele Institute für Pathologie an der histologischen Diagnostik beteiligt waren. Es wurden 171.477 zytologische Präparate in der Zeit vom 1.1.2008 bis 31.12.2008 untersucht (Tabelle 30). Davon waren 4289 Präparate kontrollbedürftig, und 403 Befunde wurden histologisch abgeklärt (Zimmermann, J., 2009). Diese eher geringe Klärungsquote von < 10% spiegelt sich insbesondere in einer Abklärung von nur 2.7% der Fälle der zytologischen Gruppe IIID wieder.

Gruppe nach Münchner Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Präparate (n)	171.477	1.022	2.981	260	26
histologisch geklärt (%)		<i>11.5</i>	<i>2.7</i>	<i>68.8</i>	<i>96.2</i>
keine Läsion (%)		<i>68.6</i>			
CIN1 (%)		<i>2.5</i>	<i>49.4</i>	<i>1.7</i>	
CIN2 (%)		<i>0.8</i>	<i>30.9</i>	<i>11.2</i>	
CIN3 (%)		<i>1.7</i>	<i>10.0</i>	<i>76.5</i>	<i>12.0</i>
Zervix-Ca. (%)		<i>3.4</i>	<i>12.3</i>	<i>9.5</i>	<i>20.0</i>
anderes Malignom (%)		<i>22.9</i>	<i>3.7</i>	<i>1.1</i>	<i>68.0</i>
≥ CIN2 (%)		<i>28.8</i>	<i>49.4</i>	<i>98.3</i>	<i>100.0</i>
≥ CIN3 (%)		<i>28.0</i>	<i>26.0</i>	<i>87.1</i>	<i>100.0</i>

**Tabelle 30:** Jahresstatistik des Zytologischen Einsendelabors Wasserburg (Ärztlicher Leiter: Frauenarzt J. Zimmermann) für das Jahr 2008 (Zimmermann, J., 2009), bezogen auf 171.477 Präparate von 149.216 Patientinnen. Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentuale Angabe zu „histologisch geklärt“ ist der Anteil an der Gesamtzahl der Fälle der jeweiligen Gruppe. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen; eine Ausnahme stellt die Spalte „IIID“ dar, bei der ein Fall (= 1.2%) nicht berücksichtigt werden konnte, er repräsentierte eine nicht gradierte Dysplasie der Vulva. In die Zeile „keine Läsion“ sind bei der Gruppe III im Sinne von nicht-tumorverdächtigen Befunden auch die entzündlichen Fälle und die Fälle mit den Enddiagnosen „Corpuspolyp“ und „adenomatöse Hyperplasie“ des Endometriums integriert.

Der Trend der Daten gleicht denen der zuvor gezeigten Tabellen der KBV, der Landes-KVen von Mecklenburg-Vorpommern und Nordrhein sowie der Pathologie in Mistelbach. Ab der Gruppe IV liegen auch hier überwiegend gravierendere Befunde in der Histologie vor, während sich die Fälle der Gruppe IIID recht breit verteilen, hier mit knapp 50% mit Veränderungen ab CIN2. Auffällig ist auch in der Datenverteilung aus Wasserburg die mit ebenfalls knapp 50% sehr hohe Quote von Fällen der Gruppe III ohne histologisches Korrelat; dieser Aspekt ist aber nicht Gegenstand unserer Arbeit. Zu fragen wäre allerdings allgemein, wie repräsentativ die Daten in der Gruppe IIID bei der sehr geringen Klärungsquote sind.

#### ***4.1.3. Einordnung der eigenen Datenerhebungen in den Literaturzusammenhang***

Unser eigener Ansatz unterscheidet sich von den vorher dargestellten Ansätzen in zwei Punkten. Zum einen entstammen die Fälle nicht dem allgemeinen Screening, sondern ausschließlich der Dysplasiesprechstunde unserer Universitätsfrauenklinik, woraus sich über den reinen Vergleich zwischen Zytologie und Histologie hinausgehende Korrelationsmöglichkeiten ergaben. Dabei war im Vorfeld der Studie diskutiert worden, ob der Anteil an Fällen der Gruppe IV relativ höher sein würde als in den Daten der KVen oder der KBV, gerade vor dem Hintergrund, dass Fälle der Gruppe IIID üblicherweise nicht biopsiert werden. Zum anderen entstammten alle Histologien der gleichen Abteilung, nämlich dem Institut für Pathologie am UKD, und man wusste über den Gang der Befundung, bei der es sich sowohl bei uns, als auch in der histologischen Befundung um eine Doppelbeurteilung handelte, Bescheid. In Tabelle 31 sind die Diagnosen inhaltsgleich zu Tabelle 8 noch einmal in der identischen Form wiedergegeben, die der Publikation von Schneider, V. (2014) folgend für die Tabellen 26 - 30 ebenfalls gewählt worden war.

Die an die Darstellung der KBV-Daten angepasste Tabelle zeigt im Vergleich zu den zuvor besprochenen Daten erneut die hohe Übereinstimmung von Fällen der Gruppen IV und V zu Veränderungen von CIN3 bzw. invasiven Karzinomen. Bei den Fällen der Gruppe IIID fällt aber auf, dass es sowohl eine Reihe von Fällen ohne Läsion gab (22.1%) und mehr als die Hälfte der Fälle histologisch als CIN3-Läsion interpretiert wurde. Dieses ist bezogen auf die vorher dargestellten Daten der höchste Wert und belegt, dass die Beschränkung von Diagnosen auf genau eine Abteilung für Zytologie und genau eine Abteilung für Histologie entgegen den Erwartungen gerade nicht zu einer höheren Übereinstimmung der Diagnosen führt.

## Gruppe nach Münchner Nomenklatur II

	I / II	III	IIID	IV	V
Präparate (n)	1		380	211	14
histologisch geklärt (%)					
keine Läsion (%)			22.1	5.2	
CIN1 (%)			8.2		
CIN2 (%)			17.4	1.9	
CIN3 (%)	100.0		50.8	88.6	42.9
invasives Ca. (%)			1.6	4.3	57.1
anderes Malignom (%)					
≥ CIN2 (%)			69.7	94.8	100.0
≥ CIN3 (%)			52.4	92.9	100.0

**Tabelle 31:** Kumulative Statistik eigener 606 Paarvergleiche von Befunden zytologischer Präparate der Gruppen IIID, IV und V aus der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKD und innerhalb von 90 Tagen erstellter histologischer Abklärungen am Institut für Pathologie des UKD in den Jahren 2008 - 2012. Die kursiv gesetzten Werte wurden aus den Daten selbst berechnet und können somit Rundungsfehler aufweisen. Die prozentualen Angaben zu den Zeilen „keine Läsion“, „CIN1“, „CIN2“, „CIN3“, „Zervix-Ca.“, „anderes Malignom“ addieren sich auf 100% und beziehen sich ebenso wie die Zeilen „≥ CIN2“ und „≥ CIN3“ auf den relativen Anteil an den histologisch geklärten Fällen.

Belegbare Einflussfaktoren hierfür ließen sich an den eigenen Daten nicht ausmachen. Ein eindeutiger zeitlich begründeter Trend im Sinne eines von Jahr zu Jahr erkennbar stärker werdenden Gradienten, der für eine „schwächere“ Einteilung in der Zytologie oder für eine „schärfere“ Beurteilung in der Histologie spräche, war jedenfalls nicht erkennbar (vgl. Kapitel 3.2). Auffällig, aber letztendlich nicht unerwartet war hingegen, dass bei Biopsien (vgl. Tabelle 17, Kapitel 3.3) im Falle einer Gruppe IIID seltener eine CIN3-Läsion oder gar mehr gefunden wurde (49,5%) als bei Konisation (68,3%); dieser Effekt ist (auch im Kontext der höheren Rate von Fällen ohne Läsion von 19,8% vs. 9,5%) in erster Linie auf eine nicht immer repräsentative Materialentnahme zurückzuführen. Möglicherweise wäre es daher sinnvoll, auch die Angaben aus der Literatur nach Biopsien und Konisationen aufzugliedern, um den Effekt der histologischen Entnahmemethode besser abschätzen zu können. Leider geben die Datenangaben eine solche Möglichkeit aber nicht her. Unserer Verteilung von nur 105 Biopsien (17,8%) zu 485 Konisaten (82,2%) liegen unüberprüfbar sicherlich auch Effekte des typischen Vorgehens der Frauenklinik des UKD bei der Klientel ihrer Dysplasiesprechstunde zugrunde. Der ebenfalls in Kapitel 3.3 (vgl. Tabelle 18) abgehandelte Vergleich der auswärtigen Zytologie

und der bei uns beurteilten Zytologie lässt aber erwarten, dass auch Interpretationsspielräume in der Zytologie bei der Bewertung der Daten zu bedenken sind. So betrug die Konkordanz der paarweisen Beurteilungen in den 495 Fällen, in denen beide zytologischen Diagnosen in eine der drei Gruppen IIID, IVa/IVb und V erfolgte, insgesamt gute 70,7%. In diese Zahl gehen nämlich nicht nur Effekte einer begrenzten Reproduzierbarkeit der Einstufungen zytologischer Befunde ein; berücksichtigt werden muss auch, dass die verglichenen Diagnosen aus unterschiedlichen Entnahmen zu unterschiedlichen Zeiten stammten. Der in Kapitel 3.8 dargestellte Fall 47 belegt, wie wichtig die konkret richtige und repräsentative Entnahme für den weiteren diagnostischen Fortgang sein kann.

#### **4.2. Ursachen von Diskrepanzen zwischen zytologischen und histologischen Befunden an der Cervix uteri**

Zytologische und histologische Befundungen an Zellen oder Gewebe der Cervix uteri gehen naturgemäß nie auf identisches Zellmaterial zurück, sondern immer auf metachron entnommene Proben aus etwa der gleichen Region. Schon hieraus resultiert, dass eine Deckungsgleichheit der Befunde nicht angenommen werden kann.

Darüber hinaus sind stets Einflüsse zu bedenken, die die jeweilig durchgeführte Anwendung methodenimmanent einzeln betreffen. Hierauf soll im Folgenden eingegangen werden.

##### Problemfelder bei der Gewinnung und Beurteilung zytologischer Präparate

Ein wichtiges Problemfeld der gynäkologischen Zytologie ist die Repräsentativität des Materials. Angeblich entstehen 75% aller zytologischen Diskrepanzen infolge von sogenanntem „Sampling Error“ bei der Abstrichentnahme in der Gynäkologie, indem die Zellen einer tatsächlich vorhandenen Läsion nicht erfasst werden (Kaufmann, M. et al., 2013, S. 357). Dieses lässt sich bedingt dadurch kontrollieren, dass man im Abstrich vorhandene endozervikale Drüsenepithelien als eindeutiges Korrelat für ein Erreichen der Transformationszone, also der Zone, in der die Läsionen entstehen, dokumentiert. Negative Abstriche (Gruppe I und Gruppe II), die keine Zellen der Transformationszone enthalten, sind nicht sicher repräsentativ, und entsprechend ist auch auf dem Formularbefund der Nachweis bzw. das Fehlen von endozervikalen Epithelien als Signal an den Gynäkologen pflichtgemäß anzugeben. Aber auch in Fällen, in denen ein Nachweis von endozervikalen Zellen gelungen ist, kann niemals sicher von einer Repräsentativität der Probe ausgegangen werden, da gerade kleine Läsionen nicht

immer erfasst werden müssen. Genaue Zahlen hierüber sind nicht zu eruieren; ein typisches Beispiel wäre die 2. Zytologie des Falles 269 unserer Studie (vgl. Kapitel 3.8).

Die übrigen geschätzt 25% diskrepanter Proben gehen auf den Formenkreis des „Screening Error“ der Befunder zurück, die entweder bei zu schnellem Mikroskopieren die auffälligen Zellen nicht gesehen haben oder sie zwar identifiziert, aber nicht korrekt klassifiziert haben. Dabei spielen auch technische Einschränkungen wie Lufttrocknungsartefakte eine Rolle, außerdem kann es sein, dass stärkere Überlagerungen von Zellen, beispielsweise durch Granulozyten oder Erythrozyten vorkommen, die eine optimale Auswertung erschweren.

Hinzu kommt der recht große Interpretationsspielraum bei der zytologischen Befundung, der sich in differentialdiagnostischen Problemen niederschlagen kann. Hierzu gehören nicht nur Schwierigkeiten innerhalb gutartiger Zellarten, z.B. bei der Unterscheidung von Regeneratepithel und Metaplasien oder von Endometrium- und Stromazellen, sondern auch in der Abgrenzung verschiedener, ähnlich erscheinender Zellarten verschiedener Relevanz, z.B. zwischen Regeneratepithel / Metaplasien oder reinen HPV-induzierten Veränderungen gegenüber leichten Dysplasien. Da die Kriterien sowohl für die reaktiven Veränderungen, als auch für die Dysplasien letztendlich subjektiver Natur sind, darf von einer nicht unbeträchtlichen Variabilität der Beurteilungen zwischen mehreren Untersuchern ausgegangen werden.

Für die Münchner Nomenklatur scheint es offenbar keine größer angelegte Arbeit zu geben, in der ein solcher Ansatz gewählt wurde, sondern nur für die in den USA entwickelte Bethesda-Nomenklatur; die meist zitierte Arbeit hierzu ist die Studie von Stoler und Schiffman (2001), deren Ergebnisse in Tabelle 32 wiedergegeben sind. Aufgrund der anderen Nomenklatur sind die Ergebnisse sicherlich nicht denen eines Vergleiches mit der Münchner Nomenklatur deckungsgleich, aber dennoch vergleichbar.

Originaldiagnose	Reviewdiagnose			
	negativ	ASCUS	LSIL	≥ HSIL
negativ	1325	322	52	8
ASCUS	568	633	245	27
LSIL	57	292	908	78
≥ HSIL	14	98	117	204

**Tabelle 32:** *Korrelation von zytologischer Primär- und Reviewdiagnose bei gynäkologischen Abstrichpräparaten (Monolayer-Technik, modifiziert nach Stoler und Schiffman (2001), n = 4.948. Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen: 3.060/4.948 = 62.0%.*

Die Diskrepanzen zwischen den Gruppen „negativ“ und „ASCUS“, die nicht Teil unserer Thematik sind, sollen hier nicht weiter betrachtet werden. Insgesamt 57 der 1.335 originären LSIL-Diagnosen (= leichte Dysplasie, Teil der Gruppe IIID nach MN II) wurden im Review als negativ angesehen, waren also ohne nachvollziehbar dysplastische Zellen (= 4,3%); gleiches galt aber auch für 14 der 433 Diagnosen, die als „ $\geq$  HSIL“ (= mittlere Dysplasie und höher, also Teil der Gruppe IIID sowie die Gruppen IVa, IVb und V) eingestuft wurden (= 3,2%). Auf die Summe beider Fallgruppen entspricht dies 4,0% der Fälle (71/1.768).

Berücksichtigt man nur diejenigen Fälle, bei denen beide Diagnosen mindestens auf LSIL lauteten, so liegt für diese Untergruppe von 1.307 Fällen eine Konkordanz der Zuordnung in 1.112 Fällen (= 85,1%), während 195 Fälle diskrepant beurteilt wurden (= 14,9%). Für die Münchner Nomenklatur wären aufgrund der in dieser anderen Grenzziehung möglicherweise im Detail andere, aber dennoch wohl vergleichbare Zahlen zu erwarten, insbesondere wenn man, was auch sinnvoll wäre, die Fälle der Gruppe V einzeln betrachten möchte.

Ein ganz anderer interessanter Ansatz, der ebenfalls Beachtung verdient, wurde von Rásky (2013) in Zahlen gefasst. Dort verglich man gemäß den Qualitätsvorgaben der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie die Kenndaten von 15 zytologischen Instituten aus Österreich über fünf Jahre, in denen insgesamt jeweils zwischen 670.000 und 780.000 Fälle gynäkologischer Vorsorgezytologie beurteilt worden waren. Als Kriterien zur Qualitätsbeurteilungen wurden drei Größen analysiert, nämlich der Prozentsatz von unzureichenden Präparaten („Pap 0+“ = „*unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality*“), der Prozentsatz von zwar beurteilbaren, aber nur bedingt interpretierbaren Präparaten und der Quotient der Diagnosen der Gruppen IIID und IV. Als auffällig wurden ein Anteil unzureichender Präparate von  $> 2\%$ , ein Anteil bedingt beurteilbarer Präparate von  $> 10\%$  oder ein Diagnose-Quotient von  $< 3$  (relativ „zu viele“ Fälle der Gruppe IV) bzw.  $> 8$  (relativ „zu wenige“ Fälle der Gruppe IV) angesehen. In der Tat zeigen die detailliert dargestellten Tabellen für die 15 Labore über die Jahre sehr heterogene Datenverteilungen vor allem zwischen den Laboren, weniger für einzelne Labore über die Jahre. Die jeweiligen Labore leisten also in sich eine gleichmäßige Arbeit, unterscheiden sich aber in ihren tradierten Vorgehensweisen.

Bezogen auf die Daten der KV Nordrhein ist festzustellen, dass der Anteil der unzureichenden Proben bei  $< 0,1\%$  liegt; der Quotient der Gruppen IIID und IV beträgt ca. 6; Angaben zum Prozentsatz von nur bedingt interpretierbaren Präparaten lassen sich den Datenblättern der KV nicht entnehmen. Am Schwerpunkt Cytopathologie liegt der Anteil unzureichender gynäkologischer Abstriche allgemein ebenfalls bei  $< 0,1\%$ ; bezogen auf das hier untersuchte Kollektiv aus der Dysplasiesprechstunde lag der Quotient der Gruppen IIID und IV mit 1,8 (380/211)

vergleichsweise niedrig, was vermutlich der besonderen Zusammensetzung des Patientenkollektivs geschuldet ist.

#### Problemfelder bei der Gewinnung und Beurteilung histologischer Präparate

Obwohl die Histologie häufig, vor allem bei der Korrelation histologischer und zytologischer Befunde, als „Goldstandard“ (Jain, V. und Vyas, A.S., 2010) in der Literatur gilt, sind auch bei ihr vergleichbare Probleme wie bei der Zytologie zu bedenken.

Grundsätzlich gilt auch hier, dass ohne eine repräsentative Entnahme keine sinngebende Diagnose in der Histologie gestellt werden kann. Dafür, dass beispielsweise eine kleine Biopsie das biologische *Punctum maximum* einer Läsion wirklich beinhaltet, gibt es keinesfalls eine Garantie - insbesondere dann nicht, wenn die Veränderung klein ist und schlecht erkennbar ist. Dieses ist auch ein ernstzunehmendes Problem in der morphologischen Abklärung des Gebärmutterhalses, bei welchem nämlich nicht die meisten Läsionen schön sichtbar auf der Portio liegen, sondern vielmehr im Zervikalkanal selber an der Grenzzone des ektozervikalen Plattenepithels und des endozervikalen Drüsenepithels angesiedelt sind. Allein dass die Ergebnisse unserer Studie im Vergleich Zytologie - Konisation konsistenter sind als im Vergleich Zytologie - Biopsie, belegt die Relevanz dieses Problems.

Hinzu kommt die inkomplette Aufarbeitung der histologischen Proben. Während bei zytologischen Ausstrichen das gesamte auf den Objektträger gebrachte Material in mäanderförmiger Weise durchgemustert und auf diese Weise komplett begutachtet wird, ist dieses bei der Histologie anders. Von einem Paraffinblock beispielsweise, der eine 0,3 \* 0,3 \* 0,2 cm große Knipsbiopsie enthält, werden üblicherweise ca. 10 HE-gefärbte Serienschnitte angefertigt, also konsekutive Schnitte à 4 µm Dicke. Das davor liegende Material wird beim Anschneiden des Blockes, bis dieser eine plane repräsentative Schnittfläche bietet, verworfen; das dahinter liegende Material, das tiefer im Block liegt, wird nicht aufgeschnitten, also nicht betrachtet. Letztendlich verlässt man sich also auf Schnitte von insgesamt 40 µm Gesamtdicke - das 0,2 cm dicke Gewebstück bietet aber theoretisch eine Option für 500 Schnitte, d.h. den 50-fachen Untersuchungsumfang. Entsprechend ist nie auszuschließen, dass kleine Läsionen im Paraffinblock nicht aufgefunden werden bzw. nicht repräsentativ abgebildet sind. Ähnlich verhält es sich bei einem z.B. im Durchmesser 1,8 cm großen Portiokonus auch. Bei diesem werden häufig bei der makroskopischen Aufarbeitung Parallelschnitte angefertigt und der Konus in ca. sechs Paraffinblöcken komplett eingebettet. Hiervon werden jeweils ca. 6

---

Stufenschnitte, also Schnitte à 4 µm Dicke aus verschiedenen Gewebsebenen, angefertigt, so dass letztendlich die Beurteilung des Konus auf ca. 35 Schnitte zurückgeht - was in der täglichen Diagnostik für einen einzelnen Fall schon eine sehr umfangreiche Schnitzzahl repräsentiert, aber wiederum auch nur 140 µm Gewebeausdehnung zur Tiefe entspricht. Letztendlich dürfte ein auf diese Weise in sechs Paraffinblöcken aufgearbeiteter klassischer Konus mit einer Gewebedicke von 0,3 cm pro Block theoretisch 4.500 Schnitte ermöglichen, ein kleinerer LEEP-Konus entsprechend weniger, vermutlich in der Größenordnung von 2.500 Schnitten. Insgesamt bedeutet dies, dass vom gesamten zur Verfügung stehenden Gewebe letztendlich nur Bruchteile im niedrigen Prozentbereich der Gesamtgewebemenge mikroskopiert werden.

Inwieweit diese Tatsache auf die Diagnostik durchschlägt, ist in der Literatur nur relativ selten untersucht worden. An einer Studie an Biopsien der Cervix uteri konnte dabei an 27 von 111 Fällen, in denen auf den ersten Schnittebenen kein Korrelat für zytologisch diagnostizierte Dysplasien gefunden worden war, noch eine Läsion beim Nachstufen gefunden werden, wobei dieses in vier Fällen erst nach dem Aufschneiden des gesamten Blockes gelang (Joste, N.E. et al., 2005). Vergleichbare Untersuchungen wurden auch bei anderen histologischen Fragestellungen, z.B. beim Nachweis von Basaliomen (Haupt, H.M. et al., 2000) oder von Tumorzellinfiltraten in Sentinel-Lymphknoten (Nahrig, J. et al., 2000) durchgeführt.

Auch die grundsätzliche Subjektivität der histologischen Befunderhebung und -interpretation ist nicht geringer als in der Zytologie. Zellen oder Zellgruppen nicht wahrzunehmen oder sie biologisch fehlzuinterpretieren ist ein Problemfeld, das in der Histologie in gleichem Maße bedacht werden muss. Außerdem erwecken Kategorisierungen als CIN1, CIN2 oder CIN3 zwar den Eindruck, man könne schubladenartig jede Veränderung leicht in eine Gruppe einordnen. In Wirklichkeit aber befinden sich die Veränderungen auf einer in gewisser Weise kontinuierlichen Skala. Dahinter steht die Idee zu beurteilen, wie hoch auffällige Zellen in der Schleimhaut aufgestiegen sind. Bis zu einem Drittel der Schleimhauthöhe geht man von leichten Dysplasien aus (CIN 1), bis zu zwei Dritteln von mittleren Dysplasien (CIN 2) und bei fast vollständigem Erfassen der Schleimhauthöhe von schweren Dysplasien (CIN 3) bzw. von einem Carcinoma in situ, wenn die Struktur der Schleimhaut (bei fehlender Invasion) vollständig von atypischen Zellen bestimmt wird. Wo welches Drittel exakt beginnt, unterliegt aber auch der Subjektivität des Untersuchers und ferner auch der „Schule“ der Pathologie, aus der er stammt. Selbstverständlich hängen von der eigenen Philosophie, beispielsweise der Frage, ob man eher scharf oder eher weicher diagnostizieren soll, auch Nuancen der Befundinterpretation ab.

Die Variationsbreiten der histologischen Beurteilung von zervikalen Biopsien wurden verschiedentlich untersucht und sollen hier an einer neuere großen Studie aus Italien, der Multizenterstudie „*New Technologies in Cervical Cancer*“ (NTCC), an der neun Zentren teilnahmen, veranschaulicht werden (dalla Palma, P. et al., 2009). Berücksichtigt wurden 1.003 Biopsien, die als CIN diagnostiziert worden waren. Diese wurden verblindet jeweils zwei Reviewern vorgelegt, die aus einem der neun Zentren stammten (Tabelle 33).

Reviewer 1	Reviewer 2				
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	Karzinom
keine CIN	54	89	6	1	0
CIN1	80	268	57	9	2
CIN2	8	63	112	53	1
CIN3	0	9	59	111	2
Karzinom	0	0	0	4	1

**Tabelle 33:** *Korrelation von histologischen Reviews von CIN-Läsionen; Daten der italienischen NTCC-Studie, modifiziert nach dalla Palma, P. et al. (2009). Erfasst sind von jeweils zwei Reviewern verblindet nachbeurteilte CIN-Diagnosen, n = 1.003. Dargestellt sind hier 989 Fälle; weggelassen wurden die 14 Fälle, in denen mindestens einer der Reviewer die Diagnosen „unzureichend“, „glanduläre Neoplasie“ oder „CIN ohne Gradangabe“ gestellt hat. Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen: 546/989 = 55.2%.*

Zunächst fällt auf, dass in 54 Fällen beide Reviewer (= 5.5%) und in 184 Fällen einer der beiden Reviewer (= 18.6%) nicht bis zu einer CIN-Diagnose gelangt ist (= 24.1%); dabei kamen in letzterer Gruppe 14 Fälle vor, wo einer auf „keine CIN“ und der andere auf „CIN2“ erkannte und sogar einer mit der Diagnosekombination „keine CIN“ vs. „CIN3“. In einem Fall gingen beide und in weiteren neun Fällen einer der beiden bereits von einem invasiven Karzinom aus (= 1.0%), wobei die andere Reviewerdiagnose in drei dieser Fälle nicht höher als CIN2 lag. Ein Viertel aller gestellten CIN-Diagnosen wurden somit nicht zweifelsfrei bestätigt, wobei häufig Zweifel am Vorhandensein einer Läsion geäußert wurden und selten die Läsion bereits für ein manifestes Karzinom gehalten wurde. Fokussiert man auf diejenigen Fälle, bei denen beide Reviewer eine CIN nachweisen konnten, so ergibt sich für diese Untergruppe von 741 Fällen eine Konkordanz der CIN-Gradierung in 491 Fällen (= 66.3%), eine Abweichung um +/- 1 in 232 Fällen (= 31.3%) und eine Abweichung um +/- 2 (also CIN1 vs.CIN3 bzw. umgekehrt) in 18 Fällen (= 2.4%). Insgesamt ergaben sich in der statistisch breit angelegten Studie, die hier nur auszugsweise behandelt werden kann, Kappa-Werte bis ca. 0.65, also bis in den mittleren Bereich reichend. Ähnliche, oft von der Fallzahl wesentlich kleinere Arbeiten aus verschiedenen

Arbeitsgruppen kamen zu weitgehend vergleichbaren Ergebnissen (de Vet, H.C. et al., 1990, 1992; di Bonito, L. et al., 1993; Jones, B.A. und Novis, D.A., 1996; Stoler, M.H. und Schiffman, M., 2001; Malpica, A. et al., 2005; Carreon, J.D. et al., 2007)

Einzel dargestellt werden soll noch die Arbeit von Stoler und Schiffman (2001), aus der auch die oben dargestellten Daten zur Zytologie stammen (Tabelle 34). Während sich jene allerdings auf 4.948 Fälle bezogen, liegen histologische Korrelationen nur für ein Subkollektiv von 2.772 Fällen (= 56.0%). Bedauerlicherweise fehlen, was die Vergleichbarkeit erhöhen würde, die zytologischen Daten für genau dieses Subkollektiv. Außerdem wurden auch keine Korrelationen zwischen Histologie und Zytologie für Primärdiagnose oder Reviewdiagnose vorgelegt.

	<i>Originaldiagnose</i>		<i>Reviewdiagnose</i>					
	negativ		ASCUS		CIN 1		ab CIN 2	
negativ	622	671	16	18	27	31	20	22
	+ 49		+ 2		+ 4		+ 2	
ASCUS	142	159	18	22	17	21	7	9
	+ 17		+ 4		+ 4		+ 2	
CIN 1	364	406	33	43	378	427	112	123
	+ 42		+ 10		+ 49		+11	
ab CIN 2	33	51	11	19	67	108	370	642
	+ 18		+ 8		+ 41		+ 272	

**Tabelle 34:** *Korrelation von histologischer Primär- und Reviewdiagnose von 2237 Biopsien und 535 LEEP-Konisationsen, modifiziert nach Stoler und Schiffman (2001). Die Zahlen der additiv dargestellten Spalten (z.B. 622 + 49) bezeichnen die Biopsie- und LEEP-Fälle an der Gesamtfallzahl der Gruppe (z.B. 671). Gesamtkonkordanz der Reviewerdiagnosen: 1.762/2.772 = 63.6%. Konkordanz für Biopsien: 1.388/2.237 = 62.0%, Konkordanz für LEEP-Konisationsen: 374/535 = 69.9%.*

Die Beziehungen zwischen den Gruppen „negativ“ und „ASCUS“ sollen auch hier nicht Gegenstand der Diskussion sein, sondern lediglich die Fälle, in denen eine CIN diagnostiziert wurde. Insgesamt 406 der 999 primären CIN 1-Diagnosen (= leichte Dysplasie) wurden im Review als negativ angesehen (= 40,6%); das Gleiche war der Fall für 51 der 820 Diagnosen ab CIN 2 (= mittlere Dysplasie und höher) (= 6,2%). Für beide Fallgruppen zusammen entspricht dieses 25,1% (457/1819). In 53 der 742 zunächst negativ beurteilten Fälle wurde im Review eine CIN-Läsion angenommen (= 7,1%), darunter in 22 Fällen bereits eine mindestens CIN 2 entsprechende Veränderung (= 3,0%). Die CIN-Einstufung in den 1.300 Fällen, die sowohl in der Primärdiagnostik, als auch im Review als dysplastisch akzeptiert wurden, war in 1.069

Fällen gleich (= 82,2%). Innerhalb der der 231 diskrepant beurteilten Fälle (= 17,8%) waren höhere Einstufungen bei der Reviewdiagnose mit 108 Fällen annähernd gleich häufig wie niedrigere Beurteilungen mit 123 Fällen (8,3% vs. 9,5%).

Fasst man die Daten der beiden detaillierter dargestellten Studien zusammen, so erscheint zweifelhaft, ob der „Goldstandard Histologie“ in der Abklärung dysplastischer Veränderungen der Cervix uteri wirklich als ausreichend substantiell angesehen werden kann; möglicherweise wird er trotzdem mangels Alternative beibehalten werden müssen.

### Gemeinsame Betrachtung von Zytologie und Histologie

Was die gemeinsame Betrachtung der Problemfelder von Zytologie und Histologie betrifft, so kann auf eine Studie von Anschau und Guimarães Gonçalves (2011) verwiesen werden, die in einem Review des Titels „*Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do*“ einige Aspekte besonders herausstellten, wobei bezogen auf die Zytologie das Bethesda-System verwendet wurde. Insbesondere wurden vier Arten von Diskrepanzen benannt und diskutiert:

- Bei unauffälliger Zytologie und histologischem CIN-Nachweis sollte (nach Kontrolle aller Präparate) letztendlich der Histologie geglaubt werden.
- Im umgekehrten Fall einer zytologischen SIL-Diagnose (= Gruppe IIID oder höher) und unauffälliger Histologie sei die Frage nach falsch-positiver Zytologie oder falsch-negativer Histologie nicht leicht zu beantworten; insbesondere seien die Art der Entnahme (Biopsie an der richtigen Stelle?, Konus?) und das Zeitfenster zwischen Zytologie und Histologie zu beachten. Die Autoren empfehlen eine erneute Beurteilung der Zytologie und danach ggfls. die gezielte zytologische und histologische Kontrolle des endozervikalen Anteils der Cervix uteri. Bleibt es dann bei der Diskrepanz, sollte kolposkopisch unterstützt erneut der Zervikalkanal, aber auch die Vaginalschleimhaut gezielt inspiziert werden oder ggfls. konisiert werden.
- Als dritter Typ von Diskrepanz wurde eine LSIL-Diagnose in der Zytologie und eine HSIL-Diagnose in der Histologie, also eine CIN2-Läsion und höher, genannt. Hier wird ebenfalls eine gemeinsame Revision der Präparate empfohlen, wobei aber die Autoren inhaltlich dem Ergebnis der Histologie folgen.
- Im umgekehrten Fall stellt sich wiederum die Frage nach Repräsentativität der Entnahme, so dass ein Vergleich der Präparate bei weiter bestehender Diskrepanz wiederum Anlass zur erneuten Untersuchung geben sollte.

Die gemachten Vorschläge zeigen, dass die Autoren nicht mehr bereit sind, ohne gewisse Bedingungen den Ergebnissen der Histologie zu folgen, aber dennoch eine Priorisierung der histologischen Befunde beibehalten. Insgesamt aber zeigt die skizzierte Vorgehensweise, dass überhaupt ein Diskussionsbedarf zwischen Morphologie und Klinik gesehen wird und anscheinend dort, wo die Autoren tätig sind (Medizinische Fakultät der Katholischen Universität Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasilien) eine entsprechende Diskussionskultur existiert. Dieses ist gegenüber dem, was allgemein berichtet wird, sicherlich ein bedeutender Fortschritt. In unserer Einrichtung werden klinisch-pathologische Konferenzen zwischen Frauenklinik, Pathologie und Cytopathologie zum Thema „Zervixpathologie“ bislang nicht vorgehalten; auch zwischen Pathologie und Cytopathologie werden diskrepante Befunde nicht besprochen.

In der Literatur wird angegeben, dass von den Diskrepanzen 77% zytologisch und 23% histologisch bedingt wären (Tzeng, J.E. et al., 1999). Allerdings wurden in einer deutschen Studie nur 53% der bei Kolposkopie gewonnenen histologischen Befunde (CIN2+) bei einer Zweitgutachtung durch erfahrene Pathologen bestätigt (Petry, K.U. et al., 2003). In einer weiteren Studie von Gage wurde festgestellt, dass histologisch nur zwei Drittel der CIN3-Läsionen erkannt wurden - ein Drittel wurde also verfehlt. Durch die Entnahme mehrerer Biopsien konnte die Sensitivität weiter gesteigert werden (Gage, J.C. et al., 2006).

Was allerdings allgemein fehlt, ist eine Studie, in der die Problemfelder von Histologie und Zytologie einmal gemeinsam untersucht worden wären. Bei der Aufarbeitung der Literatur war jedenfalls keine Studie zu eruieren, in der an sowohl die Validität, als auch Reproduzierbarkeit beider Entnahmen an einem gemeinsamen Patientengut überprüft worden wäre. Auch in unserer Studie wurde ein solcher doppelter Review nicht vorgenommen. Er war aber auch von vornherein nicht geplant gewesen, da die Durchsicht von ca. 600 Fällen von Zytologie und Histologie durch einen gemeinsamen Referenzpathologen schon bei der Planung der Studie 2012 unter den Bedingungen am Standort UKD Düsseldorf für nicht umsetzbar gehalten worden war.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so bleiben trotz aller Korrelationen zwischen Zytologie am gynäkologischen Abstrich und Histologie von Biopsie oder Konus bzw. zwischen mit der gleichen Methode erhobenem Erstbefund und Zweitbefund doch häufig deutliche Unterschiede, die sich offenbar nicht wesentlich verringern ließen. Im Kontext der in Deutschland trotz aller Erfolge immer noch relativ hohen Zahl von neu auftretenden Zervixkarzinomen, ablesbar an der immer noch fünfthöchsten Inzidenz und Mortalität in Europa (nach Tschechien, Polen, Dänemark und Belgien) (RKI, 2012, S. 71, Abb. 3.13.6), stellen sich Fragen nach möglichen

Verbesserungen innerhalb des Systems bzw. nach Ergänzungen und Alternativen, mit denen man ggfls. einen höheren Nutzen bei weniger Risiken erreichen könnte.

Man darf nämlich nicht vernachlässigen, dass die derzeitige Form der gynäkologischen Krebsfrüherkennung beides in sich birgt. Auf der einen Seite konnten Sterblichkeits- und Neuerkrankungsraten gesenkt werden, doch auf der anderen Seite kann es sowohl zu „Überdiagnosen“, als auch zu „Übertherapien“ kommen. Werden Dysplasien frühzeitig erkannt, bestehen gute Heilungsaussichten und damit prognostisch sehr gute Überlebenschancen der betroffenen Patientin. Zu frühe Diagnosen oder falsche Verdachte können aber auch zu psychischen Problemen der Patientinnen führen, indem unnötige Ängste ausgelöst werden. In einer Studie aus Schweden (Hellsten, C. et al., 2008) hatten beispielsweise 30% der Frauen, die mit einem auffälligen zytologischen Befund zur Kolposkopie in die Dysplasiesprechstunde überwiesen wurden, nach 2 Jahren immer noch Angst, Krebs zu haben. Des Weiteren kann ein überflüssiger therapeutischer Eingriff die Lebensqualität einer Patientin durchaus beeinträchtigen, z.B. wenn es zu Komplikationen wie Nachblutungen oder Wundheilungsstörungen kommt.

In den Fällen wiederum, in denen Zervixkarzinome oder deren Vorstufen nicht aufgedeckt werden, wird die Einleitung der notwendigen Therapie hingegen verzögert oder unterbleibt ganz. Hierzu gibt es Studien, in denen nur bis zu 50% der Zervixkarzinome auch als diese zuvor erkannt wurden (Schneider, A. et al., 2000). In einem weiteren Artikel wurden mögliche Nutzen und Schäden der gynäkologischen Vorsorgezytologie im Ganzen gegenübergestellt. Hiernach werden schätzungsweise etwa 3 Todesfälle und 25 Erkrankungsfälle an dem Zervixkarzinom durch das Screening pro Jahr und pro 100.000 Frauen (Gesamtbevölkerung) verhindert. Dem gegenüber stehen 39.000 zytologische Untersuchungen, 1.200 formal abklärungsbedürftige Befunde und 330 Konisationen. Die Mehrzahl dieser abklärungsbedürftigen Befunde und Behandlungen betreffe Frauen, die zeitlebens auch ohne Screening kein Karzinom entwickelten (Mühlhauser, I. und Filz, M., 2008, S. 36).

### **4.3. Überlegungen zur Qualitätssteigerung der gynäkologischen Zytologie**

Soweit die gynäkologische Zytologie weiter ein Eckpfeiler in der Krebsvorsorge bleiben soll, wären Maßnahmen zur Qualitätssteigerung zu diskutieren. Im Folgenden sollen hierbei nur Verbesserungsmöglichkeiten der zytologischen Untersuchung besprochen werden, nicht hingegen Aspekte der Gynäkologie, wobei der Stellenwert der Kolposkopie diskutiert werden könnte, oder der Histologie, wo ggfls. durch die Einführung von vermehrten Stufenschnitten

oder durch Doppelbefundung von Proben ein diagnostischer Qualitätszuwachs möglich sein könnte.

### Verbesserung von Ausbildung und Fortbildung

Sieht man sich zusammenfassende Zahlen zur konventionellen gynäkologischen Zytologie an, die von einer Spezifität bei der Detektion von Tumorstufen von bis zu 98% ausgehen, aber nur von einer Sensitivität bei einer einzelnen Abstrichentnahme von 51% (McCrary, D.C. et al., 1999), so ist es wohl möglich, die Sensitivität insgesamt auf 90% zu steigern, wenn die Frauen über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren jährlich einen zytologischen Abstrich durchführen ließen (Eddy, D.M., 1987). Auch geht das „Langzeitmonitoring“ mit einer Verbesserung der zytologisch-histologischen Korrelation einher (Raab, S.S. et al., 2008).

Unbeschadet solcher Möglichkeiten ergibt sich aber dennoch auch ein Bedarf zur Sensitivitätssteigerung am einzelnen Abstrich, und zwar sowohl über Senkung des „Sampling Error“ durch bessere Abstriche als auch des „Screening Error“ durch bessere Befundung. Die Tatsache, dass sich bei der genauen Analyse der Zahlen aus Mecklenburg-Vorpommern herausstellte, dass 44% der Frauen mit diagnostiziertem invasiven Zervixkarzinom in einem Zeitraum von weniger als fünf Jahren bei der Krebsvorsorge gewesen waren, mag hierfür als weiteres Argument dienen (Marquardt, K. und Neumann, H., 2010). Dennoch wird das Prinzip der gynäkologischen Zytologie als sicher angesehen, es wird argumentiert, dass die eigentliche „Sicherheit“ der Untersuchung aus ihrer wiederholten, regelmäßigen Anwendung resultiere (Wentzensen, N. und Klug, S.J., 2008).

Das Thema des „Sampling Error“ ist dabei nicht primär von den morphologischen Disziplinen zu beeinflussen; sie können aber etwas am „Screening Error“ tun. Dennoch gilt es sowohl, eine gute Ausbildung der Gynäkologen, die die Abstrichentnahmen durchführen, sowie der befundenden zytologisch tätigen Ärzte aus Gynäkologie und Pathologie und auch der Zytoassistenten zu garantieren. Durch regelmäßige Fortbildungen, gute Arbeitsbedingungen, sorgfältiges und konzentriertes Arbeiten und ständige Rückkopplung zwischen den Beteiligten, besonders bei Problemfällen, kann eine gleichbleibende Qualität gefördert werden (Marquardt, K., 2011, S. 495). Dabei soll herausgestellt werden, dass insbesondere auf dem Gebiet der Facharztausbildung im Fach Pathologie in Deutschland (anders als beispielsweise in Österreich und in der Schweiz) nicht unbedingt und auch nicht überall auf eine gute zytologische Expertise der Assistenzärzte in Weiterbildung zum Pathologen Wert gelegt zu werden scheint, was am hiesigen Schwerpunkt Zytopathologie naturgemäß anders ist.

---

Ergänzung oder Ersatz der konventionellen Ausstrichzytologie durch Dünnschichtzytologie

Zur Verbesserung der zytologischen Aufarbeitung des Abstrichmaterials, das klassischerweise vom abstreichenden Arzt ausgestrichen wird, wurden bereits ab Mitte der 90er Jahre Überlegungen angestellt, die Dünnschichtzytologie für die gynäkologische Zytologie einzuführen. Diese sollte zum Ziel haben, durch eine Standardisierung der Aufarbeitung zur Verbesserung der Präparatequalität und damit zu einer höheren Sensitivität zu führen. Das Prinzip besteht darin, dass das entnommene Zellmaterial nicht vom Gynäkologen ausgestrichen, sondern im Ganzen in eine alkoholische Lösung eingebracht und erst im befundenden zytologischen Labor standardisiert maschinell aufgearbeitet wird. Als Vorteil wird häufig gesehen, dass Blut, Schleim und andere Störfaktoren nahezu eliminiert werden können und eine repräsentativere Probe in einer dünnen Schicht ohne Zellüberlagerungen („Monolayer“) auf den Objektträger gegeben wird. Nachteile bestehen in der veränderten Zellmorphologie vor allem der endozervikalen Zellen und in der Elimination auch wichtiger interpretatorischer Hilfsgrößen (Pilze, Zelldetritus).

Vor etwa 10 Jahren wurden mehreren Verfahren der Dünnschichtzytologie (z.B. *ThinPrep*, *SurePath*) in den USA seitens der FDA („*Food and Drug Administration*“) zugelassen und werden inzwischen in mehreren Ländern, darunter auch den USA und Kanada, statt der konventionellen Zytologie angewandt, ebenso beispielsweise in der Schweiz. In Deutschland ist die Dünnschichtzytologie explizit nicht für die gesetzliche Krebsvorsorge zugelassen (KVB, 2012), so dass sich ihre Anwendung in der Routine auf wenige Aufgabenfelder beschränkt. Die Tatsache, dass die Dünnschichtzytologie mit erheblich höheren Kosten verbunden ist, wird auf dem Gebiet der Gesetzlichen Krebsvorsorge auch in Zukunft ihre Verbreitung hemmen: Derzeit (Stand 1.1.2015) wird nämlich für die zytologische Diagnostik eines Falles der gesetzlichen Krebsvorsorge gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nur 5,80 € vergütet; lässt eine gesetzlich versicherte Patientin als Individuelle Gesundheitsleistung (IGEL) einen Dünnschichtabstrich beurteilen, so beträgt der Preis hierfür mindestens 28,00 €, wovon 20,40 € ärztliches Honorar nach der GOÄ („*Gebührenordnung für Ärzte*“) gemäß Ziffer 4815 sind. Die Diskussion über den inhaltlichen Stellenwert der Dünnschichtzytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie wird insgesamt sehr kontrovers und in Deutschland auf Fachfortbildungen teils durchaus verbissen geführt, da hier offenbar nicht nur diagnostische Aspekte, sondern auch wirtschaftliche und gesundheitspolitische Interessen eine Rolle spielen. Gültige Beschlusslage in Deutschland ist aber nach wie vor der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 19.12.2006, nach welchem die Dünnschichtzytologie nicht in der gesetzlichen Krebsvorsorge angewandt wird (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006). Als

tragende Gründe wurde ausgeführt (Schneider, V., 2012), dass sich bislang für eine höhere Effektivität der Methode im Vergleich zur konventionellen Zytologie kein klarer Nachweis ergeben habe (Siebert, U. et al., 2003; Davey, E. et al., 2006; Siebert, U. et al., 2006; Ronco, G. et al., 2007).

#### Computer-assistierte Auswertung von gynäkologischen Zytologien

Ferner kam der Gedanke auf, die zytologischen Untersuchungen durch Computer zu unterstützen und damit das knappe zytologisch tätige Personal zu entlasten. Schon 1999 wurde das *BD FocalPoint™ GS Imaging System*, welches lernfähige Bilderkennungsalgorithmen verwendet und sowohl Dünnschichtpräparate als auch konventionelle Abstriche auswerten kann, für das amerikanische Präfscreening zugelassen. Im Jahre 2003 folgte die Einführung des *ThinPrep® Imaging System*, das auf einer densitometrischen Messung von Zellkernen basiert. Allerdings kann diese Technik keine konventionellen Abstriche, sondern lediglich Dünnschichtpräparate analysieren. Nach Abschluss der Computer-gestützten Analyse ist es Aufgabe der Zytoassistenten bzw. der diagnostizierenden Ärzte, eine je nach System unterschiedliche Zahl von vom Computer gefundenen „Points of interest“ (POI) nachzumikroskopieren. Wird auch nur einer der POIs wirklich für relevant gehalten, ist eine komplette neue Durchsicht des Präparates wie beim primären Screening vorzunehmen.

#### Einführung von adjuvanten morphologischen Methoden in die gynäkologische Zytologie

Aus der zytologischen Diagnostik sind adjuvante Methoden als Ergänzung der konventionellen Diagnosestellung nicht mehr wegzudenken (Biesterfeld, S. et al., 2013): Eine der beiden Hauptindikationen für ihren Einsatz, nämlich die sichere Detektion bzw. den sicheren Ausschluss von Tumorzellen in Präparaten, die man konventionell zunächst als „zweifelhaft“ oder „verdächtig“ eingestuft hatte, kommt auch für gynäkologische Zytologie in Betracht, da insbesondere die Befunde der Gruppen III und IIID, aber auch die der Gruppe IV, in diese diagnostischen Kategorien gehören. Die andere wesentliche Indikation, nämlich die die Typisierung maligner Tumorzellen, d.h. ihre möglichst sichere Zuordnung zu einer bestimmten Tumorentität, spielt hingegen hier eine geringere Rolle. Von den fünf am Schwerpunkt vorgehaltenen adjuvanten Methoden, nämlich der Immunzytochemie, der DNA-Bildzytometrie, der Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung, den Sonderfärbungen und Versilberungstechniken sowie dem Formenkreis der PCR-basierten molekularen Techniken soll hier insbesondere auf eine spezielle immunzytochemische Anwendung eingegangen werden (siehe unten). Der

Nachweis einer Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) wird in Kapitel 4.4 berücksichtigt. Der DNA-bildzytometrische Nachweis von DNA-Aneuploidie, der bei gynäkologischen Abstrichen durchaus Relevanz hat und auch Inhalt zweier gynäkozytologischer Projekte am Schwerpunkt Cytopathologie ist, nämlich zu seinem Stellenwert bei Befunden der Gruppe III (Schumann, G., 2014) und bei Befunden der Gruppen IIID und IV in der Schwangerschaft (laufende Studie), soll nicht besprochen werden, weil diese Befunde explizit keine Berücksichtigung im hier vorgelegten Projekt gefunden haben. Die übrigen erwähnten Methoden spielen in der Beurteilung gynäkologischer Abstriche derzeit noch keine Rolle.

Bei dem oben erwähnte immunzytochemischen Verfahren handelt es sich um den sogenannten CINtec-plus®-Test (Marquardt, K. und Neumann, H., 2010). Dieser basiert auf der kombinierten p16<sup>INK4a</sup>/Ki67-Immunzytochemie, wobei eine Doppelfärbung zweier Proteine erfolgt. Durch die HPV-Onkogene E6 und E7 wird die Zellregulation gestört, und es kommt bei prämaligen Zellen zu einer Überexpression des p16<sup>INK4a</sup>-Proteins. Mit Hilfe der immunzytologischen Untersuchung der Zervixläsionen mit Antikörpern gegen p16<sup>INK4a</sup> lässt sich eine CIN prinzipiell recht gut gegenüber reaktiven und metaplastischen Veränderungen differenzieren. Allerdings ist hier die Interpretation stark von der topographischen Verteilung der mit p16<sup>INK4a</sup> angefärbten Zellen abhängig, welche in der Histologie gut, aber in der Zytologie weniger gut gegeben ist. Zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität wurde diese Methode mit der Ki67-Immunzytochemie zur Darstellung proliferativer Zellen in einem gemeinsamen Ansatz als Doppelfärbung kombiniert. Da das von einer dysplastischen Zelle exprimierte p16<sup>INK4a</sup> den Zellzyklus blockiert, wird sich diese Zelle nun nicht mehr teilen. Das Ki67-Protein wird hingegen in allen Phasen des Zellzyklus exprimiert, so dass sich in der Theorie eine Koexpression von p16<sup>INK4a</sup> und Ki67 in denjenigen Zellen ergibt, die einen bereits definitiv neoplastischen Charakter aufweisen. Der Ki67-Nachweis im Zellkern erfolgt mit einem roten und der p16-Nachweis im Zytoplasma mit einem braunen Detektionssystem. Dieses System scheint bei positiven Pap IVa-Befunden besonders bei der Differenzierung von leichten und mäßigen Dysplasien geeignet zu sein (Marquardt, K. und Neumann, H., 2010, S. 16f.) und wird derzeit auch am Schwerpunkt Cytopathologie der Universitätsklinik Düsseldorf auf seine Routineeignung überprüft. Der Wert des Verfahrens läge in seiner Anwendbarkeit auch in Fällen, in denen nur wenige auffällige Zellen vorliegen, da vom Grunde her nur eine einzige doppelt markierte Zelle als Hinweis auf eine schwerwiegendere Veränderung verlangt wird.

#### 4.4. Perspektiven der gynäkologischen Zytologie im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorge

Die Regelungen, die die derzeitige Form der gynäkologischen Zytologie im Rahmen der Krebsvorsorge bestimmen, sind gesetzlich festgelegt, so dass jede geplante Änderung ein formales Gesetzgebungsverfahren durchlaufen muss. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und die Abläufe bei etwaigen Änderungen wurden kürzlich von Schneider, V. (2012) zusammengefasst:

„(...) Die Krebsfrüherkennung ist in Deutschland durch Richtlinien im Rahmen des Sozialgesetzbuchs V geregelt (...). Jegliche Änderungen, auch der Methoden, bedürfen daher einer Gesetzesänderung. Dies bedeutet, dass plötzliche Neueinführungen oder Änderungen der jetzt bestehenden Krebsfrüherkennung (...) nicht zu erwarten sind. Zuvor müssen mögliche Änderungen im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und seinen Unterausschüssen beraten werden, es muss eine Empfehlung ausgesprochen werden und dann eine Gesetzesänderung erfolgen. (...) Der Gemeinsame Bundesausschuss (...) ist folglich die zentrale Entscheidungsstelle in der Versorgung der gesetzlich krankenversicherten Personen. Der G-BA verfasst Richtlinien, die dem zuständigen Bundesministerium zugeleitet werden, um dann vom Gesetzgeber in verbindliche Gesetze gefasst zu werden. Stimmberechtigt im G-BA sind jeweils 5 Mitglieder der sog. *Leistungserbringer* (Kassenärztliche und zahnärztliche Bundesvereinigung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft) und der *Kostenträger* (Spitzenverbände der Krankenkassen) sowie drei unabhängige Mitglieder. Fünf Patientenvertreter sind ebenfalls Mitglieder, die aber nicht stimmberechtigt sind. Die Richtlinien des G-BA sind bindend, die Finanzierung neuer Verfahren und Medikamente muss nach der Gesetzgebung dann auch von den Krankenkassen übernommen werden. (...)“

Was an kommenden Veränderungen im Bereich der gynäkologischen Krebsvorsorge diskutiert wird und Eingang in die Gesetzgebung finden könnte, wird von zwei Faktoren wesentlich mit beeinflusst, nämlich zum einen von aktueller Entwicklung in der medizinischen Wissenschaft und zum anderen von hierauf basierenden gesundheitspolitischen Zielsetzungen aus Deutschland und der EU (Arbyn, M. et al., 2007; Arbyn, M. et al., 2010), wobei in letztere die Erfahrungen mit den verschiedenen aufgebauten Systemen zur Krebsvorsorge in den verschiedenen Mitgliedsstaaten einfließen. Wesentlich für die nähere Zukunft ist dabei das 2013 in Kraft getretene „Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz“ (KFRG). Dieses sieht vor, dass

---

der G-BA in einem Zeitraum von drei Jahren eine EU-Empfehlung umsetzen soll, welche die Umformung des derzeitigen Screeningsystems empfiehlt. Während bisher die Frauen ohne Aufforderung oder Erinnerung rein nach eigenem Ermessen an der Krebsvorsorge teilnehmen („opportunistisches Screening“), soll nun auf eine Teilnahme nach Einladung umgestellt werden („organisiertes Screening“), bei welchem die Berechtigten nach einem bestimmten, zeitlich gegenüber der jetzigen Empfehlung von einem Jahr deutlich verlängerten Intervall schriftlich erinnert werden (Mund, M., 2012).

Dass eine solche Verlängerung auf z.B. drei Jahre inhaltlich vertretbar sein könnte, lässt sich aus Daten der IARC ablesen, die Eingang in das Teilziel 2a („Zügige Anpassung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung an die Qualitätsvorgaben“) des Handlungsfeldes 1 „Organisiertes Zervixkarzinom-Screening“ des Nationalen Krebsplanes<sup>2</sup> in Deutschland gefunden haben. Dort geht man von einer kumulativen Inzidenzreduktion des Zervixkarzinoms von 93,3% bei einem 1-Jahres-Intervall und von immer noch 91,4% bei einem 3-Jahres-Intervall aus, während bei einem 5-Jahres-Intervall nur noch 83,9% erreicht würden (IARC, 1986); für eine angenommene Reduktion der Todesfälle an Zervixkarzinomen wurden in einer anderen Studie 98,7%, 94,8% bzw. 87,3% geschätzt (Siebert, U. et al., 2006). Beide Datenschätzungen gehen allerdings von biometrischen Voraussetzungen aus, die nicht identisch sind und auch nicht vollkommen die deutsche Realität abbilden, so dass sie nur als Anhaltspunkt dienen können.

Im Nationalen Krebsplan wird ferner ausgeführt:

„(...) Nach den aktuellen Krebsfrüherkennungs-Richtlinien haben Frauen in Deutschland jährlich Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom. Wie die Analysen des ZI [gemeint ist das „Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland“] zeigen<sup>3</sup>, nehmen nur ca. 25% der Frauen diese Früherkennung jedes Jahr wahr. Ca. 30% gehen in dem 3-

---

<sup>2</sup> Der Nationale Krebsplan ist ein vom Bundesministerium für Gesundheit gemeinsam mit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren seit 2008 initiiertes Arbeitspapier (vgl. als pdf-Datei erhältliche 70-seitige Einführungsbroschüre (Stand Januar 2012) unter [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere\\_Nationaler\\_Krebsplan\\_-\\_Handlungsfelder\\_Ziele\\_und\\_Umsetzungsempfehlungen.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan_-_Handlungsfelder_Ziele_und_Umsetzungsempfehlungen.pdf)).

<sup>3</sup> Die angegebene Quelle lautet:

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (2008): Entwurf Abschlussbericht Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten; [www.zi-berlin.de](http://www.zi-berlin.de)

Jahreszeitraum zweimal zur Untersuchungen und ca. 20% einmal (...). Mit einem 3-Jahresintervall könnten das Schadenspotential sowie die Kosten des Screenings deutlich gesenkt werden. Aus diesen Gründen sollte in Deutschland das Screeningintervall an die europäischen Empfehlungen angepasst werden. Allerdings wäre es hierbei besonders wichtig, eine sehr hohe Qualität des Pap-Abstrichs sicherzustellen. Um die Programmeffektivität zu verbessern, wäre es wichtig, die Frauen zu erreichen, die derzeit nicht an der Früherkennung teilnehmen. In der ZI-Studie haben ca. 25% der anspruchsberechtigten Frauen in dem 3-Jahreszeitraum keine Untersuchung durchführen lassen. Mit einem organisierten Einladungsverfahren könnten Nichtteilnehmerinnen zur Teilnahme motiviert werden, aber auch Teilnehmerinnen an ihr entsprechendes Screeningintervalle erinnert werden. (...)

Im Zusammenhang mit dem HPV-Test als primäre Früherkennungsmaßnahme werden Intervalle von mindestens 5 Jahren bei HPV-negativen Frauen diskutiert. Große internationale randomisierte Studien (...) haben kürzlich gezeigt, dass der Nachweis von Humanen Papillomaviren (HPV), die als Hochrisiko klassifiziert wurden, bei Frauen ab einem Alter von 30 bis 35 Jahren geeignet ist, eine Einteilung in zwei Gruppen durchzuführen hinsichtlich des Risikos an einem Zervixkarzinom oder einer hochgradigen Vorstufe zu erkranken: a) Frauen mit geringem Risiko, die HPV-Hochrisiko-negativ sind, b) Frauen mit erhöhtem Risiko, die HPV-Hochrisiko-positiv sind. Daraus kann eine risiko-adaptierte Anpassung des notwendigen Screeningintervalls folgen. (...) Der HPV-Test wird derzeit nicht im Rahmen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA als Primärttest empfohlen. Hierzu erfolgt derzeit eine umfassende Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening unter Berücksichtigung der aktuellen Studien. (...)

Insgesamt lässt sich ableiten, dass nach langen Diskussionen auf Fachkongressen der letzten 10-15 Jahre nunmehr wirklich eine Reform der gynäkologischen Krebsvorsorge bevorzusteht, die nicht nur den Wechsel auf ein organisiertes Screeningprogramm (siehe oben), sondern auch einen inhaltlichen Wandel mit sich bringen wird, der weg von der reinen Fokussierung auf die gynäkologische Zytologie nunmehr zu einer Kombination aus Zytologie und HPV-Testung führen dürfte, ggfls. bei manchen Konstellationen in der Abklärung unklarer Befunde ergänzt um eine gezielte kolposkopische Untersuchung (vgl. auch Schneider, V., 2014; Seifert, U. und Klug, S.J., 2014).

Ganz aktuell wurde im Februar 2015 eine von einer der größten Ersatzkassen in Deutschland beauftragte Analyse zur gynäkologischen Krebsvorsorge vorgestellt (Grobe, T.G. et al., 2015) und auch über eine dpa-Meldung in der Tagespresse diskutiert, in der der Einsatz einer primären Testung auf eine HPV-Infektion als Ergänzung zu einer zweijährig zu empfehlenden gynäkologischen Zytologie gefordert wird. Als jährliche Kosten für die HPV-Testung wurden 436 Millionen € geschätzt; das bisherige Programm zur gynäkologischen Vorsorge wurde mit Kosten von 380 Millionen € veranschlagt. Diese aktuelle Entwicklung zeigt, dass sich die geplanten Reformen ans der gynäkologischen Krebsfrüherkennung im Ganzen in gewisser Weise der Spruchreife nähern.

Welche Effekte die seit 2006 verfügbare und seit 2007 seitens der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlene HPV-Impfung von Mädchen und weiblichen Jugendlichen auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms haben wird und welche Folgerungen man daraus später für die Weiterentwicklung der gynäkologischen Krebsvorsorge ziehen wird, kann man bei der (s. oben) jahrzehntelangen Entwicklung einer Infektion bis hin zum invasiven Karzinom erst mittelfristig sagen. Die heute verfügbaren Impfstoffe gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 decken dabei viele, nicht aber alle wesentlichen HPV-Typen der Infektion am weiblichen Genitale ab; der Anteil der HPV-Infektionen mit diesen Typen wird bei höhergradigen Dysplasien bzw. Karzinomen der Cervix uteri aber immerhin mit bis zu 70% angegeben (Schiffman, M., 2007). Im Jahr 2012 bereits hatten die meisten EU-Staaten, nämlich 21 von 29, eine HPV-Impfung für Mädchen in den jeweiligen Nationalen Impfplan aufgenommen (Nohynek, H. et al., 2013). Studien belegten, dass offenbar ein Nutzen von dieser Impfung ausgeht, zumindest was die Vermeidung einer Persistenz der Infektion betrifft (Schiller, J.T. et al., 2012; Bosch, F.X. et al., 2013). Eine aktuelle Metastudie aus Deutschland, in der erstmals kontrollierte randomisierte Studien (n = 10) und ergänzend auch fünf Beobachtungsstudien ausgewertet und beurteilt wurden (Deleré, Y. et al., 2014) unterstreicht diese Ergebnisse: Insgesamt zeigte sich, dass bislang (bei allerdings noch nicht sehr breiter Datenlage) die Wirkung einer Impfung gegen die HPV-Typen 16 und 18 innerhalb von mehr als 5 Jahren offenbar nicht nachlässt. Als sogenannte „gepoolte Effektivitäten“ der Impfung wurden beispielsweise 95% für das Vermeiden einer persistierenden Infektion (medianer Beobachtungszeitraum: 6 Jahre) und 86% im Hinblick auf das seltenere Auftreten von HPV-16- oder 18-positiven CIN2-Läsionen (Beobachtungszeitraum: 7 Jahre) genannt, was als durchaus ermutigend angesehen werden kann.

Was die Impfrate bei weiblichen Jugendliche und Mädchen betrifft, so liegen aus Deutschland bundesweite Zahlen für die erste der drei zum vollständigen Impfschutz notwendigen Einzelimpfungen auf dem Stand der Jahre 2012 und 2013 vor. Für Jugendliche, die 2013 17

---

Jahre alt wurden (= Jahrgang 1996), lag die Impfquote 2013 bei 55,0%, für 16-jährige bei 50,4%, für 15-jährige bei 43,8%, für 14-jährige bei 32,0%, für 13-jährige bei 18,2% und für 12-jährige (= Jahrgang 2001) bei 5,5%; gegenüber dem Vorjahr lagen die Impfquoten auf gleiches Alter bezogen um 0,2 bis 3,4 Prozentpunkte höher (Rieck, T. et al., 2014); Zahlen zum vollständigen Impfschutz durch dreimaliges Impfen wurden auf der Basis des Jahres 2013 für den Jahrgang 1996 mit knapp 40% angegeben. In einer Modellrechnung wurde ferner der zu erwartende Einfluss der HPV-Impfung seit 2007 auf die Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms bis 2030 geschätzt; dabei wird basierend auf einer altersübergreifenden Impfquote von 66% ein impfbedingter Rückgang der Inzidenz um 37% angenommen, hingegen aufgrund der relativ geringen Mortalität der Zervixkarzinome ein bereits 2030 erkennbarer Effekt auf die Mortalität als „nahezu ausgeschlossen“ angesehen (Grobe, T.G. et al., 2015).

Die nahe Zukunft wird zeigen, welches Modell letztendlich unter Berücksichtigung medizinischer, aber auch gesundheitspolitischer Aspekte in der gynäkologischen Krebsvorsorge im Detail zum Tragen kommen wird. Die verschiedenen, über viele Jahre kontrovers diskutierten und oben dargestellten Komponenten können dabei nicht allesamt berücksichtigt werden. Vermutlich wird es so kommen, dass eine HPV-Testung in Kombination mit der konventionellen, abhängig vom HPV-Status dann aber seltener notwendigen gynäkologischen Zytologie in einem Einladungsmodell realisiert werden; als weitere Komponenten, die aber nicht formal der von der gesetzlichen Krankenkassen getragenen Krebsvorsorge zugehörig sind, werden die HPV-Impfempfehlung und im Falle eines auffälligen Vorsorgebefundes die vermehrte Hinzunahme der Kolposkopie im Vordergrund stehen.

## 5. Resumée

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie und die Vergleiche mit denen anderer Gruppen, dass die Korrelation zwischen Befunden der gynäkologischen Zytologie und Befunden von histologisch untersuchten Biopsien bzw. Konisaten nicht für alle Diagnosegruppen besonders hoch ist und insgesamt die Verlässlichkeit der Befunde durchaus beeinträchtigen. Unsere Daten zeigen gute Übereinstimmungen von fast 90% zwischen Zytologie und Histologie bei höhergradigen Läsionen der Gruppe IV, doch einer zytologischen Gruppe IIID wurde in 51% bereits histologisch eine CIN3 zugeordnet. Auch auswärtige zytologische Befunde und CIN-Verdachte zeigten Diskrepanzen zu den histologischen Befunden und wurden häufig niedriger eingeschätzt. Außerdem wurde in 43% der zytologisch als invasiv interpretierten Befunde (Gruppe V) histologisch lediglich eine CIN3 identifiziert. Befunde der Gruppen IIID und V sollten demnach genauer betrachtet werden. Auch die Fälle mit zytologischen Auffälligkeiten, aber fehlendem histologischen Korrelat sollten mehr in den Fokus rücken, um insgesamt sowohl unnötige Übertherapien, als auch Untertherapien möglichst zu vermeiden und eine qualitative Verbesserung prädiagnostischer Untersuchungen in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik zu erreichen.

Worauf an unserem konkreten Datensatz die Unterschiede zurückzuführen sind, konnte aus Kapazitätsgründen nicht Gegenstand dieser Studie sein. Dazu wäre notwendig gewesen, alle zytologischen Präparate und alle Histologien noch einmal durchzusehen und in diskrepanten Fällen einen auswärtigen Referenzpathologen für Gynäkopathologie einzuschalten, um zu einer Konsensdiagnose zu gelangen. Insgesamt wären auf diese Weise 823 Zytologien und 1220 Histologien nachzubeurteilen gewesen, was sowohl die Kapazitäten des Schwerpunktes Cytopathologie, als auch diejenigen des Institutes für Pathologie gesprengt hätte. Daher muss die Frage, ob es in einer der beiden Einrichtungen bestimmte systematische Trends zum zu niedrigen Beurteilen oder zu hohen Einstufungen gibt, unbeantwortet bleiben. Im Kontext anderer Studien liegt aber unser Datenvergleich letztendlich nicht schlecht und spiegelt offenbar einen gängigen Trend wieder, der hier allerdings an großen Zahlen überprüft werden konnte.

Alles in allem scheint das deutsche Vorsorgesystem, trotz diverser Diskrepanzen und kritischer Studien, doch recht gut zu funktionieren. Man kann erkennen, dass sich mit Hilfe dessen die Neuerkrankungs- und Sterberaten, wenn auch seit 1990 nicht mehr ganz so rasant, zurückgebildet haben. Hier in Düsseldorf konnten somit innerhalb von vier Jahren bei 606 Patientinnen 588 CIN nachgewiesen werden, die sich unerkannt zu einem Karzinom hätten entwickeln können. Somit konnten wir verhindern, dass ein Teil dieser Frauen möglicherweise an einem Zervixkarzinom erkrankt oder gar daran oder dessen Folgen verstorben wären. 23

invasive Karzinome wurden entdeckt, so dass diese therapiert und eine weitere Ausbreitung verhindert werden konnte.

Wichtig ist, dass Zytologen, Histologen und Gynäkologen noch enger zusammenarbeiten und diese sich ggf. über verschiedene Interpretationsmöglichkeiten anhand von Patientenfällen noch besser austauschen. Insbesondere sollten Diskrepanzen diskutiert werden, was derzeit im klinischen Alltag überhaupt nicht der Fall ist - auch nicht zwischen der hiesigen Frauenklinik und dem Schwerpunkt Cytopathologie. Spezielle interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltungen für die zusammenarbeitenden Fachkräfte sollten in Betracht gezogen werden, so dass sich die Interpretationsweisen besser angleichen und man besonders diskrepante Fälle gemeinsam besprechen kann. Die Gynäkologen sollten eine noch qualitätsbewusstere Abstrichentnahme verfolgen. Das neue CINtec®-Verfahren könnte tatsächlich neue Möglichkeiten bieten, eine schwerwiegendere Läsion von einer leichten zu unterscheiden. Die klärenden Untersuchungen hierzu sollen das Thema einer weiteren Dissertation im Institut für Zytopathologie darstellen. Weitere computerassistierte Methoden, sowie immunzytologische und -histologische Techniken könnten eine Objektivierung der Befundung ermöglichen. Vielleicht gibt es die Möglichkeit in naher Zukunft ein Computerprogramm zu entwickeln, das direkt histologische und zytologische Befunde analysiert, diese dann korreliert und dem Zytologen bzw. Pathologen anzeigt.

Über die Einführung der Bethesda-Klassifikation, die als internationaler Standard gilt, könnte ebenfalls nachgedacht werden. Somit könnte eine weitere Eingrenzung zytologischer Diagnosen und eine bessere Vergleichsmöglichkeit mit anderen Ländern erreicht werden. Es gäbe somit keine Unterteilung mehr in Pap IIID- und Pap IVa/b-Befunde mehr, sondern lediglich die Differenzierung von LSIL und HSIL. Eine solche Änderung ist aber im deutschsprachigen Raum nicht vorgesehen und wurde auch bei den Präzisierungen, die in der ab dem 1.7.2014 gültigen Münchner Nomenklatur III (Griesser, H. et al., 2013) vorgenommen wurden, nicht berücksichtigt. Nach wie vor möchte man im deutschsprachigen Raum dabei bleiben, die mittlere Dysplasie (bisher Gruppe IIID bzw. Pap IIID, jetzt Gruppe III D2 bzw. Pap III D2) eben gerade nicht als gleichwertig zu einer schweren Dysplasie oder einem Carcinoma in situ einzuordnen - was im Bethesda-System durch die Einordnung aller drei Läsionen als HSIL realisiert ist.

Die bereits bestehende Qualitätskontrolle durch eine zentrale Datenerfassung der KV gibt heute schon allen Beteiligten ein Feedback über den Status Quo und über mögliche Trends im eigenen KV-Bereich, hier der KV Nordrhein, und trägt somit ebenfalls zu Verbesserungen und zur Motivation bei.

Insgesamt ergeben sich somit viele verschiedene Ansatzpunkte oder „Stellschrauben“, mit denen man eine Verbesserung der gynäkologischen Krebsvorsorge in Deutschland erreichen könnte. Am wichtigsten ist aber, die Bereitschaft der Patientinnen zur regelmäßigen Teilnahme zu fördern und die Quote der Teilnehmerinnen noch zu erhöhen.

## IV. Zusammenfassung

Trotz sinkender Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms ist die jährliche Gebärmutterhalskrebsdiagnostik mit Hilfe zytologischer und histologischer Befunde verbesserungsbedürftig. Wir haben die Treffsicherheiten zwischen histologischen und zytologischen Diagnosen nach Korrelation an der Universitätsklinik Düsseldorf über einen Zeitraum von 4 Jahren (2008 -2012) retrospektiv untersucht. Es wurden hierfür die Daten von 683 Patientinnen mit 823 zytologischen und 1.220 histologischen Befunden ausgewertet. Wichtig war uns, die Ursachen fehlender Übereinstimmungen zu erkennen und zu überlegen, wie man diese zukünftig vermeiden kann. Außerdem sollte beurteilt werden, wie gut die klinischen Befunde mit denen der Gynäkologen außerhalb korrelieren. Des Weiteren sollte ein Vergleich zu der Korrelationsstudie der Arbeitsgruppe von Dr. K. Marquardt (Schwerin), sowie auch zu anderen Studien, gezogen werden. Bei ihren Daten ergaben sich, trotz einer prinzipiell guten Treffsicherheit, vor allem der höhergradigen Dysplasien, gewisse Schwankungen. Insbesondere die Gruppe Pap IIID wies eine geringe Korrelation auf. In unserem Sinne war es, ähnliche Ergebnisse für Düsseldorf zu ermitteln, um damit mögliche Fehlerquellen aufzudecken und zu einer Verbesserung in der Gebärmutterhalskrebsdiagnostik beitragen zu können. Im Zuge der Auswertungen ergaben sich recht gut korrelierte höhere dysplastische Befunde, während ein zytologischer Pap IIID-Befund in 51% der Fälle bereits eine histologische CIN3 aufwies. Verglichen mit anderen Studien konnten ähnlich Ergebnisse erzielt werden, obgleich unsere Daten teilweise in einem größeren Maße differieren. Auswärtige zytologische Befunde und CIN-Verdachte erwiesen sich als ähnlich diskrepant in Bezug auf die histologischen Diagnosen. Zytologie und Histologie sind von einer hohen Subjektivität des Untersuchers geprägt mit einem großen Interpretationsspielraum und oft unzureichender Reproduzierbarkeit. Wir streben weitestgehend verbesserte Übereinstimmungen histologischer und zytologischer Befunde an, um möglichst Über- und Untertherapien zu vermeiden und damit Patientinnen zu schonen und unnötige Kosten zu verhindern. Wichtig ist außerdem, die große Anzahl falsch-positiver Befunde zu minimieren. Eine Verbesserung kann durch noch engere Zusammenarbeit, offene Kommunikation, sowie die Diskussion diskrepanter Befunde der Zytologen, Pathologen und Gynäkologen bewirkt werden. Des Weiteren könnten optimierte computerassistierte Methoden der Immunzytologie und -histochemie zu Verbesserungen beitragen. Außerdem findet gegenwärtig noch eine weitere Studie zu dem CINtec-plus-Verfahren im Institut für Zytopathologie statt, welches auf weitere qualitative Fortschritte in der Zytologie hoffen lässt.

## V. Literaturverzeichnis

AG Zervixpathologie und Kolposkopie, S.d.D. (**Stand: 2009**). Empfehlungen der AGCP zur Kolposkopie, Diagnostik und Therapie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau. <http://www.ag-cpc.de/media/Empfehlungen%20AGCPC%209-2009.pdf>

Anschau, F. & Guimaraes Goncalves, M.A. (**2011**). Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do. *Acta Cytol*, 55(2), 158-162. doi: 10.1159/000320911

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A. & von Karsa, L. (**2010**). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - summary document. *Ann Oncol* 21, 448-458.

Arbyn, M., Herbert, A., Schenck, U., Nieminen, P., Jordan, J., McGoogan, E., Patnick, J., Bergeron, C., Baldauf, J.J., Klinkhamer, P., Bulten, J. & Martin-Hirsch, P. (**2007**). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 18, 133-139.

AWMF. (**1999, 01/2008**). Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), (Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO). *Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. veröffentlicht am: 12/1999, Stand: 01.01.2008 (in Überarbeitung), gültig bis 01.01.2012, verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033.html>, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033l\\_S2k\\_Zervixkarzinom-ung.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033l_S2k_Zervixkarzinom-ung.pdf)

Biesterfeld, S., Kämmerer, P.W., Koch, F.P., Santoro, M., Babaryka, G., Brieger, J. & Kunkel, M. (**2013**). Prospective, blinded comparison of cytology and DNA-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy. *Oral Oncol*. 2013, 49(5), 420-426. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.12.006.

Biesterfeld, S.K. (**2010**). Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV) Zervix- Zytologie, Jahresstatistik Zervixzytologie für das Berichtsjahr 2010: Zytologische Befunde (Zervix Uteri) und histologische Abklärungsdiagnostik. Düsseldorf: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein.

Biesterfeld, S.K. (**2011**). Qualitätssicherungsvereinbarung (QSV) Zervix- Zytologie, Jahresstatistik Zervixzytologie für das Berichtsjahr 2011: Zytologische Befunde (Zervix Uteri) und histologische Abklärungsdiagnostik. Düsseldorf: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein.

Bosch, F.X., Broker, T.R., Forman, D., Moscicki, A.B., Gillison, M.L. & Doorbar, J. (**2013**). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31, H1-31.

Carreon, J.D., Sherman, M.E., Guillen, D., Solomon, D., Herrero, R., Jeronimo, J., Wacholder, S., Rodriguez, A.C., Morales, J., Hutchinson, M., Burk, R.D. & Schiffman, M. (**2007**). CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol*, 26(4), 441-446. doi: 10.1097/pgp.0b013e31805152ab

- dalla Palma, P., Giorgi Rossi, P., Collina, G., Buccoliero, A.M., Ghiringhella, B., Gilioli, E., Onnis, G.L., Aldovini, D., Galanti, G., Casadei, G.P., Aldi, M., Gomes, V.V., Giubilato, P., Ronco, G. & Group, a.t.N.P. (2009). The reproducibility of CIN diagnosis among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 132, 125-132.
- Davey, E., Barratt, A. & Irwig, L. (2006). Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 367, 122-132.
- de Vet, H.C., Knipschild, P.G., Schouten, H.J., Koudstaal, J., Kwee, W.S., Willebrand, D., Sturmans, F. & Arends, J.W. (1990). Interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol* 43, 1395-1398.
- de Vet, H.C., Knipschild, P.G., Schouten, H.J., Koudstaal, J., Kwee, W.S., Willebrand, D., Sturmans, F. & Arends, J.W. (1992). Sources of interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol*, 45, 785-790.
- Deleré, Y., Wichmann, O., Klug, S., Van der Sande, M., Terhardt, M., Zepp, F. & Harder, T. (2014). The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus - a systematic review and meta analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2014, 111, 584-591. doi: 10.3238/aerztebl.2014.0584
- di Bonito, L., Falcovieri, G., Tomasic, G., Colauffi, I., Bonifacio, D. & Dudine, S. (1993). Cervical cytopathology: an evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*: 72, 3002-3006.
- DKFZ. (2014, 18.2.2014). Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsinformationszentrum. veröffentlicht, April 2012, verfügbar unter: <http://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/zervix-frueherkennung2.php>
- Eddy, D.M. (1987). The frequency of cervical cancer screening. Comparison of a mathematical model with empirical data. *Cancer*, 60(5), 1117-1122.
- Evander, M., Edlund, K., Gustafsson, A., Jonsson, M., Karlsson, R., Rylander, E. & Wadell, G. (1995). Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis*, 171(4), 1026-1030.
- Felix, J.C., Muderspach, L.I., Duggan, B.D. & Roman, L.D. (1994). The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol*, 84(6), 996-1000.
- Freibauer, C. & Lachhofer, T. (2012). *Gebärmutterhalskrebsvorsorge: Korrelation von zytologischen und histologischen Befunden*. Institut für Klinische Pathologie Landeskrankenhaus Wienviertel Mistelbach. Mistelbach. verfügbar unter: [http://www.cytology.at/pdf/Fortbildung/ischl2012/0203\\_fre.pdf](http://www.cytology.at/pdf/Fortbildung/ischl2012/0203_fre.pdf)
- Gage, J.C., Hanson, V.W., Abbey, K., Dippery, S., Gardner, S., Kubota, J., Schiffman, M., Solomon, D., Jeronimo, J. & Group, A.L.T.S. (2006). Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*, 108(2), 264-272. doi: 10.1097/01.AOG.0000220505.18525.85

GEKID. (2012). Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., „Der GEKID Atlas“: Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dezember 2011). veröffentlicht, verfügbar unter: [www.kegid.de](http://www.kegid.de)

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2006, 19.12.2006). Tragende Gründe zum Beschluss zu den Krebsfrüherkennungsrichtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. veröffentlicht, verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2633/2008-08-21>

Govan, A.D., Haines, R.M., Langley, F.A., Taylor, C.W. & Woodcock, A.S. (1969). The histology and cytology of changes in the epithelium of the cervix uteri. *J Clin Pathol*, 22(4), 383-395.

Griesser, H., Marquardt, K., Jordan, B., Kühn, W., K. Neis, Neumann, H.H., Bollmann, R., Pöschel, B., Steiner, M. & Schenck, U. (2013). GYNÄKOLOGISCHE ZYTODIAGNOSTIK DER ZERVIX. Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 54, 1041-1048.

Grobe, T.G., Klingenberg, A., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. (2015). Schwerpunkt: Gebärmutterhalskrebs. in: BARMER GEK (Hrsg.): Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. *BARMER GEK Arztreport 2015, Band 30*

Haupt, H.M., Stern, J.B. & Dilaimy, M.S. (2000). Basal cell carcinoma: clues to its presence in histologic sections when the initial slide is non-diagnostic. *Am J Surg Pathol* 24, 1291-1294.

Heinzeller, T. & Büsing, C.M. (2001). *Histologie, Histopathologie und Zytologie für den Einstieg*. Stuttgart: Thieme, 229-231.

Hellsten, C., Sjostrom, K. & Lindqvist, P.G. (2008). A 2-year follow-up study of anxiety and depression in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *BJOG*, 115(2), 212-218. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01609.x

IARC. (1986). Working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293 (6548), 659-664.

IDA. (2001). Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale, Klassifikation S2. Stand: 01.06.2008 (in Überarbeitung), gültig bis 01.06.2013. veröffentlicht, verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-027\\_S2\\_IDA\\_Praevention\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_HPV-Infektion\\_und\\_praeinvasier\\_Laesionen\\_des\\_weiblichen\\_Genitale\\_06-2008\\_09-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027_S2_IDA_Praevention_Diagnostik_und_Therapie_der_HPV-Infektion_und_praeinvasier_Laesionen_des_weiblichen_Genitale_06-2008_09-2012.pdf)

Jain, V. & Vyas, A.S. (2010). Cervical Neoplasia - Cyto - Histological Correlation (Bethesda System) A Study of 276 Cases. *J Cytol Histol*, 1(2), 106. doi: 10.4172/2157-7099.1000106

Jean-Baptist du Prel, B., Röhrig, G. & Hommel, M.B. (2010). Dtsch Arztebl Int 2010, Auswahl statistischer Testverfahren. *107, 19*, 343-348. doi: 10.3238/arztebl.2010.0343

Jonas, F.C. (2011, 14.12.2011). Dysplasiesprechstunde. veröffentlicht, verfügbar unter: <http://www.frauenaerzte.com/dysplasiesprechstunde.html>

- Jones, B.A. & Novis, D.A. (1996). Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*, 120(6), 523-531.
- Joste, N.E., Wolz, M., Pai, R.K. & Lathrop, S.L. (2005). Noncorrelating Pap tests and cervical biopsies: histological predictors of subsequent correlation. *Diagn Cytopathol*, 32(5), 310-314. doi: 10.1002/dc.20172
- Kaufmann, M., Costa, S.D. & Scharl, A.H. (2013). *Die Gynäkologie* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.). Berlin: Springer, 437-508.
- KBV. (2007). Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix Uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). doi:[http://www.kbv.de/media/sp/Zervix\\_Zytologie.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Zervix_Zytologie.pdf)
- Kraywinkel, K., Bertz, J., Laudi, A. & Wolf, U. (2012). Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. Hrsg. Robert Koch - Institut Berlin. *GBE kompakt*, 3(4), 1-7, 9.
- KVB. (2012). Gynäkologische Zytologie. *KVB Infos 2011/12*, S. 186-187.
- Malpica, A., Matisic, J.P., Niekirk, D.V., Crum, C.P., Staerckel, G.A., Yamal, J.M., Guillaud, M.H., Cox, D.D., Atkinson, E.N., Adler-Storthz, K., Poulin, N.M., Macaulay, C.A. & Follen, M. (2005). Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol*, 99(Suppl 1), S38-S52.
- Mangold, B.R. & Nauth, H.F. (2008). Zervixkarzinom - Früherkennung: Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie? Vergleich der Wertigkeit der beiden Verfahren bei zytologischem Verdacht auf CIN III. *Frauenarzt*, 49(6), 522-527.
- Marquardt, K. (2011). Korrelation zytologischer und histologischer Befunde an der Cervix uteri. *Der Pathologe*, 32(6), 491-196. doi: 10.007/s00292-011-1479-2
- Marquardt, K. & Neumann, H. (2010). *Spezielle Aspekte der Zytodiagnostik der Cervix uteri*. 318. Tutorial, (318). Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung e.V., Schwerin, Schüttdorf.
- McCrary, D.C., Matchar, D.B. & Bastian, L. (1999). Evaluation of cervical cytology. (Evidence Report/Technology Assessment Number 5 ed.). *Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Rockville (Publication No 99-E010)*.
- Mittal, S., Ghosh, I., Banerjee, D., Singh, P., Biswas, J., Nijhawan, R., Srinivasan, R., Ray, C. & Basu, P. (2014). Reproducibility of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis on histological review of cervical punch biopsies from a visual inspection with acetic acid and HPV detection-based screening program. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 126, 227-231.
- Mühlhauser, I. & Filz, M. (2008). Screening auf Zervixkarzinom...Informationen zur Beratung von Frauen. *Sonderbeilage arznei - telegramm 2008, Jg 39, Nr. 3*, 29-38.
- Mund, M. (2012). Früherkennung Zervixkarzinom: Wird mit dem neuen Gesetz alles besser? *Dtsch Arztebl International*, 109(50), 2513-2514.

- Nahrig, J., Richter, T. & Kowolik, J. (2000). Comparison of different histopathologic methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anticancer Res*, 20, 2209-2212.
- Nauth, H.F. (2014). *Gynäkologische Zytodiagnostik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Nohynek, H., Wichmann, O.D., Ancona, F. & Gatekeepers, V.N. (2013). National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013. 19, 1096-1105.
- Petry, K.U., Menton, S., Menton, M., van Loenen-Frosch, F., de Carvalho Gomes, H., Holz, B., Schopp, B., Garbrecht-Buettner, S., Davies, P., Boehmer, G., van den Akker, E. & Iftner, T. (2003). Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*, 88(10), 1570-1577. doi: 10.1038/sj.bjc.6600918
- Raab, S.S., Jones, B.A., Souers, R. & Tworek, J.A. (2008). The effect of continuous monitoring of cytologic-histologic correlation data on cervical cancer screening performance. *Arch Pathol Lab Med*, 132(1), 16-22. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[16:TEOCMO]2.0.CO;2
- Rásky, É., Regitnig, P., Schenouda, M., Burkert, N. & Freidl, W. (2013). Quality of screening with conventional Pap smear in Austria - a longitudinal evaluation. *BMC Public Health* 2013, 13, 998.
- Ridder, R., Wentzensen, N. & von Knebel Doeberitz, M. (2003). Biomarker in der Differentialdiagnostik von HPV - assoziierten Läsionen. *Der Gynäkologe*, 36(4), 323-330. doi: 10.1007/s00129-003-1342-5
- Rieck, T., Feig, M., Deleré, Y. & Wichmann, O. (2014). Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*, 32, 5564-5569.
- RKI. (2008). Krebs in Deutschland 2003 - 2004: Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 6. überarbeitete Auflage, 60.
- RKI. (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 8. Ausgabe, 1-14, 67-79.
- Ronco, G., Cuzick, J. & Pierotti, P. (2007). Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. *BMJ*, 335, 28-35.
- SAS. (2011). SAS Institute Inc. SAS/SHARE® 9.3 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Schiffman, M. (2007). Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer*, 111, 145-153.
- Schiller, J.T., Castellsague, X. & Garland, S.M. (2012). A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 30, F123-138.

- Schmidt-Matthiesen, H. & Bastert, G. (1995). *Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms* (5., neubearb. und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Schattauer, 1-10.
- Schmitt, A. (1953). Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie. *Geburtsheilk Frauenheilk*, 13, 593.
- Schneider, A., Hommel, G. & Blettner, M. (2010). Linear regression analysis—part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt*, 107(44), 776-782. doi: 10.3238/arztebl.2010.0776
- Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., Leistritza, S., Kuhne-Heid, R., Nindl, I., Müller, B., Haerting, J. & Durst, M. (2000). Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*, 89(6), 529-534.
- Schneider, V. (2012). Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland. Gegenwärtiger Stand. *Pathologe*, 33(4), 286-292. doi: 10.1007/s00292-012-1579-7
- Schneider, V. (2014). Paradigmenwechsel in der Früherkennung des Zervixkarzinoms? *GYNE*, 35, 34-41.
- Schumann, G. (2014). *Klinische Follow-Up-Studie von Zervixabstrichen mit der zytologischen Diagnose der Gruppe III. Med. Diss.* Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- Seifert, U. & Klug, S.J. (2014). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 57, 3, 294-301. doi: 10.1007/s00103-013-1903-2.
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe (SGGG), Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischen Abstrich der Cervix Uteri (bearbeitete Fassung, Version 2.4.): Arbeitsgruppe "Guideline Zervixabstrich" (2004).
- Siebert, U., Muth, G. & Scrozynski, G. (2003). Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen. Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. 35. Aufl. *Asgard, Sankt Augustin*.
- Siebert, U., Scrozynski, G., Hillemanns, P., Engel, J., Stabenow, R., Stegmaier, C., Voigt, K., Gibis, B., Holzel, D. & Goldie, S.J. (2006). The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health*, 16(2), 185-192. doi: 10.1093/eurpub/cki163
- STIKO. (2012). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision. Robert Koch- Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. veröffentlicht am: 30. Juli 2012, verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html)
- Stoler, M.H. & Schiffman, M. (2001). Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*, 285(11), 1500-1505.

Tzeng, J.E., Chen, J.T., Chang, M.C. & Ho, W.L. (1999). Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *Kaohsiung J Med Sci*, 15(1), 26-31.

von Sonnleithner, C. & Clad, A. (2008). Laservaporisation mit niedriger Eindringtiefe vs. Schlingenkonisation: Langzeitergebnisse nach Therapie von zervikalen intra - epithelialen Neoplasien (CIN). *Frauenarzt*, 49(3), 223-225.

Weiß, C. (2008). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Heidelberg: Springer, 94f., 189-201, 222f., 231-234, 243ff.

Wentzensen, N. & Klug, S.J. (2008). Early detection of cervical carcinomas: finding an overall approach. *Dtsch Arztebl Int.*, 105, 617-622. doi:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471627>

Wittekind, C., Klimpfner, M. & Sobin, L.H. (2005). *TNM - Atlas: Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM - Klassifikation maligner Tumoren* (5. Aufl. ed.). Berlin: Springer, 239-254.

Zimmermann, J. (2009). Jahresstatistik 2008 Zytologie, Wasserburg a.B. veröffentlicht, verfügbar unter: <http://www.pap3d.de/upload/pdf/Statistiken/Jahresstatistik-2008-02.pdf>

## VI. Abkürzungsverzeichnis

<b>Ca</b>	Karzinom
<b>Ca in Situ=CIS</b>	Carcinoma in Situ; die Basallamina ist noch nicht durchbrochen
<b>CIN</b>	Zervikale intraepitheliale Neoplasie, nach Ausmaß der Veränderungen unterteilt in CIN1, CIN2 und CIN3
<b>CINtec Plus®</b>	P16 <sup>INK4a</sup> /Ki67-Immunzytochemie mit einer Doppelfärbemethode
<b>CxCa</b>	Zervixkarzinom
<b>eK</b>	endozervikale Kürettage
<b>FIGO</b>	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe)
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>HE</b>	Hysterektomie, chirurgische Entfernung des Uterus
<b>HSIL</b>	<i>High grade intraepithelial lesion</i> (nach Bethesda-Nomenklatur)
<b>KBV</b>	Kassenärztliche Bundesvereinigung
<b>KFRG</b>	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
<b>Konus</b>	Konisation=konusförmige Probeentnahme
<b>KV</b>	Kassenärztliche Vereinigung
<b>LSIL</b>	<i>Low grade intraepithelial lesion</i> (nach Bethesda-Nomenklatur)
<b>MN</b>	Münchener Nomenklatur II

---

<b>NTCC</b>	„ <i>New Technologies in Cervical Cancer</i> “ – <i>Multizenterstudie aus Italien</i>
<b>PE</b>	Probeexzision, Biopsie
<b>pTNM, TNM</b>	postoperative bzw. klinische Kodierung des Tumorstadiums maligner Tumoren gemäß UICC
<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommission
<b>UICC</b>	<i>Union for International Cancer Control</i>
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf
<b>ZI</b>	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld, Leiter des Schwerpunktes Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas und der zytologischen Daten, sowie für seine sehr gute und freundliche Betreuung. Vor allem bin ich ihm für seine äußerst geduldige und motivierende Unterstützung sehr dankbar.

Ferner danke ich Frau Dr. med. Anne Porn, Fachärztin für Gynäkologie der Frauenklinik Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für ihre fachliche, kompetente Beratung und die Ermöglichung der wertvollen Einblicke in die Abläufe der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik.

Mein persönlicher Dank gilt außerdem Frau Dr. rer. nat. Veronika Gontscharuk und Frau Dr. rer. nat. Sandra Landwehr, aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mich bei der statistischen Auswertung der Daten erfolgreich unterstützt und vor allem geduldig in allen Fragen der deskriptiven Statistik betreut haben.

Der Medical Research School danke ich für die Möglichkeiten der Teilnahme an den Workshops zur EDV und zur Literaturrecherche.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Zytopathologie für sämtliche verwaltungstechnische Angelegenheiten im Institut.

Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. Gabbert, Direktor des Instituts für Pathologie, der mir zur Anfertigung meiner Arbeit die Daten der histologischen Untersuchungen zur Verfügung gestellt hat.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen Dank aussprechen, die mir während der Erstellung der Arbeit geduldig und motivierend zur Seite standen.

## 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.

Duisburg, den 19.März 2015

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'M. Müller', written above a horizontal dashed line.

(Marthe Müller)