

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Kiesel –

**Vergleich der konventionellen  
Exfoliativzytologie mit der  
Dünnschichtzytologie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Cordes, Anke

aus Emsdetten

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé

2. Berichterstatter: Frau PD Dr. med. Agnes Bankfalvi

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2006

Andy, Anton  
und meinen Eltern

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Kiesel –  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé  
Koreferent: Frau PD Dr. med. Agnes Bankfalvi

## ZUSAMMENFASSUNG

### Vergleich der konventionellen Exfoliativzytologie mit der Dünnschichtzytologie

Cordes, Anke

Seit Einführung des Zervixabstrichs nach Papanicolaou (Pap) vor ca. 50 Jahren verringerte dieser Krebsvorsorgetest die Zervixkarzinom-Mortalität um bis zu 70 Prozent. Dennoch bemüht sich die klinische Forschung weiterhin um eine Verbesserung des Zervix-Screenings, zum Beispiel durch neue, potenziell zuverlässigere Abstrichverfahren wie der Dünnschichtzytologie. Von diesen Verfahren hat sich der ThinPrep<sup>®</sup>-(TP-)Test der Firma Cytoc bisher in der Praxis am weitesten durchgesetzt.

Thema der vorliegenden Arbeit war der Vergleich konventioneller Pap-Abstriche (KA) mit dem TP Pap-Test unter Zugrundelegung der Münchener Nomenklatur II. Frühere Untersuchungen verwendeten meist die amerikanische Bethesda-Klassifikation. Unter besonderer Berücksichtigung von Präparatequalität und Befundmuster wurden die Abstriche von 1000 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Münster ausgewertet. Die Abstrichpräparate wurden nach dem „Split-sample“-Protokoll erstellt, d.h. vom gleichen Abstrichträger wurde zunächst ein KA und anschließend ein TP-Präparat angefertigt.

Die Auswertung zeigte, dass das automatisierte TP-Verfahren die Präparatequalität insgesamt nicht verbesserte (16,8% der TP und 15,7% der KA hatten eine mangelhafte Qualität). Das häufige Fehlen endozervikaler Zellen in den TP-Präparaten (11,7% der Präparate) könnte allerdings durch die „Split-sample“-Methodik mit verursacht worden sein. Die Qualität der KA war häufig durch Erythrozyten, Leukozyten und Verunreinigungen beeinträchtigt. Die signifikant geringere Häufigkeit unklarer zytologischer Befunde (Pap III) mit dem TP-Test (4,2% vs. 6,3% mit KA) kann als indirekter Hinweis für eine bessere Unterscheidungsfähigkeit des TP-Tests zwischen Normalbefunden und Dysplasien interpretiert werden.

Aus den Ergebnissen der Arbeit kann geschlossen werden, dass die Qualität beider Abstrichverfahren verbesserungsbedürftig ist. Die konventionelle Methodik könnte durch eine bessere Schulung der Untersucher und eine standardisierten Abnahmetechnik optimiert werden. Vergleichende Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität von TP und KA sind aber für eine abschließende Bewertung unumgänglich, wobei in diesem Fall auch die TP-Präparate direkt vom Abstrichträger angefertigt werden sollten, um eine mögliche Fehlerquelle aufgrund der „Split-sample“-Methodik zu vermeiden.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2006

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Zervixkarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms .....	3
1.1.3 Zervixkarzinom und HPV-Infektion .....	4
1.2 Der Zervixabstrich.....	6
1.2.1 Historie .....	6
1.2.2 Der Pap-Abstrich .....	7
1.2.3 Der ThinPrep <sup>®</sup> -Test.....	7
1.2.4 Allgemeine morphologische Besonderheiten der ThinPrep <sup>®</sup> -Präparate gegenüber der konventionellen Zytologie .....	9
1.3 Fragestellung und Inhalt der Arbeit.....	9
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>11</b>
2.1 Studienbeschreibung.....	11
2.2 Patientenauswahl .....	12
2.3 Methoden .....	12
2.3.1 Die Abstrichentnahme .....	12
2.3.2 Anfertigung eines ThinPrep <sup>®</sup> -Präparats .....	13
2.3.3 Die Färbung nach Papanicolaou .....	16
2.3.4 Befundung der Präparate .....	16
2.3.5 Histologie .....	16
2.4 Datenerfassung und Statistik .....	17
2.4.1 Induktive Statistik.....	17
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>18</b>
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	18
3.2 Präparatequalität .....	19
3.2.1 Ursachen einer unzureichenden Präparatequalität.....	19
3.2.2 Das Gütekriterium „Satisfactory“ .....	22
3.2.3 Das Gütekriterium „Satisfactory but limited by“ (SBLB).....	23
3.2.4 Das Gütekriterium „Unsatisfactory“ .....	25
3.3 Zelluläre Komponenten der Abstrichqualität .....	26
3.3.1 Endozervikale Zellen.....	27
3.3.2 Endometriumzellen.....	28
3.3.3 Plattenepithelmetaplasie .....	29
3.4 Übereinstimmungen und Abweichungen in den zytologischen Befunden.....	30
3.4.1 Allgemeine Übereinstimmungen und Abweichungen.....	31
3.4.2 Histologische Kontrolle ausgewählter Präparate.....	33
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>35</b>
4.1 Klinische Relevanz der Zervixzytologie .....	35
4.2 Die Präparatequalität .....	36
4.2.1 Allgemeine Abstrichqualität.....	36
4.2.2 Zelldichte auf dem Abstrichträger .....	38
4.2.3 Zytolyse .....	39
4.3 Die endozervikale Komponente .....	40
4.3.1 „Split-sample“-Verfahren versus „Direct-to-vial“-Technik.....	40

4.3.2	Die Bedeutung von endozervikalen Zellen .....	41
4.3.3	Hormonstatus und der Nachweis endozervikaler Zellen .....	42
4.4	Der Abstrichträger .....	42
4.5	Vergleich der zytologischen Befunde mit beiden Abstrichtechniken .....	43
4.5.1	Der Anteil unklarer Befunde (Pap III) .....	43
4.5.2	Der Anteil von Dysplasien im Vergleich .....	47
4.6	Histologischer Vergleich .....	50
4.6.1	Diskrepanz zwischen Pap II und Pap V .....	50
4.6.2	Diskrepanz zwischen Pap IVA und Pap V .....	51
4.6.3	Diskrepanz zwischen Pap IIID und Pap IVA .....	52
4.7	Der Kosten-Nutzen-Aspekt .....	52
4.7.1	Prozessoptimierung durch die ThinPrep®-Technik .....	52
4.7.2	Kosteneffektivität .....	54
4.8	Übersicht der Studien zur Dünnschichtzytologie .....	55
4.9	Zusammenfassung und Ausblick .....	58
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>6.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>73</b>
8.1	Münchener Nomenklatur II Klassifikation zytologischer Befunde .....	73
8.2	Bethesda-Klassifikation .....	74
8.3	Papanicolaou-Färbung .....	76
8.3.1	Benötigte Lösungen .....	76
8.3.2	Durchführung .....	76
8.3.3	Färbeergebnis .....	76
8.4	TNM-Klassifikation .....	77
8.5	Exemplarische ThinPrep®-Präparate .....	78

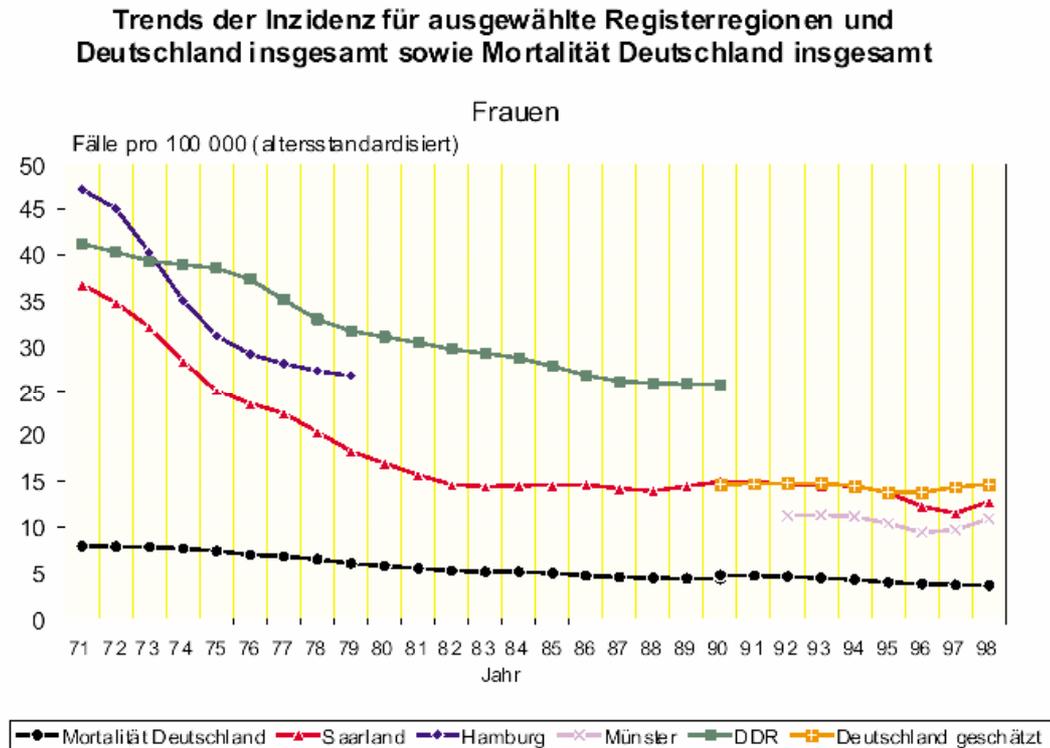
# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Das Zervixkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom war lange Zeit der häufigste bösartige Genitaltumor der Frau. Er stand an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen der Frau, annähernd 350.000 Frauen weltweit starben jährlich an dieser Erkrankung. In Deutschland nahm allerdings die Mortalität des Zervixkarzinoms in den letzten Jahrzehnten durch neue Behandlungsmethoden und das 1971 eingeführte Gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm (GKFP) ab (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002). Die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei ungefähr 7000 pro Jahr. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland betrug 1997 zwischen 12,0 von 100.000 (altersstandardisiert anhand der „BRD-Standardbevölkerung“) im Saarland (Jahresbericht Krebsregister Saarland 1996/97) und 13,6 von 100.000 (altersstandardisiert anhand der Europabevölkerung) in Ostdeutschland (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, 2001). Neben Deutschland verzeichneten dabei Norwegen und Dänemark die höchsten Inzidenzraten in Europa. Die Inzidenzraten für Frauen im Alter von 35 bis 64 Jahren lagen 1997 im Saarland bei 18,2 von 100.000 und in Ostdeutschland bei 21,2 von 100.000. Die Inzidenz prämaligener Veränderungen des Gebärmutterhalses hingegen lag im Vergleich zum manifesten Zervixkarzinom hundertfach höher. Die Inzidenz schwerer Dysplasien betrug in Deutschland 1 Prozent (Schneider et al., 2001).

Abbildung 1 zeigt für Deutschland den Verlauf der Inzidenz und Mortalität für das Zervixkarzinom seit Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms bis 1988. Da es in Deutschland kein einheitliches Krebsregister gab, konnte die Zahl der Neuerkrankungen nur geschätzt werden. Das einzige kontinuierliche Krebsregister wurde im Saarland geführt; dort konnte nach Einführung der Vorsorgeuntersuchung zunächst ein deutlicher Rückgang mit nachfolgender Stagnation der Inzidenz festgestellt werden. In Münster existiert erst seit 1992 ein Krebsregister, in Hamburg endete die Dokumentation 1979.



**Abbildung 1.** Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland.

Neben der Inzidenz verzeichnete man auch für die Mortalität eine Stagnation. Verglichen mit anderen europäischen Ländern war die Mortalität in Deutschland jedoch hoch. Im Jahr 2000 lag die standardisierte Mortalitätsrate in Deutschland bei 3,3 pro 100.000 Frauen bezogen auf eine altersstandardisierte Europabevölkerung (Robert-Koch-Institut 2003). Damit befand sich Deutschland unter den Ländern mit der höchsten Mortalitätsrate für das Zervixkarzinom in Westeuropa. Die Hauptursache für die Stagnation der Mortalitätsraten ist die große Anzahl von Frauen, die nicht am Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm teilnehmen. 1997 lag dieser Anteil zwischen 36 und 51 Prozent. Es handelte sich dabei insbesondere um ältere Frauen und Frauen aus niedrigen sozialen Schichten, die somit ein erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen (Kahl et al., 1999).

### 1.1.2 Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms

Die Portiooberfläche, auch Ektozervix genannt, ist von unverhorntem Plattenepithel bedeckt. Der Zervikalkanal hingegen ist von einem drüsenbildenden Zylinderepithel ausgekleidet. Die Grenze zwischen dem Zylinderepithel der Endozervix und dem Plattenepithel der Ektozervix verschiebt sich in Abhängigkeit von der Wirkung der Sexualhormone. In den hypoöstrogenen Phasen, bei jungen Mädchen und in der Postmenopause findet man die Grenze des Zylinderepithels hoch im Zervikalkanal. Im geschlechtsreifen Alter befindet sich dieser Übergang auf der Ektozervix. Nur selten bilden Plattenepithel und Zylinderepithel eine scharfe Grenze. Meist ist eine mehr oder weniger breite Übergangszone zwischengeschaltet, die von einem metaplastischen Epithel gebildet wird. Diese Epithelmetaplasie geht von den pluripotenten Basalzellen des Drüsenepithels aus. Durch mitotische Vermehrung der Reservezellen entsteht unter dem ursprünglichen Drüsenepithel ein Zellverband, der zu typischem Plattenepithel ausreift. Die Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel bezeichnet man als Transformationszone. Sie stellt den Prädilektionsort der zervikalen Karzinogenese dar. Histologisch erkennt man in diesem Bereich vermehrte Mitoseaktivität sowie Zellreifungs- und Differenzierungsvorgänge. Dadurch wird dieser Epithelabschnitt vulnerabel und empfänglich für Infektionen oder andere exogene Noxen. Damit richtet sich das Hauptaugenmerk auf die Transformationszone, die wie bereits oben beschrieben altersabhängig unterschiedlich lokalisiert ist. Dementsprechend entstehen maligne Veränderungen bei geschlechtsreifen Frauen eher auf der Zervixoberfläche, während sie bei postmenopausalen Frauen im Zervikalkanal zu erwarten sind.

Zelluläre Veränderungen im Sinne von Atypien mit Veränderung der Zellstruktur sowie Störungen in der Epithelausreifung und des Gewebeaufbaus werden als Dysplasie bezeichnet. 1973 wurde der Begriff der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) für dysplastische Veränderungen der Zervix geprägt (Richard, 1973). Man unterscheidet drei Schweregrade: Bei der leichten Dysplasie (CIN 1) zeigt lediglich das basale Drittel des Epithels eine gesteigerte Proliferation atypischer Zellen. Sind zwei Drittel des Epithels durch atypische Zellen ersetzt, liegt eine mäßige Dysplasie (CIN 2) vor. Ist das gesamte Epithel dysplastisch verändert, spricht man von

einer schweren Dysplasie bzw. je nach Ausdifferenzierung auch von einem Carcinoma in situ (CIN 3). Histologisch ist bei einer CIN 1-2 also noch eine angedeutete Epithelausreifung vorhanden, während bei einer CIN 3 (schwere Dysplasie und Carcinoma in situ) keine Epithelschichtung zu erkennen ist. Ein Drittel bis zur Hälfte aller leichten bis mittelschweren Dysplasien verschwinden auch ohne weitere Therapie (Channen, 1990).

Zu den Frühstadien des Zervixkarzinoms gehören die frühe Stromainvasion und das Mikrokarzinom, bei denen maligne Zellen die Epithelgrenze überschritten haben und in das subepitheliale Stroma eingedrungen sind. In der Histologie erkennt man atypische Plattenepithelausläufer im aufgelockerten subepithelialen Stroma. Außerdem findet sich in der Umgebung der frühen Stromainvasion eine entzündliche Infiltration. Von 8.500 invasiven Zervixkarzinomen verteilten sich 77 Prozent auf Plattenepithelkarzinome, 11 Prozent wurden als Adenokarzinome und 2,5 Prozent als adenosquamöse Karzinome interpretiert. Die übrigen Tumoren entfielen auf andere Zelltypen oder auf unspezifische epitheliale Tumoren (Schwartz und Weiss, 1986).

Das Zervixkarzinom kann in unterschiedliche Stadien eingeteilt werden: Die Karzinome der Cervix uteri und des Corpus uteri waren die ersten Tumorentitäten, die durch das TNM-System klassifiziert wurden. Die von der „League of Nations“ festgelegten Stadien für Zervixkarzinome finden mit geringen Veränderungen seit mehr als fünfzig Jahren Anwendung und sind von der „Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique“ (FIGO) anerkannt. Aus diesem Grund wurden die TNM-Kategorien so definiert, dass sie mit den FIGO-Stadien übereinstimmen (Creasman, 1995). Einige Anpassungen wurden später in Zusammenarbeit mit der FIGO vorgenommen (s. Anhang 8.4).

### **1.1.3 Zervixkarzinom und HPV-Infektion**

Humane Papillomaviren (HPV) sind die Erreger der häufigsten auf sexuellem Wege übertragenen Virusinfektion (Braly, 1996). Junge Frauen zeigen dabei eine hohe genitale Prävalenz, die jedoch mit steigendem Alter abnimmt (Bauer et al., 1993;

Hildesheim et al., 1993; Burk et al., 1996). Die mediane Dauer einer HPV-Infektion beträgt 8 Monate und ist in 80 Prozent der Fälle spontan regredient (Ho et al., 1998). 20 Prozent der Infektionen persistieren und weniger als 5 Prozent der Frauen entwickeln ein Zervixkarzinom (Hausen et al., 1991). In den letzten zehn Jahren wurde in epidemiologischen und molekularbiologischen Studien eindeutig gezeigt, dass die Infektion mit Humanen Papillomaviren eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist (Bosch et al., 1995; Walboomers et al., 1999). 1995 kam daher eine Konsensus-Konferenz der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon zu dem Schluss: „HPV 16 and HPV 18 are carcinogenic to humans“ (IARC, 1995).

Morphologische Kriterien einer zervikalen HPV-Infektion sind der Nachweis von Koilozyten, Kondylomen, Dyskeratozyten und einer Bi- oder Multinukleation der Plattenepithelien (major changes) sowie Kernvergrößerung, nukleäre Hyperchromasie, Parakeratose, Akanthose und ein makroskopisch nachweisbarer Glykogenmangel des Epithels (minor changes). Der Koilozyt wurde 1956 erstmals von Koss und Durfee beschrieben (Koss und Durfee 1956) und ist durch eine perinukleäre Zytoplasmaaufhellung und Halo-Bildung charakterisiert. Dabei besteht eine inverse Korrelation zwischen morphologisch nachweisbaren HPV-bedingten Veränderungen und dem Schweregrad der CIN-Läsion: Je fortgeschrittener die CIN ist, desto seltener werden die genannten „major changes“ beobachtet (Hellberg et al., 1993). Vor allem persistierende Infektionen mit Hoch-Risiko-HPV-Typen korrelieren, insbesondere bei älteren Frauen, mit der Entwicklung schwergradiger Dysplasien und invasiver Zervixkarzinome (Ho et al., 1995; Nobbenhuis et al., 1999).

Neben einer HPV-Hochrisiko-Gruppe, der vor allem die Subgruppen 16, 18, 31, 33 und 35 angehören und deren Infektionen zu einem invasiven Zervixkarzinom führen können, ist differentialdiagnostisch die Low-risk-Gruppe mit circa 60 verschiedenen Typen wie HPV 6 und 11, die überwiegend gutartige Läsionen wie die spitzen Kondylome, Condylomata accuminata (Feigwarzen) auslösen, abzugrenzen.

Nachweisverfahren zur HPV-Testung in der Routinediagnostik sind der Hybrid Capture Test und die Polymerasekettenreaktion (PCR). Mit beiden Methoden wird die DNA von HPV nachgewiesen.

## **1.2 Der Zervixabstrich**

### **1.2.1 Historie**

Bereits zum Ende des 19. Jahrhunderts wurden Zytologien zum Nachweis von Krebszellen verwandt. Aber erst als Papanicolaou und Traut 1943 ihren Nachweis von Gebärmutterkrebs über einen zytologischen Zellausstrich veröffentlichten, wurde die Zytopathologie zu einem festen Bestandteil der heutigen Medizin. Papanicolaou trieb die Entwicklung, Befundsystematisierung und Verbreitung der Zytologie weltweit voran (Naylor, 2000).

Das Befundwiedergabeschema von Papanicolaou war historisch gesehen ein wichtiger Meilenstein in der Qualitätssicherung. Seit der von Papanicolaou selbst mitentwickelten differentialdiagnostischen Interpretation in den fünfziger und sechziger Jahren sind die Befundgruppen nach Papanicolaou allerdings als alleinige Methode der Befundübermittlung überholt, wie dies die WHO 1973 klarstellte (WHO, 1973). Deshalb wurde 1975 in Deutschland die Münchener Nomenklatur als Befundschema und Qualitätskontrolle entwickelt. 1991 wurde die Münchener Nomenklatur nochmals ergänzt (Münchener Nomenklatur II) und gilt in Deutschland als Richtlinie zur Befundung des Zervixabstriches (s. Anhang 8.1).

In den Vereinigten Staaten wurde ein anderes System zur Klassifizierung von Zervixabstrichen entwickelt. Diese Terminologie unterscheidet zunächst benigne, reaktive und epitheliale Veränderungen, die jeweils weiter in verschiedene Subgruppen klassifiziert werden. 1991 ging daraus die inzwischen in vielen Ländern übliche Bethesda-Nomenklatur hervor (s. Anhang 8.2).

### **1.2.2 Der Pap-Abstrich**

Seit der Einführung des Zervikalabstrichs nach Papanicolaou (kurz Pap-Abstrich genannt) vor circa fünfzig Jahren verringerte dieser Krebsvorsorgetest die Mortalität des Zervixkarzinoms um bis zu 70 Prozent (Larsen, 1994). Jedoch wird die Sensitivität dieses Tests in der Literatur als sehr schwach bewertet. Die Falschnegativraten werden mit 6 bis 55 Prozent angegeben (Hutchinson et al., 1992). In den achtziger Jahren stellte sich heraus, dass möglicherweise Fehler in der Entnahme und Herstellung eines Pap-Abstriches dafür verantwortlich sein könnten (Gay et al., 1985). Ein korrekter Abstrich wird folgendermaßen entnommen:

Nach Säubern der Zervix mit einem Wattetupfer werden die Zellen mit einem Wattestäbchen, einem Holz- oder Plastikspatel von der Portio und eventuell in einem zweiten Schritt mit einem Bürstchen aus dem Zervikalkanal gesammelt, die einzelnen Portionen auf einem Objektträger abgestrichen und direkt mit einer 97%igen Alkohollösung fixiert (Hutchinson et al., 1994). Anschließend wird der Abstrich in einem zytologischen Labor nach Papanicolaou gefärbt (s. Anhang 8.3) und in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur II beurteilt.

### **1.2.3 Der ThinPrep<sup>®</sup>-Test**

Bereits in den vergangenen vier Jahrzehnten erkannte man, dass durch ein automatisiertes Verfahren Fehlerquellen bei der Anfertigung eines Zervixabstriches beseitigt werden können (Rosenthal und Manjikian, 1987). Jedoch konnten sich automatisierte Verfahren zunächst nicht durchsetzen (Bahr et al., 1978). In den frühen neunziger Jahren wurden erste klinische Studien mit einer neu entwickelten Technik, der sogenannten Dünnschichtzytologie vorgestellt. Es wurden verschiedene Methoden entwickelt, zum Beispiel die AutoCyte<sup>®</sup>-Methode und der ThinPrep<sup>®</sup>-Test. Im Gegensatz zur konventionellen Zytologie wird das Abstrichmaterial in eine Lösung gegeben, aus der bei beiden Techniken letztendlich ein Dünnschichtpräparat (Monolayer) mit einer randomisierten Zellzahl hergestellt wird (Papillo et al., 1998). Die Zervix wird in gewohnter Weise mit einem Abstrichträger abgestrichen. Die Firma

Cytec – Marktführer mit dem ThinPrep<sup>®</sup> Pap-Test, der auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde – empfiehlt hierzu die Cervix-Brush<sup>®</sup>. Jedoch sind auch andere Abstrichinstrumente mit Ausnahme des Watteträgers geeignet. Wichtig ist in jedem Fall, dass der eventuell im Zervikalkanal gelegene Übergang zum Drüseneithel, die sogenannte Transformationszone, mit erfasst wird.

In der Frauenklinik des Universitätsklinikums Münster wurden gute Erfahrungen mit einem Ayre-Spatel gemacht, in der Regel – bei noch vorhandener Zervix – kombiniert mit einem intrazervikalen Bürstenabstrich. Die Abstrichträger werden im Gefäß mit einer Fixierlösung, der so genannten PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung, ausgespült. Bereits in dieser Fixierlösung werden Erythrozyten und Schleimb Bestandteile teilweise aufgelöst. Die Zellen können in diesem Gefäß transportiert und aufbewahrt werden. Cytec gibt hierfür eine Aufbewahrungszeit von maximal drei Monaten an. Allerdings haben eigene Untersuchungen gezeigt, dass auch nach zwei Jahren noch verwertbare Zellpräparate hergestellt werden können.

Die Verarbeitung des Zellmaterials erfolgt im sogenannten ThinPrep<sup>®</sup> 2000 Prozessor. Der technische Ablauf zur Herstellung eines ThinPrep<sup>®</sup>-Präparats wird in Kapitel 2.3.2 beschrieben.

Je nach der Menge des Zellmaterials in der Fixierlösung lassen sich mehrere Präparate herstellen. Darüber hinaus sind Zusatzuntersuchungen aus der Fixierlösung möglich wie zum Beispiel auf das Vorhandensein von HPV-DNS. Eine solche Analyse mit Hilfe des Hybrid Capture II Tests wurde von den Herstellern – Cytec bzw. Digene – standardisiert (so genannte „Reflex-DNS-Messung“).

### **1.2.4 Allgemeine morphologische Besonderheiten der ThinPrep<sup>®</sup> - Präparate gegenüber der konventionellen Zytologie**

Bei der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik wird eine repräsentative und gereinigte Probe des entnommenen Zellmaterials auf den Objektträger überführt. Hierbei handelt es sich keineswegs nur um ein aus einer einzigen Zellschicht bestehendes Präparat, wie der englische Ausdruck „Monolayer-Zytologie“ impliziert. Vielmehr finden sich in ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten neben einzeln liegenden Zellen auch mehr oder weniger große Zellkomplexe. Insgesamt sind diese jedoch in der Regel dünner und besser zu beurteilen als im konventionellen Abstrich. Zutreffender ist daher die Bezeichnung „Dünnschicht-Zytologie“.

Aufgrund der oben beschriebenen Selbststeuerung des ThinPrep<sup>®</sup>-Prozessors und wegen der kleineren Gesamtoberfläche des zytologischen Präparats auf dem Objektträger ist die Zelldichte geringer als bei den meisten konventionellen Präparaten. Die Diagnose zum Beispiel einer schweren Dysplasie (CIN 3) wird sich deshalb unter Umständen auf eine sehr kleine Zahl von diagnostischen Zellen stützen, und die Durchmusterung des ThinPrep<sup>®</sup>-Präparates muss langsam und sehr sorgfältig erfolgen. Erleichtert wird die Beurteilung der Präparate durch den sehr guten Erhaltungszustand und die optimale Fixierung des Zellmaterials. Dies betrifft vor allem die Chromatinstruktur. Bedingt durch die initiale Abrundung der Zellen bei der Aufbewahrung im flüssigen Medium sind die Zellen tendenziell etwas kleiner und runder als im konventionellen Abstrichpräparat. Entgegen einer vielfach geäußerten Vermutung findet sich im ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat durchaus eine charakteristische Tumordiathese, die sich zwar vom konventionellen zytologischen Bild unterscheidet, aber nicht weniger diagnostisch hilfreich ist (s. Anhang 8.5).

## **1.3 Fragestellung und Inhalt der Arbeit**

Thema der vorliegenden Arbeit war der Vergleich des herkömmlichen Zervixabstriches nach Papanicolaou mit dem ThinPrep<sup>®</sup> Pap-Test. In der Universitätsfrauenklinik

Münster wurden beide Verfahren im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurden beide Abstrichmethoden hinsichtlich Präparatequalität und diagnostischer Aussagekraft geprüft, wobei der Pap-Befundung die Münchener Nomenklatur II zugrunde lag. Damit sollte die wichtige Frage beantwortet werden, ob die Dünnschichtzytologie nach dem ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren der konventionellen Zytologie bei der Erkennung zervikaler Dysplasien überlegen ist.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studienbeschreibung

Die in dieser Dissertation analysierten Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie an der Universitätsfrauenklinik Münster von Mitarbeitern der Klinik erhoben. Der Zeitraum der Erfassung erstreckte sich von Januar 1997 bis Dezember 1998. In diesem Zeitraum wurden Zytologien von 1000 Patientinnen im Alter von 18-86 Jahren beurteilt. Die Befunde wurden in folgenden Sprechstunden der Universitätsfrauenklinik Münster erhoben:

- Allgemeine Gynäkologische Sprechstunde
- Dysplasie-Sprechstunde
- Endokrinologische Sprechstunde
- Sterilitätssprechstunde

Wie für universitäre Sprechstunden typisch, war dieses Patientenkollektiv kein Versorgerkollektiv, sondern eine Risikopopulation. Die genannten Sprechstunden werden in der Regel aufgesucht, wenn niedergelassene Kollegen auffällige oder unklare Befunde ermittelt haben, wenn Kontrollen einer chronischen Erkrankung oder Tumornachsorgeuntersuchungen erforderlich sind, wie z. B.:

- Diagnose einer auffälligen Zytologie der Cervix uteri (Gruppe III nach Papanicolaou und höher)
- eventuell (wiederholter) Nachweis einer HPV-Infektion im unteren Genitalbereich
- Diagnose einer auffälligen Klinik im unteren Genitalbereich (Vulva, Vagina oder Cervix uteri)
- auffällige kolposkopische Untersuchung
- Diagnose einer höhergradigen Zytologie der Cervix uteri im Verlauf einer Schwangerschaft

- Nachsorge nach Behandlung maligner gynäkologischer Tumoren (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung)
- schwere Infektionskrankheiten und Immunsuppression (HIV und AIDS, Z. n. Organtransplantation).

Aus dem Kollektiv von 1000 Patientinnen wurden von jeder Patientin die Zytologien je eines konventionellen und eines ThinPrep<sup>®</sup>-Abstriches in der Dissertation ausgewertet. Zugehörige Histologien, sofern vorhanden, wurden der Datenbank der Pathologie der Universitätsklinik Münster entnommen.

## **2.2 Patientenauswahl**

Zentrales Anliegen dieser Dissertation war der Vergleich beider zytologischer Abstrichmethoden. Ein unverzichtbares Patienteneinschlusskriterium war deshalb das Vorhandensein einer Portio uteri und/oder eines Zervikalkanals. Ausgeschlossen wurden schwangere Patientinnen und Minderjährige.

Bei Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde ein Studienbogen angefertigt. Dieser umfasste eine kurze gynäkologische Anamnese mit den wichtigsten Informationen wie zum Beispiel Zyklusanamnese, frühere kontrollbedürftige Pap-Abstriche oder frühere zervikale Therapien wie IUD, Konisation oder Biopsieentnahme. Später wurden auf dem Studienbogen die Qualität des Abstriches, die Beurteilung der mikrobiologischen Flora, eventuelle reaktive Veränderungen und schließlich der Pap-Befund notiert.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Die Abstrichentnahme**

Nach Erhebung der Anamnese wurden die Frauen gynäkologisch untersucht und anschließend ein Zervixabstrich angefertigt. Nachdem die Zervix mit einem Wattetupfer

von Verunreinigungen befreit wurde, wurde vom Portioanteil ausschließlich mit einem Ayre-Spatel kreisförmig ein Abstrich entnommen. Anschließend erhielt man durch Drehen einer Zervixbürste im Zervikalkanal den Endozervixanteil. Das Abstrichmaterial wurde nach dem „Split-sampling“-Verfahren bearbeitet, das heißt, der Ayre-Spatel und die Zervixbürste wurden zunächst nach konventioneller Art auf einen Objektträger abgestrichen und danach die am Abstrichträger verbleibenden Zellen in die PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung zur Herstellung eines ThinPrep<sup>®</sup>-Abstriches ausgewaschen (Abbildung 2). Der Objektträger wurde mit Alkohol fixiert und zusammen mit der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung zur weiteren Bearbeitung und Färbung in das Zytologische Labor der Universitätsfrauenklinik geschickt. Dort wurde aus der Lösung mit Hilfe des ThinPrep<sup>®</sup> 2000 Prozessors ein Dünnschichtpräparat angefertigt.



**Abbildung 2.** Auswaschen des Abstrichmaterials für das ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat.

### **2.3.2 Anfertigung eines ThinPrep<sup>®</sup>-Präparats**

Die Verarbeitung des Zellmaterials erfolgte im so genannten ThinPrep<sup>®</sup> 2000 Prozessor (Abbildung 3). Ein spezieller haftungsbeschichteter Objektträger wurde in den

Prozessor eingespannt. Ein Kunststoffzylinder, der am unteren Ende mit einer Filtermembran verschlossen war, wurde im Prozessor über dem geöffneten Entnahmegefäß fixiert (Abbildung 4). Anschließend wurde das Programm des Prozessors gestartet. Das Gerät hob zunächst das Entnahmegefäß an und tauchte es in den rotierenden Zylinder. Durch die Rotation wurde das Zellpräparat durchmischt und größere Zellkonglomerate aufgebrochen. Die hierfür verwendeten Filtermembranen wurden durch Neutronenbeschuss hergestellt. Durch eine genau definierte Energie der Neutronen wurde immer die gleiche Porengröße erzielt.

In einem nächsten Schritt wurde die Zellflüssigkeit über ein im Zylinder erzeugtes Vakuum angesaugt. Einige Zellen hafteten dadurch am Zylinder und verschlossen einen Teil der Poren. Anschließend registrierte das Gerät die Relaxationszeit des Vakuums. Diese Schritte – Aspiration und Messung der Relaxationszeit – wurden so lange wiederholt, bis eine ausreichende Zellmenge am Filter haftete. Dann wurde der Vorgang automatisch abgebrochen. Bestandteile mit kleinem Durchmesser wie einzelne Erythrozyten oder Leukozyten sowie Zelldetritus wurden durch die Filterporen abgesaugt und gelangten nicht auf den Objektträger.

Der Zylinder wurde schließlich um 180 Grad gedreht und die noch im Zylinder befindliche Fixierlösung abgesaugt. Der Filter wurde dann quasi auf den Objektträger „aufgestempelt“, so dass ein Zellpräparat in einem kreisrunden Areal erzeugt wurde. Der Objektträger wurde abschließend in die Fixierungslösung ausgeworfen. Damit war der Vorgang abgeschlossen und das Präparat konnte mit Hilfe der üblichen Papanicolaou-Färbung im Färbeautomaten gefärbt werden.



Abbildung 3. Der ThinPrep<sup>®</sup>-Prozessor.

**A**



**B**



Abbildung 4. Der Filter (**A** in der Übersicht, **B** vergrößert).

### **2.3.3 Die Färbung nach Papanicolaou**

Anschließend wurde sowohl der konventionelle als auch der ThinPrep<sup>®</sup>-Abstrich laborüblich nach Papanicolaou eingefärbt (s. Anhang 8.3). Man erhielt also von jeder Patientin des Studienkollektivs einen konventionellen Abstrich und ein Dünnschichtpräparat. Als Grundlage zur Befundung diente die Münchener Nomenklatur II (s. Anhang 8.1).

### **2.3.4 Befundung der Präparate**

Die fertigen Abstriche wurden zunächst von einer zytologisch-technischen Assistentin beurteilt, wobei die Abstrichpaare von verschiedenen Personen begutachtet wurden. Anschließend wurden alle auffälligen Präparate sowie eine Stichprobe von 10 Prozent von ärztlicher Seite beurteilt. Die Qualität des Abstriches, die mikrobiologische Flora und reaktive Epithelveränderungen wurden auf dem Studienbogen dokumentiert.

### **2.3.5 Histologie**

Die histologische Sicherung war kein primäres Studienziel. Es wurden jedoch drei Histologien zu diskrepanten ThinPrep<sup>®</sup>- und konventionellen Präparaten ausgewählt, um zu verifizieren, welche Methode sensitiver ist. Ausgewählt wurden die Portio-Biopsie, eine Konisation und Zervixabrasio und in einem Fall die fraktionierte Abrasio.

Die Herstellung, Aufarbeitung und Befundung des Materials erfolgte im pathologischen Institut der Universitätsklinik Münster wie folgt:

- Fixierung des Materials über 24 Stunden in gepuffertem Formalin
- Zuschneiden des Materials und Einbettung in Paraffin
- Anfertigung von 2 µm dünnen Schnitten aus den Paraffinblöcken
- Färbung der Präparate in Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung)
- Immunhistochemie zum HPV Nachweis

Die Bewertung des Dysplasiegrades erfolgte nach dem Schema der zervikalen intraepithelialen Neoplasien des weiblichen Genitaltrakts (CIN) (WHO, 1994):

- CIN 1     Leichte Dysplasie
- CIN 2     Mittelgradige Dysplasie
- CIN 3     Schwere Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS)

## **2.4 Datenerfassung und Statistik**

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft). In einem zweiten Schritt wurden die Daten in eine SPSS Tabelle transferiert. Für die statistische Analyse wurden im Ergebnisteil Zusammenhänge in Kontingenztafeln (Vierfeldertafeln) dargestellt.

### **2.4.1 Induktive Statistik**

Die Berechnung von statistischen Maßzahlen, Signifikanzen und Konfidenzintervallen erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (SPSS Inc., Chicago). Statistische Datenanalysen, Graphiken und Textlayouts wurden mit Hilfe folgender Programme erstellt:

- Microsoft Excel für Windows XP
- Microsoft Word für Windows XP
- Microsoft Powerpoint für Windows XP

Die Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgte über das JAVA Script 7.12 des biomathematischen Instituts der Universitätsklinik Münster (<http://medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomathe/bio/konf1.html>).

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren wurde bei 1000 Patientinnen (N=1000) in der Frauen-Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität ein Zervikalabstrich entnommen. Als Einschlusskriterium für diese Studie galten eine klinisch gesicherte Portio und ein Mindestalter von 18 Jahren. Entsprechend einer universitären Sprechstunde handelte es sich in dieser Studie um ein Kollektiv von Risikopatientinnen. Die Altersverteilung der Patientinnen ist in Abbildung 5 dargestellt.

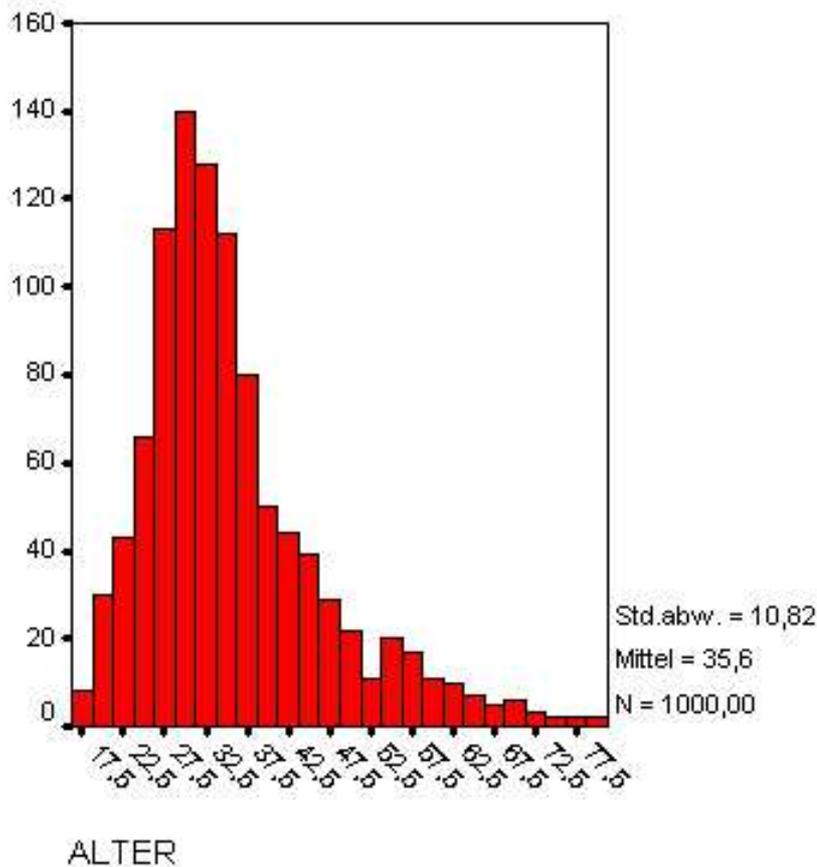


Abbildung 5. Altersshistogramm der Studienpopulation.

Der Altersdurchschnitt der Patientinnen betrug 35,6 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,82 Jahren. Die Altersspanne reichte von 17,5 bis 80 Jahre. Der Anteil von Patientinnen im prämenopausalen Alter betrug 89,3 Prozent, wenn man von einem Menopausenalter von 50 Jahren ausgeht.

## **3.2 Präparatequalität**

Ein Ziel dieser Studie war es, die Qualität der beiden zytologischen Abstrichtechniken – konventionell versus ThinPrep® – zu beurteilen. Als Gütekriterien zur Beurteilung der Präparate wurden drei Kategorien gewählt: „Satisfactory for evaluation“ umfasst Präparate mit einer guten Qualität, „Satisfactory but limited by“ (SBSL) beschreibt eine Gruppe, die nur eingeschränkt beurteilbare Präparate enthält, deren Aussagekraft aber noch zur Beurteilung ausreicht, und „Unsatisfactory for evaluation“ beinhaltet alle Präparate von mangelnder Qualität, bei denen keine diagnostisch zuverlässige Befundung durchgeführt werden kann.

Die Bezeichnung „Satisfactory but limited by“ (SBLB) bedarf der Angabe einer genaueren Erklärung für die eingeschränkte Beurteilbarkeit. In dieser Studie gab es unterschiedliche Gründe für die Zuordnung dieses Gütekriteriums.

### **3.2.1 Ursachen einer unzureichenden Präparatequalität**

Eine unzureichende Präparatequalität wird durch die Gütekriterien „Satisfactory but limited by (SBLB)“ oder „Unsatisfactory“ beschrieben. Folgende Umstände können zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit führen:

- Air drying artifact (Lufttrocknungsartefakte)
- Thick smear (zu dicker Abstrich)
- Endocervical component absent (fehlende endozervikale Zellen)
- Scant squamous epithelial component (nur wenige Plattenepithelzellen vorhanden)
- Obscuring blood (durch Blut verunreinigter Abstrich)

- Obscuring inflammation (durch Entzündung verunreinigter Abstrich)
- No clinical history (fehlende Patientenanamnese)
- Cytolysis (Zytolyse)
- Other (andere Gründe)

In Tabelle 1 ist für beide Präparatetechniken angegeben, welche Gründe mit welcher Häufigkeit zu einer Vergabe der Gütekriterien „SBLB“ bzw. „Unsatisfactory“ führten.

Häufigster Qualitätsmangel im ThinPrep<sup>®</sup>-Bereich waren mit 11,7 Prozent aller Präparate fehlende endozervikale Zellen. Weitere 2,9 Prozent der Präparate waren mit Erythrozyten verunreinigt und konnten nicht beurteilt werden, 1,1 Prozent waren durch Leukozyten verunreinigt, bei 0,6 Prozent lagen andere Gründe vor, bei 0,3 Prozent waren zu wenig Plattenepithelzellen für eine Auswertung vorhanden, und bei 0,1 Prozent hatte eine Zytolyse stattgefunden. Insgesamt waren 16,8 Prozent aller mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik hergestellten Präparate nur eingeschränkt oder gar nicht beurteilbar. Mit der konventionellen Technik gab es die meisten Probleme durch Verunreinigung mit Erythrozyten (6,6%) bzw. mit Leukozyten (4,7%). Weitere Gründe für eine unzureichende Beurteilbarkeit dieser Präparate waren das Fehlen von endozervikalen Zellen (2,3%) und Zytolyse (1,5%). Bei den konventionellen Präparaten waren insgesamt 15,7 Prozent aller Präparate nur unzureichend bewertbar. Der mit Abstand auffallendste Parameter war das Fehlen von endozervikalen Zellen bei den ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten.

Da ein zu dicker Abstrich und eine Verunreinigung durch Erythrozyten oder Leukozyten jeweils die Folge einer unsauberer Entnahme sind, könnte man diese Gründe zu einer Kategorie „Unsaubere Entnahme“ zusammenfassen. Dabei fanden sich signifikant unterschiedliche Ergebnisse: Im konventionellen Bereich waren 11,4 Prozent der Präparate aufgrund unsauberer Entnahme unzulänglich, im ThinPrep<sup>®</sup>-Bereich hingegen nur 4,1 Prozent der Präparate.

**Tabelle 1.** Gründe für die Zuordnung der Gütekriterien „SBLB“ bzw. „Unsatisfactory“ in Abhängigkeit von der Präparatetechnik

	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenzintervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n	%	n	%		
1. Beim Trocknen des Präparats entstandene Schäden	0	0,0	2	0,2	-0,2	-0,077% bis 4,77% (nicht signifikant)
2. Zu dicker Abstrich	1	0,1	1	0,1	0,0	-0,277% bis 0,277% (nicht signifikant)
3. Fehlende endozervikale Zellen	117	11,7	23	2,3	9,4	7,202% bis 11,598% <b>(signifikant)</b>
4. Wenige Plattenepithelzellen	3	0,3	0	0,0	0,3	-0,039% bis 0,639% (nicht signifikant)
5. Durch Erythrozyten verunreinigt	29	2,9	66	6,6	-3,7	-5,557% bis -1,843% <b>(signifikant)</b>
6. Durch Leukozyten verunreinigt	11	1,1	47	4,7	-3,6	-5,062% bis -2,138% <b>(signifikant)</b>
7. Fehlende Patientenanamnese	0	0,0	0	0,0	0,0	0,0% (nicht signifikant)
8. Zytolyse	1	0,1	15	1,5	-1,4	-2,178% bis -0,622% <b>(signifikant)</b>
9. Andere Gründe	6	0,6	3	0,3	0,3	-0,287% bis 0,887% (nicht signifikant)
10. Unsaubere Entnahme	41	4,1	128	12,8	-8,7	-11,108% bis -6,292% <b>(signifikant)</b>
11. Gesamt	168	16,8	157	15,7	1,1	-2,133% bis 4,335% (nicht signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

Anhand der 95%-Konfidenzintervalle (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha=0,05$ , einfache Approximation) für die Häufigkeitsdifferenzen bei den einzelnen Kriterien wurde geprüft, ob sich die beiden Methoden hinsichtlich der Gründe für eine unzureichende Präparatequalität signifikant voneinander unterscheiden (Spalte 95%-Konfidenzintervall der Häufigkeitsdifferenz  $\Delta$  in Tabelle 1). Dabei ergaben sich für 5 Kriterien statistisch signifikante Unterschiede. Fehlende endozervikale Zellen waren beim ThinPrep®-Verfahren signifikant häufiger als beim konventionellen Verfahren dafür verantwortlich, dass sich die Präparate nicht oder nur unzureichend beurteilen ließen. Mit der konventionellen Methode entstanden dagegen signifikant häufiger durch

Erythrozyten oder Leukozyten verunreinigte Präparate; dies war zu erwarten, da das gewonnene Material bei dieser Methode direkt auf den Objektträger abgestrichen wird, ohne wie bei der ThinPrep<sup>®</sup>-Methode vorher gefiltert zu werden. Auch bei der Sammelkategorie „Unsaubere Entnahme“ unterschieden sich die Methoden signifikant voneinander. Insgesamt wogen sich die Mängel beider Methoden allerdings gegeneinander auf, so dass im Gesamtvergleich kein signifikanter Unterschied erkennbar war.

### **3.2.2 Das Gütekriterium „Satisfactory“**

Die Präparatequalität „Satisfactory“ beschreibt einen Abstrich, der 1. endozervikale Zellen als Indikator für eine ausreichende Abstrichtiefe im Zervikalkanal enthält, der 2. weder durch Blut oder Entzündungszellen verunreinigt ist und 3. keine Artefakte infolge Trocknung, Fixierung oder Färbung aufweist.

In Tabelle 2 wurden Anzahl und prozentuale Häufigkeiten der Präparate mit dem Merkmal „Satisfactory“ nach ihrer Pap-Diagnose gegliedert für ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren und konventionelle Technik miteinander verglichen. Auch in dieser Tabelle sind die einfach approximierten 95%-Konfidenzintervalle der Häufigkeitsdifferenzen angegeben. Insgesamt waren 894 (89,4%) von 1000 ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten ausreichend zu beurteilen, bei den konventionellen Abstrichen 915 (91,5%) von 1000. Die Aufschlüsselung nach den einzelnen Pap-Befunden ermöglichte einen detaillierteren Vergleich. In der Diagnoseklasse Pap I erhielten 75 Prozent der ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate und 91,4 Prozent der konventionellen Präparate das Gütekriterium „Satisfactory“. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Diagnoseklasse Pap II, der weitaus größten diagnostischen Kategorie in diesem Patientengut, waren 89,1 Prozent der ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate und 91,6 Prozent der konventionellen Präparate ausreichend zu beurteilen, in Klasse Pap III waren es 92,9 Prozent vs. 87,3 Prozent, in Klasse Pap IIID 95,0 Prozent vs. 94,0 Prozent, in Klasse Pap IVA 97,1 Prozent vs. 93,8 Prozent, in Klasse Pap IVB jeweils 100 Prozent und in Klasse Pap V 100 Prozent vs. 60 Prozent.

**Tabelle 2.** Präparatequalität entsprechend dem Gütekriterium „Satisfactory“ in Abhängigkeit von von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n/N**	%	n/N**	%		
I	54/72	75,0	96/105	91,4	-16,4	-27,774% bis -5,084% (signifikant)
II	645/724	89,1	619/676	91,6	-2,5	-5,443% bis 0,610% (nicht signifikant)
III	39/42	92,9	55/63	87,3	5,6	-5,77% bis 16,881% (nicht signifikant)
IIID	115/121	95,0	110/117	94,0	1,0	-4,758% bis 6,806% (nicht signifikant)
IVA	33/34	97,1	30/32	93,8	3,3	-6,820% bis 13,438% (nicht signifikant)
IVB	4/4	100,0	2/2	100,0	0,0	0,0%-0,0% (nicht signifikant)
V	3/3	100,0	3/5	60,0	40,0	-2,940% bis 82,940% (nicht signifikant)
Gesamt	894/1000	89,4	915/1000	91,5	-2,1	-4,674% bis 0,474% (nicht signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die als „Satisfactory“ beurteilt wurden, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

Das Gütekriterium „Satisfactory“ wurde somit nur in der Diagnoseklasse Pap I signifikant häufiger zugunsten der konventionellen Methode vergeben (Häufigkeitsunterschied -16,4%, 95%-Konfidenzintervall -27,774% bis -5,084%). Ein Grund für das schlechtere Ergebnis mit dem ThinPrep® könnte sein, dass in diesen Präparaten signifikant häufiger als bei den konventionellen Abstrichen endozervikale Zellen völlig fehlten (siehe Auswertung in Tabelle 5).

### 3.2.3 Das Gütekriterium „Satisfactory but limited by“ (SBLB)

Das Kriterium SBLB bezeichnet Präparate, die Mängel aufweisen und deshalb nur eingeschränkt beurteilbar sind. Als mögliche Mängel kommen die in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Faktoren in Betracht. In Tabelle 3 wurde für ThinPrep® und

konventionelle Präparate verglichen, wie häufig das Gütekriterium SBLB in den verschiedenen Pap-Diagnoseklassen vergeben wurde.

**Tabelle 3.** Präparatequalität entsprechend dem Gütekriterium „Satisfactory but limited by“ (SBLB) in Abhängigkeit von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n/N**	%	n/N**	%		
I	7/72	9,7	3/105	2,9	6,9	-0,684 bis 14,414 (nicht signifikant)
II	43/724	5,9	35/676	5,2	0,8	-1,637 bis 3,10 (nicht signifikant)
III	2/42	4,8	4/63	6,3	-1,6	-10,404 bis 7,229 (nicht signifikant)
IIID	1/121	0,8	3/117	2,6	-1,7	-5,025 bis 1,549 (nicht signifikant)
IVA	1/34	2,9	3/32	9,4	-6,4	-18,02 bis 5,153 (nicht signifikant)
IVB	0/4	0,0	0/2	0,0	0,0	0,0 bis 0,0 (nicht signifikant)
V	0/3	0,0	1/5	20,0	-20,0	-15,061 bis 55,061 (nicht signifikant)
Gesamt	54/1000	5,4	49/1000	4,9	0,5	-1,437 bis 2,437 (nicht signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die als „Satisfactory but limited by“ (SBLB) beurteilt wurden, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

Wie schon unter dem Gütekriterium „Satisfactory“ beschrieben, wurden die Ergebnisse nach ihrer Pap-Befundung sortiert dargestellt. Insgesamt waren mit der ThinPrep®-Methode 54 (5,4%) der 1000 Präparate eingeschränkt beurteilbar, mit der konventionellen Methode 49 (4,9%) von 1000. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch innerhalb keiner einzigen Pap-Klasse gab es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des SBLB-Kriteriums zwischen den beiden Methoden. In der Kategorie Pap I waren 9,7 Prozent der ThinPrep®-Präparate und 2,9 Prozent der konventionellen Präparate eingeschränkt beurteilbar, in der häufigsten Kategorie Pap II

waren es 5,9 Prozent bzw. 5,2 Prozent der Präparate, bei Pap III 4,8 Prozent vs. 6,3 Prozent, bei Pap IIID 0,8 Prozent vs. 2,6 Prozent und bei Pap IVA 2,9 Prozent vs. 9,4 Prozent. Nur wenige Patientinnen hatten einen Pap-Befund IVB oder V, so dass die Ergebnisse für diese diagnostischen Klassen wenig aussagekräftig waren.

### **3.2.4 Das Gütekriterium „Unsatisfactory“**

„Unsatisfactory“ bezeichnet Präparate, die solche Mängel aufweisen, dass sie nicht diagnostisch zuverlässig beurteilt werden können (vgl. Kapitel 3.2.1). Trotz dieser Unsicherheit wurde in der vorliegenden Studie auch für diese Präparate in jedem Fall eine Pap-Klassifizierung vorgenommen. Diese liegt der Tabelle 4 zugrunde, in der angegeben ist, wie häufig nicht beurteilbare Präparate in den einzelnen Pap-Klassen mit beiden zytologischen Abstrichtechniken vorkamen.

Für insgesamt 23 (2,3%) von 1000 mit der konventionellen Methode erstellte Präparate wurde die Beurteilung „Unsatisfactory“ abgegeben, während mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik insgesamt mehr als doppelt so viele Präparate, nämlich 50 (5,0%) von 1000, eine unbefriedigende Bewertung erhielten. Der Häufigkeitsunterschied von 2,7 Prozent war statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall 1,061% bis 4,339%). Weitere signifikante Unterschiede gab es in den Pap-Klassen I und II, wobei die Klasse II wegen der hohen Zahl der Präparate besonders ins Gewicht fiel; hier waren 4,7 Prozent von 724 ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten, aber nur 1,8 Prozent von 676 konventionellen Abstrichen nicht beurteilbar (Häufigkeitsdifferenz 2,9%, 95%-Konfidenzintervall 1,086% bis 4,756%).

**Tabelle 4.** Präparatequalität entsprechend dem Gütekriterium „Unsatisfactory“ in Abhängigkeit von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n/N**	%	n/N**	%		
I	11/72	15,3	1/105	1,0	14,3	5,810% bis 22,841% (signifikant)
II	34/724	4,7	12/676	1,8	2,9	1,086% bis 4,756% (signifikant)
III	1/42	2,3	6/63	9,5	-7,1	-15,733% bis 1,448% (nicht signifikant)
IIID	4/121	3,3	3/117	2,6	0,7	-3,542% bis 5,025% (nicht signifikant)
IVA	0/34	0,0	0/32	0,0	0,0	0,0% bis 0,0% (nicht signifikant)
IVB	0/4	0,0	0/2	0,0	0,0	0,0% bis 0,0% (nicht signifikant)
V	0/3	0,0	1/5	20,0	-20,0	-55,061% bis 15,061% (nicht signifikant)
Gesamt	50/1000	5,0	23/1000	2,3	2,7	1,061% bis 4,339% (signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die als „Unsatisfactory“ beurteilt wurden, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

### 3.3 Zelluläre Komponenten der Abstrichqualität

Die Qualität von Abstrichpräparaten wird bekanntermaßen auch durch die Technik der Abstrichentnahme beeinflusst. In der vorliegenden Studie wurden für Abstriche von der Ektozervix ausschließlich Ayre-Spatel, für Abstriche vom Zervikalkanal ausschließlich Zervixbürsten verwendet. Da bestimmte Zelltypen Hinweise auf spezifische Erkrankungen geben können, wird im Folgenden näher auf die Präsenz von endozervikalen Zellen, Endometriumzellen und Plattenepithelmetaplasien in den Abstrichpräparaten eingegangen.

### 3.3.1 Endozervikale Zellen

Wie schon der Name sagt, kommen endozervikale Zellen im Zervikalkanal vor. Da die Transformationszone, der Prädilektionsort für die Entstehung eines Zervixkarzinoms, vor allem bei postmenopausalen Frauen und Kindern in der Endozervix liegt, ist das Vorliegen von endozervikalen Zellen im Abstrichpräparat ein indirekter Hinweis auf eine ausreichende Eindringtiefe der Bürste in den Zervikalkanal. Wegen der Bedeutung dieses Zelltyps wurde untersucht, ob sich beide Präparatetechniken hinsichtlich des Auftretens von endozervikalen Zellen voneinander unterscheiden.

**Tabelle 5.** Präsenz von endozervikalen Zellen in Abhängigkeit von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n/N**	%	n/N**	%		
I	53/72	73,6	97/105	92,4	-18,8	-30,145% bis -7,395% (signifikant)
II	547/724	75,6	647/676	95,7	-20,2	-23,510% bis -16,523% (signifikant)
III	29/42	69,0	57/63	90,4	-21,4	-37,177% bis -5,680% (signifikant)
IIID	89/121	73,6	110/117	94,0	-20,4	-29,420% bis -11,507% (signifikant)
IVA	29/34	85,3	32/32	100,0	-14,7	-26,610% bis -2,801% (signifikant)
IVB	4/4	100,0	2/2	100,0	0,0	0,0% bis 0,0% (nicht signifikant)
V	2/3	66,7	4/5	80,0	-13,3	-77,167% bis 50,500% (nicht signifikant)
Gesamt	753/1000	75,3	949/1000	94,9	-19,6	-22,601% bis -16,599% (signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die endozervikale Zellen enthielten, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

Insgesamt enthielten nur 754 (75,4%) der 1000 ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate endozervikale Zellen, aber 951 (95,1%) der 1000 konventionellen Präparate. Der Unterschied von 19,6 Prozent *weniger* Endozervikalzellen enthaltenden Präparaten in der ThinPrep<sup>®</sup>-Gruppe war statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall -22,601% bis -16,599%). Sieht man von den beiden kleinsten Pap-Klassen IVB und V ab, die jeweils höchstens 5 Präparate enthielten, war der Unterschied zwischen den Techniken auch in jeder der Pap-Klassen signifikant, wobei der Häufigkeitsunterschied immer in die gleiche Richtung wies und in relativ engen Grenzen schwankte (-14,7% bis -21,4%). Dieses Ergebnis weist auf einen systematischen Fehler zu Ungunsten der ThinPrep<sup>®</sup>-Methode hin (siehe Diskussionspunkt 4.3.1). Zum Anderen ist aus den hohen Prozentzahlen bei der konventionellen Präparatetechnik zu schließen, dass bei der Abstrichentnahme mit der Zervixbürste in den allermeisten Fällen die erforderliche Tiefe im Zervikalkanal erreicht wurde.

### 3.3.2 Endometriumzellen

Das Vorhandensein von Endometriumzellen lenkt bei postmenopausalen Frauen das Augenmerk auf das Corpus uteri. In dieser Studie wurden nur sporadisch Endometriumzellen in den Präparaten entdeckt, so dass durch die kleine Fallzahl ein statistischer Vergleich der Häufigkeiten nicht sinnvoll erschien. Im Folgenden wird deshalb nur kurz auf diesen Zelltyp eingegangen und ansonsten auf die Tabelle verwiesen.

Insgesamt waren in 2 (0,2%) von 1000 ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten und 5 (0,5%) von 1000 konventionellen Abstrichen Endometriumzellen nachweisbar. In den einzelnen Pap-Klassen lag die Nachweishäufigkeit dieses Zelltyps zwischen 0 und 2,9 Prozent. Rückschlüsse auf etwaige Häufigkeitsunterschiede zwischen den Präparatetechniken ließen sich aus den Daten nicht ziehen.

**Tabelle 6.** Präsenz von Endometriumzellen in Abhängigkeit von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*
	n/N**	%	n/N**	%	
I	0/72	0,0	0/105	0,0	0,0
II	1/724	0,1	3/676	0,4	-0,3
III	0/42	0,0	1/63	1,6	-1,6
IIID	0/121	0,0	1/117	0,9	-0,9
IVA	1/34	2,9	0/32	0,0	2,9
IVB	0/4	0,0	0/2	0,0	0,0
V	0/3	0,0	0/5	0,0	0,0
Gesamt	2/1000	0,2	5/1000	0,5	-0,3

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die Endometriumzellen enthielten, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

### 3.3.3 Plattenepithelmetaplasie

Ein drittes Vergleichsmerkmal zwischen den Präparatetechniken in dieser Studie war das Vorhandensein von Plattenepithelmetaplasien. Die Ergebnisse sind getrennt nach Pap-Klassen in Tabelle 7 zusammengefasst.

Insgesamt fanden sich in 338 (33,8%) von 1000 ThinPrep®-Präparaten und 309 (30,9%) der 1000 konventionellen Abstrichpräparate Plattenepithelmetaplasien; der Häufigkeitsunterschied von 2,9 Prozent war nicht signifikant (95%-Konfidenzintervall -1,198% bis 6,998%). Auch in keiner der verschiedenen Pap-Klassen waren signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Plattenepithelmetaplasien zwischen den beiden Abstrich-techniken nachweisbar. In der größten Kategorie, der Pap-Klasse II, war der prozentuale Anteil von Plattenepithelmetaplasien mit ca. 35 Prozent sogar weitgehend identisch.

**Tabelle 7.** Präsenz von Plattenepithelmetaplasien in Abhängigkeit von Präparatetechnik und Pap-Klasse

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n/N**	%	n/N**	%		
I	4/72	5,6	4/105	3,8	1,7	-4,688% bis 8,18% (nicht signifikant)
II	251/724	34,7	234/676	34,6	0,1	-4,935% bis 5,041% (nicht signifikant)
III	25/42	59,5	27/63	42,9	16,7	-2,561% bis 35,894% (nicht signifikant)
IIID	53/121	43,8	39/117	33,3	10,5	-1,492% bis 23,158% (nicht signifikant)
IVA	5/34	14,7	5/32	15,6	-0,9	-22,397% bis 2,485% (nicht signifikant)
IVB	0/4	0,0	0/2	0,0	0,0	0,0% bis 0,0% (nicht signifikant)
V	0/3	0,0	0/5	0,0	0,0	0,0% bis 0,0% (nicht signifikant)
Gesamt	338/1000	33,8	309/1000	30,9	2,9	-1,198% bis 6,998% (nicht signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

\*\*n = Anzahl der Präparate, die Plattenepithelmetaplasien enthielten, N= Gesamtzahl aller Präparate der entsprechenden Pap-Klasse.

### 3.4 Übereinstimmungen und Abweichungen in den zytologischen Befunden

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Studie war es, die mit beiden Abstrich-techniken gewonnenen zytologischen Pap-Befunde miteinander zu vergleichen. Die prozentualen Häufigkeiten der Pap-Befunde sind in Tabelle 8 dargestellt. Um die diagnostischen Abweichungen zwischen den Techniken genauer zu veranschaulichen, wurde außerdem eine Kreuztabelle angelegt (Tabelle 9). In dieser Tabelle sind in der Senkrechten die Pap-Befunde anhand der konventionellen Abstriche und in der Waagerechten die entsprechenden Befunde anhand der ThinPrep®-Abstriche eingetragen. Dabei ist zu beachten, dass in jeder diagnostischen Kategorie lediglich die

Gesamtzahl der Diagnosen aufgeführt ist, also nicht die einzelnen „Abstrichpaare“ der Patientinnen miteinander verglichen wurden.

### 3.4.1 Allgemeine Übereinstimmungen und Abweichungen

**Tabelle 8.** Relative Häufigkeit der mit beiden Abstrichtechniken gewonnenen zytologischen Diagnosen

Papanicolaou	ThinPrep® (n=1000)		Konventionell (n=1000)		Δ*	95%-Konfidenz- intervall der Häufigkeitsdifferenz Δ
	n	%	n/	%		
I	72	7,2	105	10,5	-3,3	-5,785% bis -0,815% (signifikant)
II	724	72,4	676	67,6	4,8	0,789% bis 8,811% (signifikant)
I oder II	796	79,6	781	78,1	1,5	-2,079% bis 5,079% (nicht signifikant)
III	42	4,2	63	6,3	-2,1	-4,053% bis -0,147% (signifikant)
IIID	121	12,1	117	11,7	0,4	-2,438% bis 3,238% (nicht signifikant)
IVA	34	3,4	32	3,2	0,2	-1,366% bis 1,766% (nicht signifikant)
IVB	4	0,4	2	0,2	0,2	-0,279% bis 0,679% (nicht signifikant)
V	3	0,3	5	0,5	-0,2	-0,753% bis 0,353% (nicht signifikant)

\*Häufigkeitsdifferenz zwischen den Verfahren (ThinPrep® - konventionell) in %.

Der Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass die Sammelkategorie Pap I/II (Normalbefund bzw. keine Dysplasie) mit beiden Abstrichtechniken die weitaus häufigste Diagnose war, ohne dass ein signifikanter Gruppenunterschied bestand. Lediglich innerhalb dieser Sammelkategorie gab es Abweichungen zwischen den Techniken, wobei sich mit dem ThinPrep®-Verfahren eine leichte, aber signifikante Verschiebung zu mehr Pap-II- und weniger Pap-I-Befunden ergab. Entzündliche, nichtdysplastische Veränderungen scheinen demnach mit dem ThinPrep® etwas empfindlicher nachweisbar zu sein als mit der konventionellen Technik. Ein weiteres interessantes Ergebnis ist die signifikant

geringere Häufigkeit von Pap-III-Befunden mit der ThinPrep®-Technik (4,2% vs. 6,3%; Differenz -2,1%, 95%-Konfidenzintervall -4,053% bis -0,147%). Bei allen anderen Befundkategorien gab es nur geringe und nicht signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Abstrichtechniken.

**Tabelle 9.** Kreuztabelle der mit beiden Abstrichtechniken gewonnenen zytologischen Diagnosen (auf die markierten Kategorien wird im Text genauer eingegangen)

Papanicolaou		ThinPrep®-Technik							Gesamt
		I	II	III	IIID	IVA	IVB	V	
Konventionelle Abstrichtechnik	I	44	60	1					105
	II	27	625	15	8	1			676
	III		31	23	6	3			63
	IIID	1	7	3	102	4			117
	IVA				5	24	2	1	32
	IVB						2		2
	V		1			2		2	5
	Gesamt	72	724	42	121	34	4	3	1000

Auf einige Abweichungen in der Pap-Klassifizierung zwischen beiden Abstrichtechniken muss wegen ihrer möglichen klinischen Relevanz näher eingegangen werden. Dies war dann der Fall, wenn mit einer Technik ein höherer Pap-Befund erhoben wurde als mit der anderen. Die entsprechenden Kategorien wurden in Tabelle 9 punktiert umrahmt. So waren unter den 724 Präparaten, denen mit der ThinPrep®-Technik die Pap-Diagnose II zugeordnet wurde, auch 39 Präparate (5,4%), die mit der konventionellen Abstrichtechnik in eine höhere, kontroll- oder behandlungsbedürftige Pap-Klasse eingestuft wurden (31 Pap III, 7 Pap IIID und in einem Fall sogar Pap V mit Hinweis auf invasive maligne Zellen; unter der Diagnoseklasse Pap III waren auch die Diagnosen Pap IIW und Pap IIK subsumiert). Entsprechende relevante Abweichungen, wenngleich in etwas geringerer Zahl, gab es auch unter den 676 konventionellen Präparaten der Pap-Klasse II. Von diesen Präparaten wurden 24 (3,6%) nach der ThinPrep®-Technik höher eingestuft (15 Pap III, 8 Pap IIID und 1 Pap IVA).

Erwähnenswert sind weiterhin Präparate, die mit einer Methode als Pap IIID (leichte bis mittelgradige Dysplasie) beurteilt wurden, während sie mit dem anderen Verfahren zumindest als schwere Dysplasie, teilweise sogar als Carcinoma in situ befundet wurden (Pap IVA). So gab es mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik 5 von 121 Präparaten mit der Diagnose IIID, die im konventionellen Verfahren bereits als Pap IVA (schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ) befundet wurden. Umgekehrt wurden 4 von 117 konventionellen Präparaten mit der Diagnose Pap IIID anhand der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik bereits als Pap IVA beurteilt.

Auch zwischen der Diagnoseklasse Pap IVA, also schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, und der Klasse Pap V mit eindeutigem Nachweis von Zellen eines invasiven Karzinoms gab es auffällige Diskrepanzen. In einem Fall wurde anhand des ThinPrep<sup>®</sup>-Präparats ein invasives Karzinom diagnostiziert, das im konventionellen Abstrich lediglich als Pap IVA ohne Nachweis invasiver Malignomzellen bewertet wurde. Andererseits gab es zwei Präparate, die mit der konventionellen Technik als invasives Karzinom bewertet wurden (Pap V), aber im ThinPrep<sup>®</sup>-Abstrich nur die Diagnose Pap IVA erhielten.

### **3.4.2 Histologische Kontrolle ausgewählter Präparate**

Im Folgenden wird nun auf ausgewählte Fälle der oben beschriebenen Präparate eingegangen, bei denen die Diagnosen zwischen dem ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren und der konventionellen Abstrichtechnik differierten und in denen die Histologie als Goldstandard Aufschluss darüber gab, welche Diagnose zutraf. Da nicht alle Patientinnen in der Frauenklinik der WWU operiert wurden, war allerdings kein lückenloser Vergleich möglich.

Zunächst soll der Fall einer 38-jährigen Patientin geschildert werden, bei der anhand der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik die Diagnose Pap II gestellt wurde, bei der im konventionellen Abstrich aber Zellen eines invasiven Karzinoms gesehen wurden (Pap V). Bei der Patientin wurde innerhalb eines Jahres nach Abstrichentnahme eine fraktionierte

Abrasio vorgenommen. Im Zervixabradat befand sich endozervikale Schleimhaut, keine Portioepithellamellen. Das Korpusabradat enthielt Korpus Schleimhaut mit mittlerer Proliferation. Im ausgewerteten Material konnte kein Anhalt für Malignität festgestellt werden, allerdings konnte mit dieser Untersuchungstechnik bezüglich der Portio keine Aussage getroffen werden.

In Tabelle 9 fielen zwei Fälle auf, in denen sich mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik eine schwere Dysplasie oder bereits ein Carcinoma in situ ergab (Pap IVA), im konventionellen Abstrich aber Zellen eines invasiven Karzinoms gesehen wurden (Pap V). Anhand der Histologie konnte in einem dieser Fälle die zutreffende Diagnose verifiziert werden. Bei der 27-jährigen Patientin wurde eine Portiobiopsie entnommen, die histologisch eine mittelschwere Dysplasie mit mäßig entzündlichen Veränderungen und immunhistochemisch den Nachweis von humanen Papillomaviren der Typen 16/18 ergab. In diesem Fall war also die anhand des ThinPrep<sup>®</sup>-Präparates gestellte Diagnose Pap IVA zutreffend.

Außerdem waren in Tabelle 9 fünf Präparate auffällig, in denen mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik die Diagnose Pap IIID gestellt, im konventionellen Abstrich aber Pap IVA (Zeichen einer leichten bis mäßigen Dysplasie) diagnostiziert wurde. Auch hier konnte in einem Fall eine histologische Verifizierung vorgenommen werden. Die 30-jährige Patientin erhielt eine Konisation und Zervixabrasio. Der Konus enthielt eine höhergradige Epitheldysplasie (CIN III) im Bereich einer epidermisierten glandulären Portioektomie. Immunhistochemisch konnte humanes Papillomavirus nicht nachgewiesen werden. Das Zervixabradat enthielt entzündlich durchsetzte Zervixschleimhautfragmente mit frischer Plattenepithelmetaplasie ohne Hinweis auf ein invasives Karzinom. Demzufolge war die Diagnose auf der Basis des konventionellen Abstriches (Pap IVA) zutreffend.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Klinische Relevanz der Zervixzytologie

Der Stellenwert von Zervixabstrichen im Rahmen routinemäßiger Screeninguntersuchungen ist seit vielen Jahren etabliert. In Deutschland wird im Gegensatz zu den meisten anderen EU Ländern bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr jährlich ein Zervixabstrich entnommen (van Ballegooijen et al., 2000). Seit geraumer Zeit ist jedoch der Pap-Abstrich Gegenstand wissenschaftlicher Studien und Diskussionen, da es wegen der bekanntermaßen geringen Sensitivität Ansätze zur Optimierung des Screeningverfahrens gibt. Ursächlich für die aufkeimende Diskussion war vor allem die Entwicklung neuer Methoden zur Herstellung von Pap-Abstrichpräparaten, die zurzeit in klinischen Studien hinsichtlich ihrer Vorteile bzw. Zuverlässigkeit genauer untersucht werden.

Bereits in den 1980er Jahren stellte sich heraus, dass Fehler bei der Entnahme und Herstellung eines Pap-Abstriches für die relativ hohe Falschnegativrate verantwortlich sein könnten (Gay et al., 1985). Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 6 und 55 Prozent (Hutchinson et al., 1992). 1987 wurden erste Überlegungen angestellt, durch Aufspaltung des Entnahmevorgangs in mehrere Teilbereiche die Abstrichqualität zu verbessern. Die Zellen sollten in einem flüssigen Medium transportiert werden, um Fixierungsfehler zu vermeiden. In diesem Medium sollte auch eine Zellisolation erfolgen, um die Epithelien von Schleim, Erythrozyten und Leukozyten zu befreien. Außerdem sollten Zellkonglomerate auf dem Objektträger durch eine neue Auftragetechnik beseitigt werden (Rosenthal und Manjikian, 1987). Die zur Zeit marktführende Technik ist das ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren (Cytoc Corp., Boxborough, MA), das in einigen Ländern bereits zur Routinediagnostik eingesetzt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde an insgesamt 1000 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Münster die ThinPrep<sup>®</sup>-Technik mit der herkömmlichen Methode eines Papanicolaou-Abstriches verglichen. Im Gegensatz zu den meisten publizierten Daten in der Literatur wurde in dieser Arbeit als Klassifikation die

Münchener Nomenklatur II und nicht das amerikanische Bethesda-System gewählt (s. Anhang 8.2). Die wichtigsten in diesem Patientinnenkollektiv erhobenen Beobachtungen und Daten sollen im Folgenden kritisch analysiert und in Bezug zu den Ergebnissen anderer Autoren gesetzt werden.

## **4.2 Die Präparatequalität**

### **4.2.1 Allgemeine Abstrichqualität**

Die Qualität der Abstrichpräparate war immer schon ein zentraler Untersuchungsgegenstand wissenschaftlicher Arbeiten zum Zervixkarzinom-Screening. Bereits 1976 erkannten Christopherson et al., dass eine Verbesserung der Abstrichtechnik notwendig war, um die persistierende Rate an falsch negativ befundeten Abstrichen zu minimieren und gleichzeitig die Effektivität des Tests zu steigern (Christopherson et al., 1976). Später konnte gezeigt werden, dass zwei Drittel aller falsch negativ bewerteten Abstriche auf Entnahmefehler zurückzuführen waren (Gay et al., 1985; Hutchinson et al., 1994).

Durch die Einführung einer standardisierten Abnahmetechnik und die Entwicklung von Herstellungsprotokollen konnte die Auswertung deutlich verbessert werden (Papillo et al., 1994). Mit der Dünnschichtzytologie konnte die Falschnegativrate von 5,6 Prozent auf 2,2 Prozent reduziert werden (Sheets et al., 1995; Linder und Zahniser 1998).

Somit war die Untersuchung der Präparatequalität auch in der vorliegenden Arbeit ein primäres Anliegen. Insgesamt gab es in dieser Studie zwischen den beiden Methoden keine statistisch signifikanten Qualitätsunterschiede. Mit dem ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren betrug der Anteil aller unzureichend oder nicht verwertbaren Abstriche 16,8 Prozent, mit dem konventionellen Verfahren 15,7 Prozent (s. Kapitel 3.2.1). Beide Verfahren sind also hinsichtlich ihrer Präparatequalität ähnlich zu bewerten. In vielen großen retrospektiven Studien und der prospektiven Studie von Wilbur et al. mit einer Fallzahl von mehr als 3000 Patientinnen konnte allerdings gezeigt werden, dass die

Abstrichqualität durch die Dünnschichtzytologie verbessert wird (Roberts et al., 1997; Wilbur et al., 1997; Papillo et al., 1998; Diaz-Rosario und Kabawat, 1999). Demzufolge wurde die Präparatequalität durch das ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren um bis zu 10 Prozent gesteigert (Papillo et al., 1998). Außerdem konnte der Anteil der bedingt auswertbaren Präparate (SBLB) um 85 Prozent reduziert werden (Lee et al., 1997). In einer weiteren vergleichenden Untersuchung von Dünnschichtzytologie und konventionellem Verfahren wurden Verbesserungen von fast 20 Prozent erzielt (Vassilakos et al., 1996).

In diesen Studien wurde in erster Linie gezeigt, dass bei der Dünnschichtzytologie weniger Präparate durch Zellüberlagerung, Erythrozyten oder Leukozyten verunreinigt sind. In der Studie von Shield und Mitarbeitern waren sogar 17,2 Prozent aller konventionellen Präparate unzureichend, während nur 6,3 Prozent aller ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate nicht oder nur bedingt auswertbar waren (Shield et al., 1999).

Als Ursache für die bessere Präparatequalität mit der neuen Technik wurde das Lösen des Abstrichmaterials in der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung angegeben (Carpenter und Davey, 1999). In dem methanolhaltigen Medium lösen sich Blut, Schleim und Infektionsmodulatoren von den Epithelzellen ab und werden durch einen Unterdruck bei der Präparateherstellung über einen Filter abgesaugt und eliminiert (Gardner, 2001). So konnten herkömmliche Abstriche, die nach der Bethesda-Nomenklatur als „benign cell change – reactive/reparative“ bezeichnet wurden, nach ihrer Säuberung in der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung dann im Dünnschichtpräparat als Normalbefund bewertet werden (Papillo et al., 1998). Ein Grund für die Verunreinigung durch Schleim am Abstrichträger war einer Schweizer Studie zufolge die schlechte Abnahmetechnik (Obwegeser et al., 2001). Tupfte man vor der Abstrichentnahme den Zervixschleim ab, so gelangte man zu qualitativ deutlich besseren konventionellen Präparaten (Baandrup et al., 2000). In dieser Erhebung gab es nur 2,5 Prozent bedingt oder nicht verwertbare konventionelle Abstriche im Gegensatz zu 5,5 Prozent in der ThinPrep<sup>®</sup>-Gruppe. Die Verunreinigung durch Zervixschleim oder Blut alleine ist also kein ausreichendes Argument für die Einführung einer neuen Technik für Abstrichpräparate. Da erscheint eher eine Schulung der Kliniker zur korrekten Abstrichentnahme indiziert (Obwegeser et al., 2001).

Wurden in der vorliegenden Studie die Gründe für eine schlechte Präparatequalität im Einzelnen analysiert (zu dicker Abstrich, Verunreinigung durch Erythrozyten oder Leukozyten), erhielt man einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden (s. Kapitel 3.2.1, Tabelle 1). Mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik waren aufgrund dieser Faktoren 4,1 Prozent und mit der konventionellen Technik 11,4 Prozent aller Präparate von niedriger Qualität. Die Hauptursache für mangelhafte Präparate konventioneller Technik blieb trotz korrekter Entnahmetechnik auch weiterhin die Verunreinigung durch Erythrozyten, Leukozyten oder Zervixschleim. Bei der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik wurde dieses Problem durch Auflösen von Verunreinigungen an den Epithelzellen in der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung reduziert, jedoch nicht aufgehoben.

In der Literatur wurde darauf hingewiesen, dass ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate häufig durch Verstopfen der Filterporen mit Erythrozyten, Leukozyten oder malignen Zellhaufen unzureichend waren und kein repräsentatives Zellbild ergaben (Chacho et al., 2003). Durch Zugabe einer sauren essighaltigen Lösung ließen sich diese Bestandteile lysieren und in der Folge die Abstrichqualität verbessern (Agoff et al., 2002). Allerdings konnte aus dieser Suspension nach der Ansäuerung später keine DNA-Analyse zur HPV-Typisierung vorgenommen werden (Islam et al., 2004). Demnach müsste also zuvor ein Teil der Lösung entnommen und für eventuelle spätere Untersuchungen aufbewahrt werden. Unsauber entnommene Abstriche können grundsätzlich nur mit großem Arbeitsaufwand zu akzeptablen Ergebnissen verarbeitet werden. Das Problem einer unsauberen Abstrichentnahme wird also durch die genannten Hilfstechniken nicht beseitigt, sondern nur notdürftig kaschiert. Wichtiger wäre, dass Kliniker regelmäßig und gründlich in einer korrekten Abstrichentnahme geschult werden. Durch eine sorgfältige Probennahme konnte in einer Schweizer Studie die Abstrichqualität im konventionellen Bereich deutlich verbessert werden (Obwegeser et al., 2001).

#### **4.2.2 Zelldichte auf dem Abstrichträger**

Eine weitere Ursache für bedingt auswertbare („Satisfactory but limited by“, SBLB) oder unzureichende („Unsatisfactory“) Abstriche waren wenige Zellen auf dem

Objektträger. Als größter Nachteil der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik gegenüber der konventionellen Abstrichtechnik erwies sich dabei das signifikant häufigere Fehlen von endozervikalen Zellen. Wegen der besonderen Bedeutung dieser Zellen ist ihnen in dieser Diskussion ein gesonderten Abschnitt gewidmet (s. Abschnitt 4.3). Als weitere Zellkomponente wurden Plattenepithelzellen untersucht. Auch hier zeichnete sich ein leichter, wenngleich nicht signifikanter Unterschiede zwischen den Präparatetechniken ab. Es gab drei ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate, aber keinen einzigen konventionellen Abstrich mit wenigen Plattenepithelzellen (s. Tabelle 1).

ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate waren auch in der Literatur oftmals qualitativ besser und vergleichsweise konsistenter als konventionelle Abstriche, aber häufiger enthielten sie auch weniger Zellen (McGoogan et al., 1996). Ein anderes Dünnschichtverfahren, die CytoRich<sup>®</sup>-Technik, führte dagegen zu reichlich Zellen in den Präparaten. Zur hinreichenden Beurteilung eines ThinPrep<sup>®</sup>-Abstriches werden allerdings auch weniger Zellen benötigt. Während auf einem konventionellen Abstrich im Durchschnitt 500.000 Zellen vorliegen, kann ein Dünnschichtpräparat deutlich weniger Zellen enthalten (McGoogan et al., 1996). Im Durchschnitt wurden in einem ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat ca. 60.000 Zellen gefunden (Chacho et al., 2003). Mit Verdünnungsreihen der beim Dünnschichtverfahren verwendeten Konservierungslösung konnte gezeigt werden, dass ein Minimum von 5000 Epithelzellen ausreichend ist, um einen repräsentativen Befund erstellen zu können. Allerdings wurde in dieser Untersuchung als Dünnschichttechnik nicht die ThinPrep<sup>®</sup>-Methode, sondern das SurePath<sup>®</sup>-Verfahren eingesetzt (Studemann et al., 2003).

### **4.2.3 Zytolyse**

Auch durch Zytolyse kann die Qualität von Abstrichpräparaten beeinträchtigt sein. In der vorliegenden Studie zeigte nur ein einziges ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat (0,1%) Zytolyse, dagegen 15 konventionelle Abstriche (1,5%); dieser Unterschied war statistisch signifikant (s. Tabelle 1). Zytolyse kann Folge einer vaginalen Infektion sein (Cibley, 1991), aber auch durch fehlerhafte Fixierung verursacht werden (Malle et al., 2003). Beide Fehlerquellen konnten offenbar in der vorliegenden Studie durch die Verwendung

der Dünnschichttechnik minimiert werden, denn beim ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren wird das Abstrichmaterial noch vor dem Auftragen auf den Objektträger fixiert. Dagegen wird beim konventionellen Verfahren das Zellmaterial erst auf den Objektträger aufgetragen und dieser dann in eine alkoholhaltige Lösung getaucht oder mit einem alkoholhaltigen Fixierspray behandelt.

## **4.3 Die endozervikale Komponente**

### **4.3.1 „Split-sample“-Verfahren versus „Direct-to-vial“-Technik**

Die in der vorliegenden Untersuchung mit Abstand wichtigste Einzelursache für eine mangelhafte Präparatequalität beim ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren war das Fehlen von endozervikalen Zellen (11,7 Prozent aller Präparate). Dagegen enthielten die konventionellen Präparate nur in 2,3 Prozent der Fälle keine endozervikalen Zellen (s. Tabelle 1). Dieser deutliche Unterschied zog sich ohne nennenswerte Schwankungen durch alle Pap-Gruppen hindurch. Lediglich in den Pap-Klassen IVB und V waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant, was aber durch die geringe Fallzahl hinreichend begründet werden kann. Die beobachtete Differenz ist wahrscheinlich ein systematischer Fehler aufgrund der angewendeten Methodik. In der Studie wurde auf den „Split-sample“-Ansatz zurückgegriffen, d.h. vom Abstrichträger wurde zunächst ein konventioneller Abstrich auf einem Objektträger angefertigt und danach der Abstrichträger in die PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung zur Herstellung des entsprechenden ThinPrep<sup>®</sup>-Abstriches überführt.

Das „Split-sample“-Verfahren wurde in vielen großen klinischen Studien angewendet, so auch in einer der ersten Untersuchungen zur Validität der Zervixzytologie von Soost (Soost et al., 1991). Durch diese Methodik werden die Zellen nicht gleichmäßig auf beide Präparate verteilt. Endozervikale Zellen bleiben eher am konventionellen Präparat haften und gelangen so in geringerer Zahl in die Lösung zur Herstellung des ThinPrep<sup>®</sup>-Abstriches (Selvaggi et al., 2000). Diese Besonderheit ist wichtig, da endozervikale Zellen als Marker für eine ausreichende Eindringtiefe in den Zervikalkanal bei der

Entnahme gelten und erwiesenermaßen eng mit dem Nachweis von Dysplasien korrelieren (Selvaggi et al., 1996). Zellveränderungen dieser Art entstehen nämlich im Bereich der Transformationszone, die bei postmenopausalen Patientinnen innerhalb des Zervikalkanals liegt.

Auch in vielen anderen Publikationen, z. B. in einer prospektiven Studie innerhalb einer Hochrisikopopulation in Costa Rica, konnte gezeigt werden, dass beim „Split-sample“-Protokoll in ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten signifikant häufiger endozervikale Zellen fehlen (Hutchinson et al., 1999). Mit der „Split-sample“-Methodik gewonnene Dünnschichtpräparate enthielten durchschnittlich 5 Prozent weniger endozervikale Zellen, aber auch 10 Prozent weniger „bedingt auswertbare“ Präparate (SBLB) (Sulik et al., 2001).

Es wurden daraufhin weitere Studien durchgeführt, in der man diese potenzielle Fehlerursache vermied. Hierbei wurden separate Abstriche entnommen und das Abstrichmaterial für die ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate direkt in die PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung gegeben. Dieses Verfahren nennt sich „Direct-to-vial“-Methode. Damit konnte der Anteil an endozervikalen Zellen auf den ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten dem der herkömmlichen Präparate angeglichen werden (Corkill et al., 1997).

#### **4.3.2 Die Bedeutung von endozervikalen Zellen**

Nachdem viele Studien gezeigt hatten, dass bei Anwendung des „Split-sample“-Protokolls häufig endozervikale Zellen auf den Dünnschichtpräparaten fehlen, stellte sich die Frage, welchen prädiktiven Wert diese Zellen für die Pap-Diagnose besitzen. In einer retrospektiven Analyse fanden Selvaggi und Mitarbeiter heraus, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der histologisch gesicherten Diagnose CIN 2 oder 3 und dem Vorliegen von endozervikalen Zellen gab. Das heißt, zervikale intraepitheliale Neoplasien wurden unabhängig vom Vorhandensein endozervikaler Zellen diagnostiziert (Selvaggi et al., 2002). Die niederländische Gruppe um Bos untermauerte diese These, als sie in einer retrospektiven Untersuchung von Zervixabstrichen mit einem histologischen Follow-up von acht Jahren keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von endozervikalen Zellen und dem Nachweis von

Dysplasien feststellte (Bos et al., 2001). Andere klinische Studien und Metaanalysen wiederum konnten Korrelationen zwischen dem Vorliegen von endozervikalen Zellen und der diagnostischen Aussagekraft des Abstriches nachweisen (Lavery et al., 1989; Martin-Hirsch und Lilford, 1999). Als die vorliegende Dissertation angefertigt wurde, bestand in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur somit keine einheitliche Auffassung zur Relevanz endozervikaler Zellen, so dass diese Frage für zukünftige klinische Studien ein interessanter Aspekt bleiben wird.

### **4.3.3 Hormonstatus und der Nachweis endozervikaler Zellen**

Eine mögliche Ursache für fehlende endozervikale Zellen im Zervixabstrich kann auch der Hormonstatus einer Frau sein. Bei perimenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie oder Frauen unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der ersten Zyklushälfte und einer negativen HPV-Testung fehlten beispielsweise häufiger endozervikale Zellen, ohne dass eine Korrelation zur Häufigkeit falsch negativer Ergebnisse nachzuweisen war (Baer et al., 2002). Abweichungen im Hormonstatus der Frauen können allerdings keine Erklärung für den Häufigkeitsunterschied fehlender Endozervikalzellen in der vorliegenden Untersuchung sein, denn hier wurde von jeder Patientin nur ein Abstrich abgenommen, so dass die Verteilung eventueller hormoneller Einflussfaktoren für konventionelle und ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate identisch waren.

## **4.4 Der Abstrichträger**

Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass die Präparatequalität eng mit dem benutzten Abstrichträger zusammenhängt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Abstrich ausschließlich mit dem Plastikspatel nach Ayre für den ektozervikalen Anteil und mit einer Zervixbürste für die endozervikale Komponente entnommen. In mehreren Untersuchungen wurde diese Kombination als vorteilhaft für den Nachweis endozervikaler Zellen beschrieben, wobei auch die Falsch-Negativrate günstig beeinflusst wurde (Boon et al., 1989; Selvaggi et al., 2000).

Als ungünstiger Abstrichträger wurde der Holzspatel beschrieben, da durch die resorbierenden Eigenschaften von Holz beim Eintauchen in die PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung weniger häufig Dyskariosen auf dem Abstrich gefunden wurden. Außerdem bleiben durch die rauen Holzfasern Zellen am Spatel kleben (Martin-Hirsch und Lilford, 1999). In einer quantitativen Untersuchung blieben im Durchschnitt zwischen 6,5 und 62,3 Prozent aller am Abstrichträger befindlichen Zellen bei einem anschließenden konventionellen Abstrich auf dem Objektträger haften (Hutchinson et al., 1994).

Konventionelle Präparate enthalten durchschnittlich 500.000 Zellen, während ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate zumeist weniger Zellen aufweisen (McGoogan et al., 1996). Dünnschichtpräparate sollten allerdings mindestens 5000 Zellen enthalten, um eine repräsentative Befundung zu ermöglichen (Studemann et al., 2003). Diese relativ geringe Zellzahl auf dem ThinPrep<sup>®</sup>-Objektträger ist deshalb ausreichend, weil durch die Unterdruckmethode alle abgestrichenen Zellen gleichmäßig verteilt werden; es entsteht gleichsam eine repräsentative Zellprobe auf dem Objektträger (Papillo et al., 1998).

## **4.5 Vergleich der zytologischen Befunde mit beiden Abstrichtechniken**

### **4.5.1 Der Anteil unklarer Befunde (Pap III)**

Ein wichtiger Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit waren die Übereinstimmungen und Abweichungen in der Pap-Befundung zwischen ThinPrep<sup>®</sup>- und konventioneller Präparatetechnik (s. Tabelle 8 und 9). In der aktuellen Literatur gibt es zahlreiche Untersuchungen, in denen beide Testverfahren miteinander verglichen und/oder auf ihre diagnostische Sensitivität geprüft wurden, jedoch kam in den meisten dieser Studien die amerikanische Bethesda-Klassifikation zur Anwendung. Bereits in frühen „Split-sample“-Studien wurde eine höhere Sensitivität des ThinPrep<sup>®</sup>-Tests festgestellt (Hutchinson 1991). In der vorliegenden Arbeit wurde auf der Grundlage der Münchener Nomenklatur II befundet.

Interessant waren dabei vor allem Fälle, die den Grenzbereich zwischen Normalbefund und pathologischem Befund repräsentierten. Während die Pap-Klassen I und II als Normalbefund zu werten sind, stellt Pap III ein Zellbild dar, das aufgrund von starken entzündlichen, degenerativen, iatrogenen oder dysplastischen Veränderungen nicht genau zugeordnet werden kann. Pap III hat zwar kein genaues Äquivalent innerhalb der amerikanischen Bethesda-Klassifikation, entspricht aber am ehesten der Kategorie ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) (American Society of Cytopathology, 2000). In dieser Befundkategorie gab es in der vorliegenden Arbeit relevante Unterschiede (Tabelle 9). 31 Präparate wurden im ThinPrep<sup>®</sup>-Test als nicht dysplastisch (Pap II) bewertet, aber mit der konventionellen Präparatetechnik als Pap III eingestuft. Umgekehrt wurden nur 15 konventionelle Abstriche mit Normalbefund anhand der ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate als Pap III beurteilt. Es scheint also, dass das ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren bei Zytologien im normal-pathologischen Grenzbereich eher die Interpretation eines Normal- bzw. nichtdysplastischen Befundes begünstigt. Das zeigt sich auch daran, dass insgesamt signifikant weniger ThinPrep<sup>®</sup>- als konventionelle Präparate als Pap III befundet wurden (42 vs. 63 entsprechend 4,2% vs. 6,3% aller Präparate; Anteilsdifferenz -2,1%, 95%-Konfidenzintervall -4,053% bis -0,147%).

Andererseits wurden mit der konventionellen Technik 9 Präparate als Pap III bewertet, die mit dem ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren schon als mittelgradige bis schwere Dysplasie (6 Präparate Pap IIID) bzw. als schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ (3 Präparate Pap IVA) befundet wurden. Umgekehrt gab es nur 3 konventionelle Präparate, die mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik als Pap III bewertet, aber im konventionellen Abstrich als Dysplasie (Pap IIID) eingestuft wurden. Diesen (allerdings zytologisch nicht verifizierten) Daten zufolge scheint es möglich, dass das ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren besser zwischen normalen und pathologischen Befunden unterscheidet und echte Dysplasien sensitiver diagnostiziert.

Diese These wird gestützt durch die Ergebnisse einer italienischen Arbeitsgruppe (Negri et al., 2003). Bei der Kontrolle unklarer Befunde mit der konventionellen Zytologie (Pap III gemäß Münchener Nomenklatur II) ergab ein erneuter konventioneller Abstrich

nur in 13 von 114 Fällen einen eindeutig pathologischen Befund („squamous intraepithelial lesion“ [SIL] und höher), ein ThinPrep®-Abstrich aber in 40 von 100 Fällen. Anschließend konnten 91,2 Prozent der pathologischen ThinPrep®-Befunde histologisch bestätigt werden.

Die Unterschiede in der diagnostischen Sensitivität zwischen beiden Methoden sind offenbar auf die verbesserte Präparatequalität mit der ThinPrep®-Technik zurückzuführen. In einer entsprechenden Untersuchung auf Grundlage der Bethesda-Klassifikation konnten durch sauberere Zellbilder Diagnosen exakter gestellt werden, wodurch der ASCUS-Anteil sank. Die Relationen wurden zugunsten der „low-grade squamous intraepithelial lesions“ (LSIL, in der Münchener Nomenklatur II etwa Pap IIID) verschoben. Dysplasien konnten auf ThinPrep®-Präparaten genauer von Entzündungen abgegrenzt werden (Carpenter et al., 1999). Außerdem konnte die Rate an unklaren Befunden (ASCUS) durch die Entwicklung der Dünnschichtzytologie von 2,07 Prozent auf 1,26 Prozent gesenkt werden. Als Grund hierfür wurde ebenfalls die verbesserte Präparatequalität angegeben (Diaz-Rosario und Kabawat, 1999). In der vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die ThinPrep®-Methode offenbar auch besser zwischen nichtdysplastischen entzündlichen Veränderungen (Pap II) und Normalbefunden (Pap I) unterscheiden kann.

Die Ergebnisse weiterer Studien sind in diesem Zusammenhang erwähnenswert. In der großen retrospektiven „Direct-to-vial“-Studie von Carpenter und Davey war die Zahl von ASCUS-Befunden mit der ThinPrep®-Methode signifikant geringer als mit der konventionellen Technik (6,9% vs. 12,5%;  $p < 0,01$ ), während die Nachweisrate für Dysplasien (Kategorie SIL [squamous intraepithelial lesion] nach der amerikanischen Bethesda-Klassifikation) inklusive höhergradiger Veränderungen (Sammelkategorie SIL+) um 57 Prozent anstieg (10,5% vs. 7,7%;  $p < 0,01$ ) (Carpenter et al., 1999). Während der einjährigen Nachbeobachtungszeit konnten von über 70 Prozent der ASCUS-Patientinnen Kontrollbefunde erhoben werden. Dabei zeigte sich, dass mit beiden zytologischen Abstrichverfahren nahezu gleich viele bioptisch verifizierte Dysplasien oder zytologische SIL-Befunde auftraten (21% der ThinPrep®- und 24% der konventionellen Abstrichbefunde). Allerdings stellten Coste und Mitarbeiter in einer

„Split-sample“-Studie mit zusätzlicher HPV-Testung keine erhöhte Sensitivität für die ThinPrep<sup>®</sup>-Technik fest (Coste et al., 2003).

Anton et al. untersuchten, ob die vom Bethesda System Criteria Committee eingeführte Untergliederung der ASCUS-Kategorie in Unterkategorien den diagnostischen Nutzen dieser gelegentlich als „Sammel- oder Abfallbehälter“ bezeichneten Kategorie verbessern kann (Anton et al., 2001). Die neue Systematik sieht vor, dass der Zytologe den ASCUS-Befund in mögliche Ursachen für die Herkunft unbestimmbarer Zellen differenziert: C = nicht näher bestimmbar (unqualified), R = reaktiv und P = prämaligne. In der Studie wurden für konventionelles und Dünnschichtverfahren die Subgruppen hinsichtlich ihres prädiktiven Werts für eine histologisch gesicherte Dysplasie geprüft. Dabei erwiesen sich sämtliche Subkategorien mit beiden zytologischen Verfahren als wenig hilfreich, und zwar bei der Dünnschichtzytologie noch weniger als beim konventionellen Verfahren. Der Grund dafür könnte die Subjektivität der Diagnose ASCUS sein. Die Zellbilder sind zwar zum Teil stark verändert, aber dennoch in ihrer Interpretation sehr von der Subjektivität des Gutachters abhängig.

Auch in der retrospektiven Untersuchung von Baker wurde die Befundung von ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten mit der von konventionellen Abstrichen verglichen, wobei der histologische Befund als Referenz diente (Baker, 2002). Mit der ThinPrep<sup>®</sup>-Technik wurden signifikant häufiger Dysplasien entdeckt und seltener die Diagnose ASCUS gestellt. Limaye et al. stellten in einer retrospektiven Analyse einer Risikopopulation fest, dass durch die ThinPrep<sup>®</sup>-Technik die Nachweisrate für Dysplasien (Kategorie SIL) im Vergleich zu konventionellen Abstrichen um 100 Prozent gesteigert werden konnte, für schwere Dysplasien (high-grade SIL) sogar um 233 Prozent (Limaye, 2003). Auch in der vorliegenden Arbeit könnte die bessere Sensitivität für Dysplasien eine mögliche Ursache für die geringere Zahl von Pap-III-Befunden mit dem ThinPrep<sup>®</sup> sein.

Zweifellos spielt aber auch die Expertise des Auswerters für die Zuverlässigkeit der Befundung eine wichtige Rolle. Nach Durchführung eines Trainingprogramms der

Firma Cytoc waren die Zytologen geschult und konnten Zellbilder gut den Pap-Diagnosen zuordnen. Auch Davey et al. führten dieses Argument in ihrer Untersuchung an: Pap III bzw. ASCUS waren eine unsichere Diagnose. In ihrer Untersuchung lagen weniger als 6 Prozent aller ASCUS-Befunde eine Dysplasie zugrunde (Davey et al., 1994). In der Literatur schwankt dieser Prozentsatz zwischen 10 und 43 Prozent. Dies dürfte in erster Linie auf die Unsicherheit der Zytologen zurückzuführen sein, sich eindeutig auf einen Normalbefund bzw. eine Dysplasie festzulegen. Auf einer Konferenz der „International Academy of Cytology“ (Solomon et al., 1998) wurde die Laborabhängigkeit und Subjektivität dieser Diagnosekategorie unterstrichen.

#### **4.5.2 Der Anteil von Dysplasien im Vergleich**

Interessant in der Kreuztabelle (Tabelle 9) war der Bereich Pap IIID/Pap IVA. Bei den vorliegenden Daten reichten die Unterschiede von einer leichten bis mittelgradigen Dysplasie (Pap IIID) bis hin zum Carcinoma in situ (Pap IVA). Es gab 5 ThinPrep<sup>®</sup>-Präparate mit der Diagnose IIID, die im konventionellen Bereich als Pap IVA gedeutet wurden. Umgekehrt gab es 4 konventionelle Abstriche mit der Diagnose Pap IIID, die beim ThinPrep<sup>®</sup> als IVA eingestuft wurden. Hier unterschieden sich die beiden Methoden kaum voneinander und man kann annehmen, dass sie in diesem diagnostischen Bereich annähernd die gleiche Sensitivität besitzen. Diese Kategorie kann nicht ohne weiteres auf die Bethesda-Nomenklatur übertragen werden, denn die Grenze zwischen einer leichten Dysplasie, der LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) und einer schweren Dysplasie, der HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) verläuft innerhalb der Kategorie IIID nach der Münchener Nomenklatur II. In der aktuellen Literatur wird dieser Aspekt innerhalb der Bethesda-Nomenklatur, die wie gesagt nur mit Einschränkungen auf die Münchener Nomenklatur II übertragbar ist, jedoch kontrovers diskutiert.

Insgesamt wiesen viele Arbeitsgruppen nach, dass durch die Dünnschichtzytologie leichte und schwere Dysplasien (LSIL bzw. HSIL) eher erkannt werden. So wurden in der „Split-sample“-Studie von Hutchinson et al. durch die ThinPrep<sup>®</sup>-Methode 92,9 Prozent aller HSIL entdeckt, durch den konventionellen Abstrich nur 77,8 Prozent

(Hutchinson et al., 1999). Ebenso zeigten Bergeron et al. in einer „Direct-to-vial“-Studie, in der die Histologie als Referenz diente, dass im ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren die Sensitivität zum Nachweis einer schweren Dysplasie (HSIL) mit 89 Prozent signifikant höher war als im konventionellen Bereich mit 79 Prozent ( $p=0,02$ ), wengleich auf Kosten einer geringeren Spezifität (36% vs. 41%;  $p<0,01$ ) (Bergeron et al., 2001). In einer „Split-sample“ Studie stellten Park et al. (Park et al., 2001) dagegen eine vergleichbare Sensitivität, aber für ThinPrep<sup>®</sup> eine höhere Spezifität fest. Allerdings wurden Histologien in dieser Untersuchung nur bei klinisch auffälliger Portio entnommen. Somit wurden keine okkulten Läsionen, zum Beispiel bei intrazervikalen Vorgängen, gesichert, weshalb hier eine Aussage zur Sensitivität nur begrenzt verwertbar war. Weiterhin zeigten Papillo et al. in einer retrospektiven Analyse, dass bei 93 Prozent aller im ThinPrep<sup>®</sup> diagnostizierten Dysplasien histologisch ein CIN 2 oder 3 (cervical intraepithelial neoplasia) gesichert wurde (Papillo et al., 1998). Ursächlich für die höhere Sensitivität war wiederum die Präparatequalität. Eine italienische Gruppe stellte in einer großen „Direct-to-vial“-Studie an über 15.000 Abstrichen mit dem ThinPrep<sup>®</sup> eine Steigerung der Nachweisrate für LSIL (3,6% vs. 0,98%) und für HSIL (1,0% vs. 0,3%) um mehr als das Dreifache gegenüber der konventioneller Technik fest (Guidos und Selvaggi, 1999). In der französischen Studie von Monsonogo et al. wurden mit dem ThinPrep<sup>®</sup> 50 Prozent mehr LSIL und 18 Prozent mehr HSIL (zusammen 36% mehr LSIL und höher) diagnostiziert als mit der konventionellen Zytologie, wobei das Verhältnis ASCUS/SIL mit dem ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren geringer war (0,87 vs. 0,95) (Monsonogo et al., 2001). Weintraub und Morabia berichteten über eine höhere Sensitivität der ThinPrep<sup>®</sup>-Methode, wobei aber gleichzeitig die Diagnose ASCUS häufiger gestellt wurde (Weintraub und Morabia, 2000).

Demgegenüber gab es auch einige Arbeitsgruppen, die keine erhöhte Sensitivität der Dünnschichtzytologie zum Nachweis von Dysplasien feststellen konnten. So wiesen Chacho et al. in einer retrospektiven Analyse von Patientinnen, die innerhalb eines Jahres nach auffälliger Zytologie eine Biopsie erhielten, keine erhöhte Sensitivität des ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahrens nach (Chacho et al., 2003). Eine Schweizer Arbeitsgruppe fand eine Übereinstimmung zwischen Histologie und zytologischer HSIL-Diagnose von 91

Prozent im ThinPrep<sup>®</sup> und 100 Prozent bei konventionellen Abstrichen, womit das konventionelle Verfahren in dieser Untersuchung sogar eine höhere Sensitivität besaß (Obwegeser et al., 2001). Die Autoren konnten in dieser Studie außerdem zeigen, dass durch Verbesserung der Entnahmetechnik eine verbesserte Präparatequalität mit der konventionellen Methode erreicht wurde und eine mindestens gleiche, wenn nicht sogar höhere Sensitivität erzielt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit konnte hinsichtlich der Präparatequalität mit beiden Methoden kein signifikanter Gesamtunterschied festgestellt werden (s. Abschnitt 3.2.1, Tabelle 1). Dies erklärt wohl auch, dass die Befunde mit beiden Abstrichtechniken sehr ähnlich ausfielen. Obwegeser und Mitarbeiter legten Wert darauf, dass der Abstrich erst nach Reinigung der Portio mit einem Tupfer entnommen wurde. Somit konnten Verunreinigungen durch Zervixschleim, Blut oder Entzündungszellen vermieden werden. Hätte es in der vorliegenden Studie eine schlechte Abnahmetechnik gegeben, wären solche Verunreinigungen im „Split-sample“-Verfahren auf dem konventionell erstellten Objektträger abgestrichen worden und hätten wahrscheinlich zu einer deutlich schlechteren Präparatequalität gegenüber den ThinPrep<sup>®</sup>-Abstrichen geführt, wie es vielfach in der Literatur berichtet wurde.

In vielen Publikationen ließ sich nämlich die Sensitivität der Dünnschichtzytologie durch eine Verbesserung der Präparatequalität erhöhen (Vassilakos et al., 1996; Papillo et al., 1998; Hutchinson et al., 1999). In diesen Studien waren viele konventionelle Präparate aufgrund der oben genannten Verunreinigungen nur bedingt auswertbar. Dagegen wird die Abstrichmasse beim ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren in der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung gelöst und fixiert, so dass ein sauberes Dünnschichtpräparat entsteht. Schlussfolgernd wäre für zukünftige Untersuchungen wichtig, strenge Standards für die Entnahmetechnik zu entwickeln. Die Propagierung neuer Technologien, um Fehler im klinischen Alltag zu kaschieren, wäre der falsche Weg für die Zukunft.

## 4.6 Histologischer Vergleich

### 4.6.1 Diskrepanz zwischen Pap II und Pap V

Die vorliegende Arbeit hatte nicht das Ziel, quantitative Vergleiche zwischen Zytologie und Histologie anzustellen. Trotzdem wurden interessante Einzelfälle ausgewählt, in der klinisch relevante Abweichungen zwischen dünnenschichtzytologischem und konventionellem Pap-Befund vorlagen und anschließend eine histologische Abklärung versucht wurde. Auf drei Fälle soll näher eingegangen werden (s. Abschnitt 3.4.2). Bei einer 38-jährigen Patientin wurde in der Dünnschichtzytologie die Diagnose Pap II gestellt, im konventionellen Abstrich aber ein invasives Karzinom gesehen (Pap V). Eine innerhalb eines Jahres durchgeführte fraktionierte Abrasio ergab einen unauffälligen Befund, allerdings fehlten für die Beurteilung Portioepithellamellen. Da bei dieser prämenopausalen Patientin die für die Genese eines Zervixkarzinoms bedeutsame Transformationszone (Dietel, 1997) auf der Ektozervix lag, konnte die vorliegende Histologie ein Zervixkarzinom nicht eindeutig ausschließen.

Würde bei einer späteren histologischen Untersuchung ein invasives Zervixkarzinom nachgewiesen, käme als Ursache für die extreme Diskrepanz zwischen ThinPrep<sup>®</sup>- und konventioneller Methode die Präparatequalität in Betracht. Einerseits ist möglich, dass nur sehr wenige Karzinomzellen abgestrichen wurden und diese nicht repräsentativ auf dem ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat verteilt waren; andererseits könnten Karzinomzellen die Filterporen des ThinPrep<sup>®</sup>-Prozessors verstopfen bzw. am Filter haften bleiben und somit nicht auf den Objektträger gelangen. Durch diese Methodik wurde möglicherweise ein invasives Zervixkarzinom übersehen.

Auch in der Literatur wurde die Interpretation von Karzinomzellen auf ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten durch die osmotische Schrumpfung der flüssig fixierten Zellen gelegentlich als schwierig erachtet; das galt insbesondere für den Nachweis von Adenokarzinomen (Chacho et al., 2003). Andere Arbeitsgruppen wiederum gaben an, dass gerade mit den ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten ein Adenokarzinom der Zervix besser diagnostiziert werden könne (Ashfaq et al., 1999)

Denkbar erscheint, dass Erythrozytenkonglomerate oder Zervixschleim manchmal die Filterporen des ThinPrep<sup>®</sup>-Prozessors verstopfen und auf diese Weise eine „Lücke“ auf der Filtermembran entsteht. Dann wäre ein Abstrich möglicherweise nicht mehr repräsentativ für die sich wirklich in der Lösung befindlichen Zellen (Papillo et al., 1998). Einige Laboratorien haben daraufhin der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung hämolytische und mukolytische Substanzen zugefügt. Die Konglomerate werden dadurch aufgelöst und die Präparate repräsentativer (Hellman et al., 1998).

Würde man im geschilderten Fall jedoch davon ausgehen, dass eine Kontrollhistologie keinen Nachweis eines invasiven Zervixkarzinoms ergibt, käme ein saubereres Zellbild beim Dünnschichtverfahren als Ursache der Diskrepanz zum konventionellen Abstrich in Betracht. Verunreinigung durch Erythrozyten, Leukozyten oder Zervixschleim verschlechtern die Qualität konventioneller Präparate und verringern damit ihre Aussagekraft (Papillo et al., 1998; Sulik et al., 2001).

#### **4.6.2 Diskrepanz zwischen Pap IVA und Pap V**

Im zweiten Fall wurde einem ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat der Befund Pap IVA und dem entsprechenden konventionellen Präparat der Befund Pap V zugeordnet (s. Abschnitt 3.4.2). Bei der 27-jährigen Patientin wurde anschließend ein kolposkopisch gesteuertes Portiobiopsat entnommen, das histologisch eine mittelschwere Dysplasie (CIN II) in Verbindung mit einer HPV-Infektion der Subtypen 16/18 ergab. Somit traf die ThinPrep<sup>®</sup>-Diagnose am ehesten zu. Zellen eines invasiven Karzinoms wurden nicht entdeckt. Grund für diese Diskrepanz war offensichtlich die oben beschriebenen, durch mehrere Studien belegten Unterschiede in der Präparatequalität (Bur et al., 1995; Corkill et al., 1997; Linder und Zahniser, 1997; Roberts et al., 1997; Bolick und Hellmann, 1998; Papillo et al., 1998; Diaz-Rosario und Kabawat, 1999; Shield et al., 1999; Weintraub und Morabia, 2000; Bernstein et al., 2001; Cheung et al., 2003). Das konventionelle Präparat könnte beispielsweise verunreinigt und wegen seiner schlechteren Qualität nicht so gut auswertbar gewesen sein.

Als Sonderfälle gelten in der Literatur die Beurteilung von Zytologien bei Patientinnen während der Schwangerschaft oder nach Strahlentherapie. Bei solchen Patientinnen wurden vermehrt falsch positive Befunde berichtet, wenn histologisch eine schwere Dysplasie vorlag (Uyer et al., 2003). In den oben geschilderten Fällen war über eine Schwangerschaft oder vorangegangene Bestrahlung nichts bekannt.

### **4.6.3 Diskrepanz zwischen Pap IID und Pap IVA**

Ein dritter Fall wurde ausgewählt, bei dem im ThinPrep<sup>®</sup> Pap IID und im konventionellen Präparat Pap IVA diagnostiziert wurde. Bei der 30-jährigen Patientin wurde daraufhin eine Konisation und Zervixabrasio durchgeführt. Histologisch wurde eine schwere Dysplasie ohne Nachweis einer HPV-Infektion diagnostiziert. In diesem Fall war somit die Diagnose des konventionellen Verfahrens zutreffend. Eine geringe Zellzahl auf dem ThinPrep<sup>®</sup>-Abstrich könnte für den falsch negativen Befund verantwortlich sein. Bei dürrtigen Präparaten kam es vor, dass atypische Zellen nicht entdeckt wurden, obwohl sie in ausreichender Anzahl vorlagen (McGoogan et al., 1996). In der Literatur wurde eine minimale Gesamtzahl von 5000 Zellen auf dem Objektträger gefordert, um eine sensitive Diagnose zu ermöglichen (Studemann et al., 2003).

## **4.7 Der Kosten-Nutzen-Aspekt**

### **4.7.1 Prozessoptimierung durch die ThinPrep<sup>®</sup>-Technik**

Der Kostenfaktor ist zweifellos ein wichtiger Aspekt des Zervixscreenings, doch ist es unumgänglich, auch die klinische Leistungsfähigkeit der eingesetzten zytologischen Abstrichverfahren angemessen zu berücksichtigen, denn die diagnostische Zuverlässigkeit entscheidet letztendlich über das Leben von Patientinnen, die sich der Vorsorgeuntersuchung anvertrauen. Ein Vorteil des ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahrens ist die bereits diskutierte Verbesserung der Präparatequalität (Papillo et al., 1998; Diaz-Rosario und Kabawat, 1999; Bolick und Hellmann, 1998; Corkill et al., 1997; Weintraub und Morabia, 2000). Sie ist nach Obwegeser et al. im Wesentlichen darauf zurückzuführen,

dass schlechte Ergebnisse trotz einer unzureichenden Entnahmetechnik vermieden werden. Bei vorschriftsgemäßer Abstrichentnahme lassen sich diesen Autoren zufolge gleich gute oder sogar bessere konventionelle Präparate herstellen (Obwegeser et al., 2001).

Die Nachweisrate von Infektionserregern wie Aktinomyzeten, Trichomonaden oder Herpesviren im ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat ist im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren um 25,5 Prozent höher (Papillo et al., 1998). Generell sollte daher die Dünnschichttechnik zum besseren Nachweis von kleinen Organismen beitragen (McGoogan et al., 1996).

Der Zeitbedarf für die zytologische Befundung konnte durch Einführung der Dünnschichtzytologie von 5,7 Minuten pro Präparat auf 2,5 Minuten reduziert werden (Aponte-Cipriani et al., 1995; Bur et al., 1995). In einer anderen Untersuchung wurde der Zeitaufwand für das Screening bei Einsatz der ThinPrep<sup>®</sup>-Methode um die Hälfte auf durchschnittlich 3-4 Minuten reduziert (Grace et al., 2002). Als Grund hierfür wurde die bessere Präparatequalität genannt. Außerdem ist bei den ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten die zu begutachtende Fläche auf dem Objektträger kleiner.

Andererseits wird die Erfahrung des Untersuchers zur Erzielung optimaler Ergebnisse häufig unterschätzt (Malle et al., 2003). Der Lernprozess dauert länger als erwartet, und eine Qualitätskontrolle ist bei unerfahrenen Untersuchern unerlässlich. Die Auswertung von Dünnschichtpräparaten wurde als anstrengender und ermüdender empfunden, jedoch konnten schwierige Diagnosen oftmals eindeutiger gestellt werden (McGoogan et al., 1996).

Oftmals behaupteten Autoren, die Falschnegativrate sei durch die Dünnschichtzytologie gesenkt worden (Hutchinson et al., 1994; Goodman et al., 1996; Martin-Hirsch und Lilford, 1999). Allerdings kam eine Metaanalyse des australischen Medical Services Advisory Committee (MSAC) von Studien, die eine Verbesserung durch die ThinPrep<sup>®</sup>-Technik ergeben hatten, zu dem Ergebnis, dass zu viele unterschiedliche Validitätskriterien verwandt wurden, um ein statistisch eindeutiges Ergebnis zu erlangen (MSAC, 2002). Nur in ausgewählten Fällen wurde eine Histologie als

Vergleich durchgeführt, so dass bei fehlendem Goldstandard keine Aussage zu Sensitivität und Spezifität der Methode möglich war (Obwegeser et al., 2001; Park et al., 2001).

Außerdem wurden auf Dünnschichtpräparaten von Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen oder in der Postmenopause einer Hormonersatztherapie unterzogen wurden, häufiger LSIL-ähnliche Zellbilder vorgetäuscht, die zu falsch positiven Befunden führen können (Menezes et al., 2001; Morrison et al., 2003). Weiter oben in der Diskussion wurde bereits ausführlich auf die kontroverse Diskussion eingegangen, ob Dünnschichtpräparate häufiger die unklare Befundkategorie ASCUS ergeben. Während Monsonogo et al. mit dem ThinPrep<sup>®</sup> vermehrt ASCUS-Befunde erhielten (Monsonogo et al., 2001), fanden Diaz-Rosario et al. und Carpenter et al. niedrigere ASCUS-Raten (Carpenter et al., 1999; Diaz-Rosario und Kabawat, 1999).

Ein weiterer Aspekt ist die Reproduzierbarkeit der Befunde. So wurde berichtet, dass sich aus einer ThinPrep<sup>®</sup>-Probe mehrere Abstriche herstellen ließen, die alle ein mit dem ersten Abstrich vergleichbares Zellbild ergaben. Außerdem kann aus dem fixierten Probenmaterial im Falle eines Pap-IIID- oder Pap-III-Befundes bei Bedarf eine HPV-Testung oder eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt werden, ohne dass die Patientin nochmals einbestellt werden muss (Wilbur et al., 1997); auf diese Weise lassen sich Kosten einsparen. Bei kühler Lagerung ließen sich Proben noch bis zu 9 Jahre nach Entnahme für einen HPV-Nachweis verwenden. Die Präparate waren allerdings nach 8 Jahren in 32 Prozent der Fälle nur noch bedingt auswertbar und in 8 Prozent unzureichend. Bei extrem langer Asservierung kann folglich die Qualität leiden (Castle et al., 2003).

#### **4.7.2 Kosteneffektivität**

Ein Nachteil der Dünnschichtzytologie ist der Preis, der um das 40-fache über dem von konventionellen Präparaten liegt. Ein konventioneller Abstrich kostet in den Vereinigten Staaten durchschnittlich 0,53 US-Dollar, das ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat hingegen 19,53 US-Dollar (Brown und Garber, 1999). Mehrere Arbeitsgruppen führten unter

Berücksichtigung von Qualitäts- und finanziellen Aspekten eine Kostenanalyse durch. So ergab eine amerikanische Studie, dass die Dünnschichtzytologie bei einem dreijährigen Screeningintervall kosteneffektiv wäre (Maxwell et al., 2002). Damit wäre unter Zugrundelegung der Vorsorgestandards in Deutschland die Dünnschichtzytologie weniger kosteneffektiv als die konventionelle Zytologie. Bei einem zweijährigen Screeningintervall, so ergaben die amerikanischen Berechnungen, wäre die Dünnschichtzytologie nur dann kosteneffektiver, wenn sich mit diesem Verfahren die Rate unzureichend beurteilbarer Präparate von 3,5 Prozent auf 0,7 Prozent reduzieren ließe (Brown und Garber, 1999). Geht man davon aus, dass die Qualität von ThinPrep<sup>®</sup>-Präparaten wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt bei Verwendung einer sauberen und effizienten Entnahmetechnik nahezu identisch ist mit der von konventionellen Abstrichpräparaten (s. Abschnitt 3.2.1), dann ist das ThinPrep<sup>®</sup>-Verfahren als nicht kosteneffektiv zu bewerten.

## **4.8 Übersicht der Studien zur Dünnschichtzytologie**

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte beschäftigten sich unzählige Studien aus den verschiedensten Blickwinkeln mit der Dünnschichtzytologie. Nachdem die wichtigsten Studienergebnisse in den vorausgegangenen Abschnitten dieser Diskussion ausführlich besprochen wurden, soll nun ein Gesamtüberblick über die Studienlandschaft gegeben werden, der allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

**Tabelle 10.** Studien „pro ThinPrep®“

Studie	Jahr	Studiendesign	Patienten- zahl	Histo- logische Kontrolle	Besonderheit
Lee et al.	1997	Split-sample	7.360	nein	
Grace et al.	2002	Split-sample	1.000	nein	
Sherman et al.	1998	Split-sample	1.780	nein	Hochrisikopopulation
Corkill et al.	1998	Split-sample	1.583	nein	
Corkill et al.	1998	Direct-to-vial	299 KA 499 TP	nein	Endozervikale Komponente
Awen et al.	1993	Split-sample	1.000	nein	
Hutchinson et al.	1992	Split-sample	2.655	nein	
Bur et al.	1995	Split-sample und Direct-to-vial	128	nein	Kostenanalyse
Wilbur et al.	1994	Split-sample	3.218	nein	
Vassilakos et al.	1996	Split-sample	560	nein	Monolayer CytoRich®
Wilbur et al.	1997	Split-sample	286	nein	Monolayer CytoRich®
Sheets et al.	1995	Split-sample	782	teilweise	445 histologische Kontrollen
Hutchinson et al.	1991	Split-sample	449	nein	
Monsonago et al.	2001	Split-sample	5.428	nein	
Papillo et al.	1998	Direct-to-vial	16.314	ja	704 histologische Kontrollen
Guidos et al.	1998	Direct-to-vial	15.006	teilweise	
Carpenter et al.	1998	Direct-to-vial	7.727	teilweise	156 histologische Kontrollen
Malle et al.	2003	Split-sample	2.000	nein	
Roberts et al.	1997	Split-sample	35.560	teilweise	
Weintraub et al.	2000	Direct-to-vial	130.381 KA + 39.864 TP	teilweise	
Diaz-Rosario et al.	1999	Direct to vial	56.339 TP 74.756 KA	teilweise	
Bolick et al.	1998	Direct-to-vial	39.408 KA 10.694 TP	ja	
Park et al.	2001	Split-sample	483	ja	158 histologische Kontrollen
Bergeron et al.	2001	Direct-to-vial	1.000	ja	350 histologische Kontrollen
Hutchinson et al.	2000	Split-sample	8.000	ja	
Negri et al.	2003	Direct-to-vial	195	ja	Vergleich ASCUS-Rate zwischen KA und TP

**Tabelle 10.** Studien „pro ThinPrep®“ (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Studiendesign	Patientenzahl	Histologische Kontrolle	Besonderheit
Ferenczy et al.	1996	Split-sample		ja	
Islam et al.	2003	Direct-to-vial	57.296	ja	Unzureichende TP wurden aus der Probe erneut hergestellt
Cheung et al.	2003	Direct-to-vial	194.281 KA 190.667 TP	ja	Verbesserung der Präparatequalität durch TP
Schledermann et al.	2004	Direct-to-vial	34.832 KA 29.995 TP	ja	
Dawson et al.	2004	Direct-to-vial	10.742	nein	ThinPrep® Imaging System
Limaye et al.	2003	Direct-to-vial	1.985.350 KA 166.619 TP	ja	
Hongwei et al.	2000	Direct-to-vial	112	ja	TP sensitiver und spezifischer zum Nachweis glandulärer Veränderungen

KA = konventionelle Abstrichpräparate/Methodik; TP = ThinPrep®-Präparate/Methodik.

**Tabelle 11.** Studien „kontra ThinPrep®“

Studie	Jahr	Studiendesign	Patientenzahl	Histologische Kontrolle	Besonderheit
Chacho et al.	2002	Direct-to-vial	65.421	ja	TP nicht effektiver, um Dysplasien nachzuweisen
Anton et al.	2001	Direct-to-vial	704 KA 161 TP		Vergleich ASCUS in TP und KA
Obwegeser et al.	2001	Direct-to-vial	1.999	ja	
Morrison et al.	2003	Direct-to-vial	84		Durch orale Kontrazeptiva können im TP leichte Dysplasien vorgetäuscht werden
Coste et al.	2003	Split-sample	2.585	ja	

KA = konventionelle Abstrichpräparate/Methodik; TP = ThinPrep®-Präparate/Methodik.

## 4.9 Zusammenfassung und Ausblick

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist zu konstatieren, dass die Dünnschichtzytologie zu keiner nennenswerten Verbesserung des Zervixscreenings führt. Die Präparatequalität besserte sich im Vergleich zur konventionellen Methodik nicht, wenngleich die geringere Häufigkeit unklarer Befunde (Pap III) mit dem ThinPrep<sup>®</sup> als indirekter Hinweis für eine bessere Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Normalbefunden und Dysplasien mit diesem Verfahren angesehen werden kann. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass das Studiendesign die „Split-sample“-Methode vorschrieb, die nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen das Fehlen von endozervikalen Zellen im ThinPrep<sup>®</sup>-Abstrichpräparat begünstigt und damit für eine schlechtere Präparatequalität verantwortlich sein kann (Corkill et al., 1997; Selvaggi et al., 2000; Sulik et al., 2001). Nach amerikanischen Berechnungen wäre der ThinPrep<sup>®</sup> Pap-Test im klinischen Gebrauch kosteneffektiv, wenn er in dreijährigen Screeningintervallen eingesetzt würde (Maxwell et al., 2002) oder die Rate mangelhafter Präparate auf 0,7 Prozent reduziert werden könnte (Brown et al., 1999). Genau dieser Aspekt müsste im Rahmen einer klinischen Studie mit Anwendung eines „Direct-to-vial“-Protokolls näher untersucht werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Fehlen der endozervikalen Komponente zu vermeiden (Carpenter et al., 1999). Auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen wesentlichen diagnostischen Vorteil für die Dünnschichtzytologie erkennen ließen, bleiben positive Aspekte dieses Verfahrens für die Zukunft klinisch relevant. So liegt zum Beispiel ein großer Vorteil der Dünnschichtzytologie in der vielseitig verwendbaren Probe nach deren Fixierung in der PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung. So liefert das Material einer Abstrichprobe nicht nur das eigentliche Pap-Abstrichpräparat, es kann auch für eine HPV-Typisierung oder eine Immunzytochemie verwendet werden. Auf diese Weise lässt sich die erneute Einbestellung von Patientinnen vermeiden, denn bei auffälligem Pap-Abstrich können sofort die weiterführenden Tests veranlasst werden (Wilbur et al., 1997). Dies wiederum spart Kosten. Eine weitere Überlegung sollte in Deutschland das Screeningintervall sein. Das in Deutschland übliche einjährige Screeningintervall ist im internationalen Vergleich sehr kurz (Van Ballegooijen et al., 2000). Die meisten europäischen Länder führen das Zervixscreening nur alle drei Jahre durch (Italien, Belgien, Schweden etc.),

in Großbritannien oft sogar nur alle 5 Jahre, in Frankreich mindestens alle 3½ Jahre. Geht man davon aus, dass die Entwicklung eines Zervixkarzinoms aus einer leichten Dysplasie im Durchschnitt 13,1 Jahren benötigt, könnte man zu der Schlussfolgerung gelangen, dass in Deutschland zu häufig untersucht wird (Van Ballegooijen et al., 1997). Allerdings sollte man nicht vergessen, dass die Sensitivität des ThinPrep®-Abstriches in der Literatur zwischen 92,9 Prozent und 78,9 Prozent schwankt, so dass häufiger untersucht werden muss, um falsch negative Ergebnisse korrigieren zu können (Hutchinson et al., 1994). Gleichzeitig geht ein Zervixkarzinom fast ausnahmslos mit einer Hochrisiko-HPV-Infektion einher (Cuzick et al., 1999), während nur in 5-7 Prozent aller unauffälligen Pap-Abstriche Hochrisikostämme von HPV entdeckt wurden (Meijer et al., 1997). Entsprechend gibt es in der Literatur Überlegungen, jeden Pap-Abstrich obligat mit einer HPV-Typisierung zu verbinden, dafür aber das Screeningintervall auf 8-10 Jahre auszudehnen (Meijer et al., 2000). Lediglich Patientinnen mit einem positiven Hochrisiko-HPV-Abstrich würde man unabhängig von der Pap-Diagnose engmaschig überwachen. Denn angesichts einer HPV-Prävalenz von 99,7 Prozent beim Zervixkarzinom erhöht die obligate HPV-Typisierung die Sensitivität des Tests natürlich deutlich (Cuzick et al., 1999).

Insgesamt sollte man allerdings trotz der vielen Möglichkeiten zur Optimierung der Sensitivität und der Intervalle des Zervixscreenings nicht außer Acht lassen, dass bei der in Deutschland üblichen jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung nicht nur die Zervix begutachtet wird, sondern dass jede Patientin entsprechend ihrer individuellen Risikokonstellation auch auf andere mögliche Erkrankungen am äußeren und inneren Genitale und an der Brust untersucht wird. Unbedingt gilt es zu vermeiden, dass durch eine Streckung der Screeningintervalle die Bereitschaft der Patientinnen zur regelmäßigen Konsultation eines Gynäkologen verringert wird.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agoff SN, Dean T, Nixon BK, Ingalls-Severn K, Rinker L, Grieco VS (2002). The efficacy of reprocessing unsatisfactory cervicovaginal ThinPrep specimens with and without glacial acetic acid: effect on Hybrid Capture II human papillomavirus testing and clinical follow-up. *American Journal of Clinical Pathology* 118(5): 727-732.
2. American Society of Cytopathology (2000). Statement on new technologies in cervical cancer screening. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* June.
3. Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, Younes P, Chakraborty S, Mody DR (2001). Should the cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance be qualified? An assessment including comparison between conventional and liquid-based technologies. *Cancer* 93(2): 93-99.
4. Aponte-Cipriani SL, Teplitz C, Rorat E, Savino A, Jacobs AJ (1995). Cervical smears prepared by an automated device versus conventional method: a comparative analysis. *Acta Cytologica* 39(4): 623-630.
5. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (2002). *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe.* Saarbrücken.
6. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F (1999). ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytologica* 43: 81-85.
7. Baandrup U, Bishop JW, Bonfiglio TA, Branca M, Hutchinson ML, Lavery CR, Ahmad J, Illescas LT, Obwegeser JH, Patnick J, Pogacnik A, Rosenthal DL, Suprun HZ, Verhest A, Richard RM (2000). Sampling, sampling errors and specimen preparation. *Acta Cytologica* 44(6): 944-948.
8. Baer A, Kiviat NB, Kulasingam S, Mao C, Kuypers J, Koutsky LA (2002). Liquefied-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry? *Obstetrics and Gynecology* 99(6): 1053-1059.

9. Bahr G, Oehme M, et al. (1978). An automated device for the production of cell preparations suitable for automatic assessment. *Acta Cytologica* 22(243-249).
10. Baker JJ (2002). Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: a comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagnostic Cytopathology* 27(3): 185-188.
11. Bauer, HM, Hildesheim A, Schiffman MH (1993). Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sexuell Transmitted disease* 20: 274-278.
12. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, Barrasso R (2001). Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytologica* 45(4): 519-524.
13. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B (2001). Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185(2): 308-317.
14. Bolick DR, Hellmann DJ (1998). Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytologica* 42(1): 209-213.
15. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ (1989). Analysis of five sampling methods for the preparation of a cervical smear. *Acta Cytologica* 33(6): 843-848.
16. Bos AB, van Ballegoojen M, Elske van den Akker-van Marle M, Hansellar AG, van Oortmarssen GJ, Habbema JD (2001). Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *American Journal of Clinical Pathology* 117(1): 166-167.
17. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group. *J Natl Cancer Inst* 87(11): 996-802.
18. Braly P (1996). Preventing cervical cancer. *National Medicine* 2 (749-751).

19. Brown AD, Garber AM (1999). Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *Journal of the American Medical Association* 281: 347-353.
20. Bur M., Knowles K, Corral O, Donovan J (1995). Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears. *Acta Cytologica* 39(4): 631-642.
21. Burk R, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Dehovitz JA (1996). Declining Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sexually Transmitted Disease* 23(4): 333-341.
22. Carpenter AB, Davey DD (1999). ThinPrep Pap test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer* 87: 105-112.
23. Castle PE, Solomon D, Hildesheim A, Herrero R, Concepcion B, Sherman ME, Rodriguez A, Alfaro M, Hutchinson ML, Dunn TS, Kuypers J, Schiffman M (2003). Stability of archived liquid-based cervical cytologic specimen. *Cancer* 99(2): 89-96.
24. Chacho MS, Mattie ME, Schwartz PE (2003). Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: a comparison. *Cancer* 99(3): 135-140.
25. Channen W (1990). The CIN saga - the biological and clinical significance of cervical intraepithelial neoplasia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 30: 18-23.
26. Cheung ANY, Szeto EF, Leung BSY, Khoo US, Ng AWY, (2003). Liquid-based cytology and conventional cervical smears. *Cancer* 99(6): 331-335.
27. Christopherson WM, Lundin FE Jr., Mendez WM, Parker JE (1976). Cervical cancer control: a study of morbidity and mortality trends over a twenty-one-year period. *Cancer* 38(3): 1357-1366.
28. Cibley LJ, Cibley LJ (1991). Cytolytic vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 155(4): 1245-1249.

29. Corkill M, Knapp D et.al. (1997). Specimen adequacy of Thinprep sample preparations in a direct-to-vial study. *Acta Cytologica* 41: 39-44.
30. Coste J et al. (2003). Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *British Medical Journal* 326: 1-5.
31. Creasman W (1995). New gynecologic cancer staging. *Gynecologic Oncology* 58: 157-158.
32. Cuzick J, Sasieni P et al. (1999). A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technology Assessment* 3(14): 124-130.
33. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS (1994). Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagnostic Cytopathology* 11: 390-396.
34. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE (1999). Performance of a fluid-based, thin-layer papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathologic Laboratory Medicine* 123(9): 917-921.
35. Dietel M, Löning T, Böcker W (1997). Zervixkarzinom. *Pathologie. W. Böcker. Münster, Urban & Schwarzenberg.* 1: 822-824.
36. Gardner N (2001). Better Pap tests using liquid-based technology. *North Carolina Medical Journal* 62: 304-307.
37. Gay JD, D. L., Goellner JR (1985). False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytologica* 29(6): 1043-1046.
38. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR (1985). False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytologica* 29(6): 1043-1046.
39. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. (2001). Sonderbericht: Das gemeinsame Krebsregister 1995-1999. Berlin, Medialis Druck.

40. Goodman A, Hutchinson ML (1996). Cell surplus on sampling devices after routine cervical cytologic smears. *Journal of Reproductive Medicine* 41(4): 239-240.
41. Grace A, McBreaty P, Troost S, Thornhill M, Kay E, Leader M, (2002). Comparative study: conventional cervical and ThinPrep Pap tests in a routine clinical setting. *Cytopathology* 13: 200-205.
42. Guidos BJ und Selvaggi SM (1999). Use of the Thin Prep Pap Test in clinical practice. *Diagn Cytopathol* 20(2): 70-73.
43. Guidos BJ, Selvaggi SM (2000). Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep test. *Diagnostic Cytopathology* 23(4): 260-265.
44. zur Hausen H (1991). Viruses in human cancers. *Science* 254 (1167-1173).
45. Hellberg D, Nilsson S, Gad A, Hongxiu J, Fuju C, Syrjanen S et al (1993). Behavior of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with various human papillomavirus (HPV) types. *Arch Gynecol Obstet* 252(3): 119-128.
46. Hellmann DJ, Bolick D (1998). Improving the adequacy of the ThinPrep Papanicolaou test. *Acta Cytologica* 42: 1241.
47. Hildesheim A., Gravitt P, Schiffman MH (1993). Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sexually Transmitted Disease* 20: 279-285.
48. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *National England Journal of Medicine* 338(7): 423-428.
49. Ho GY, Bierman R., Klein S (1995). Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 1365-1371.
50. Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES (1991). The efficacy of an automated preparation device for cervical cytology. *American Journal of Clinical Pathology* 96: 300-305.

51. Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES (1992). A new look at cervical cytology. ThinPrep multicenter trial results. *Acta Cytologica* 36(4): 499-504.
52. Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglas KL, Mui KK, Patten FW, Zahniser DJ (1994). Homogeneous Sampling Accounts for the Increased Diagnostic Accuracy Using the ThinPrep Processor. *American Journal of Clinical Pathology* 101(2): 215-219.
53. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Shermann ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, Hildesheim A, Lorincz AT, Greenberg MD, Morales J, Schiffmann M (1999). Utility of liquid-based cytology for cervical cancer screening: results of a population-based study conducted in a region of costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 87(2): 48-55.
54. IARC (1995). Monograph on Evaluation of Carcinogenic Risks of Humans: Human Papillomaviruses. Lyon: 64.
55. Islam S, West AM, Saboorian MH, Ashfaq R (2004). Reprocessing Unsatisfactory ThinPrep Papanicolaou Test Specimens Increases Sample Adequacy and Detection of Significant Cervicovaginal Lesions. *Cancer* 102(2): 67-73.
56. Kahl H, Hölling H, Kamtsiuris P (1999). Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. *Gesundheitswesen* 61: 163-168.
57. Koss LG, Durfee G (1956). Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann NY Acad Sci* 63(1245): 1261.
58. Larsen NS (1994). Invasive cancer rising in young white females. *Journal of the national Cancer Institute* 86(1): 6-7.
59. Laverty D, Farnsworth A, Thurloe JK, Bowditch RC (1989). The importance of the cell sample in cervical cytology. A controlled trial of a new sampling device. *Medical Journal of Australia* 150(432-436).

60. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL (1997). Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstetrics & Gynecology* 90: 278-284.
61. Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R, (2003). Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathologic Laboratorial Medicine* 127: 200-204.
62. Linder J, Zahniser D (1997). The ThinPrep Pap Test, A review of clinical studies. *Acta Cytologica* 41(1): 30-38.
63. Linder J, Zahniser D (1998). ThinPrep Papanicolaou testing to reduce false-negative cervical cytology. *Arch Pathologic Laboratorial Medicine* 122(2): 139-144.
64. Malle D, Pateinakis P, Chakka E, Destouni C (2003). Experience with thin-layer, liquid-based cervical cytologic screening method. *Acta Cytologica* 47(2): 129-134.
65. Martin-Hirsch P, Lilford R, et al. (1999). Efficacy of cervical smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 354: 1763-1770.
66. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER (2002). Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstetrics and Gynecology* 100(4): 740-748.
67. McGoogan E, Path FRC, Reith, A. (1996). Would Monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? *Acta Cytologica* 40(1): 107-119.
68. Meijer CJLM, Rozendaal L, Van der Linden JC, et al. (1997). Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Oxford, Blackwell Science.
69. Meijer CJLM, Walboomers JMM (2000). Cervical cytology after 2000: where to go? *Journal of Clinical Pathology* 53: 41-43.

70. Menezes GA, Wakeley PE, Stripe DM, Nouvo GJ, (2001). Increased incidence of atypical Papanicolaou tests from ThinPreps of postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Cancer* 93: 357-363.
71. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, et al. (2001). Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *British Journal of Cancer* 84: 360-366.
72. Morrison C, Prokorym P, Piquero C, Walkely PE, Nouvo G (2003). Oral contraceptive Pills are associated with artifacts in ThinPrep Pap smears that mimic low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 99(2): 75-82.
73. MSAC Reference (2002). Liquid based cytology for cervical screening. Australia: 1-97.
74. Naylor B (2000). The century for cytopathology. *Acta Cytologica* 44(5): 709-725.
75. Negri G, Menia E, Egarter-Vigl E, Vittadello F, Mian C, (2003). ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears. *Cancer* 99(6): 342-345.
76. Nobbenhuis M, Walboomers J, et. al. (1999). Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-25.
77. Obwegeser JH, Brack S (2001). Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytologica* 45(5): 709-714.
78. Obwegeser JH, Brack S (2001). Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytologica* 45(5): 709-714.
79. Papillo JL, Lapen D (1994). ThinPrep vs. cytocentrifuge. *Acta Cytologica* 38: 33-36.

80. Papillo JL, St John TL, Mahoney PD, Sanville RS (1998). Reprocessing of unsatisfactory ThinPrep samples: procedures to improve specimen adequacy and increase detection of cervical abnormalities. *Acta Cytologica* 42: 1246.
81. Papillo JL, Zarka MA, St. John TL (1998). Evaluation of the ThinPrep Pap Test in Clinical Practice. *Acta Cytologica* 42(1): 203-208.
82. Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP (2001). Comparing the accuracy of ThinPrap Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of woman with cervical abnormalities. *Acta Cytologica* 45(4): 525-531.
83. Richard R (1973). Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathological Annual* 8(301-328).
84. Robert Koch Institut (2003). Trends zu Inzidenz und Mortalität bei Gebärmutterhalskrebs in Deutschland.
85. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Lavery CR (1997). Evaluation of The ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Medical Journal of Australia* 167(9): 466-469.
86. Rosenthal DL, Manjikian V (1987). Techniques in the preparation of a monolayer of gynecologic cells for automated cytology. An overview. *Anal Quantal Cytologic Histology* 9(1): 55-59.
87. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissman L (2001). Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 7: 814-826.
88. Schwartz S, Weiss NS (1986). Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *American Journal of Epidemiology* 124(1045): 1047.
89. Selvaggi SM, Guidos BJ (1996). Specimen adequacy and the ThinPrep Pap Test: the endocervical component. *Diagnostic Cytopathology* 23(1): 23-26.
90. Selvaggi SM, Guidos BJ (2000). Specimen adequacy and the ThinPrep Pap Test: the endocervical component. *Diagnostic Cytopathology* 23(1): 23-26.

91. Selvaggi SM, Guidos BJ (2002). Endocervical component: ist it a determinant of specimen adequacy? *Diagnostic Cytopathology* 26(1): 53-55.
92. Sheets EE, Constantine NM, Dinisco S, Dean B, Cibas ES (1995). Colposkopically directed biopsies provide a basis for comparing the accuracy of ThinPrep and Papanicolaou smears. *Journal of gynecologic Techniques* 1(1): 27-33.
93. Shield PW, Nolan GR, Phillips GF, Cummings MC (1999). Improving cervical cytology screening in a remote, high risk population. *Medical Journal of Australia* 170(6): 255-258.
94. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins R, Davey DD, Knight BK, Luff RD, Meisels A, Navin J, Rosenthal DL, Sauer T, Stoler M, Suprun HZ, Yamauchi K (1998). ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Cytology Task force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21th Century: An International Expert conference and Tutorial. Acta Cytologica* 42(1): 16-24.
95. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B (1991). The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytologica* 35(1): 8-14.
96. Studemann KD, Ioffe OB, Puzsekiewicz J, Sauvegeot J, Henry MR (2003). Effect of cellularity on the sensitivity of detecting squamous lesions in liquid-based cervical cytology. *Acta Cytologica* 47(4): 605-610.
97. Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD (2001). Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? *The Journal of Family Practice* 50: 1040-1046.
98. Uyer DS, Eltabbakh GH, Mount SL (2003). Positive predictive value of liquid-based and conventional cervical Papanicolaou smears reported as malignant. *Gynecologic Oncology* 89(2): 227-232.
99. Van Ballegooijen M, Bos AB, Van Marle ME, et al. (1997). A first description of the screening practice in the Netherlands in 1994 based on data from Palga. Rotterdam, Erasmus University.

100. Van Ballegooijen M, Van der Acker -van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habbema F (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *European Journal of Cancer* 36: 2177-2188.
101. Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Heohener R, Puget E, (1996). Efficacy of Monolayer Preparations for Cervical Cytology. *Acta Cytologica* 40(3): 496-500.
102. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Snijders P-J, Peto J, Meijer CJ, Munoz N (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervix cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189(1): 1-3.
103. Weintraub J, Morabia A (2000). Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagnostic Cytopathology* 22: 52-59.
104. WHO (1973). The WHO programme of international cooperation in cancer research. *WHO Chronic* 27(7): 329-332.
105. Wilbur DC, Facik M, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkinson KM, (1997). Clinical Trials of CytoRich specimen-Preparation Device for Cervical Cytology. *Acta Cytologica* 41(1): 24-29.

## 6. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Ralph Lellé für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die Aufnahme und Integration in das Team vom zytologischen Labor bedanken. Bedanken möchte ich mich auch für die Vermittlung seiner exzellenten Fachkenntnisse sowie die stets freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Elisabeth Maier, die mir unermüdlich viele Freizeitstunden geopfert und mich immer wieder durch kompetente Anregungen motiviert und intensiv unterstützt hat. Durch sie wurde diese Arbeit überhaupt ermöglicht.

Weiterhin danke ich ganz herzlich Frau Konert und Frau Kuffel für ihre emotionale und fachliche Unterstützung. Sie standen mir im zytologischen Labor jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Alexandra Woltering, die mich immer wieder mit ihrer herzlichen und erfrischenden Art motiviert und manchmal auch aufgemuntert hat.

Ich danke auch allen Mitarbeitern der Frauenklinik sowie des pathologischen Instituts für die gute und freundliche Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich ganz herzlich bei Volker für die bereitwillige und geduldige Hilfeleistung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herzlich möchte ich mich bei meinem Mann Andy bedanken, der mir immer wieder tatkräftig zur Seite stand, auf so manche gemeinsame freie Stunde verzichtet und sich liebevoll um unseren Sohn Anton gekümmert hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir während des gesamten Studiums in jeglicher Beziehung zur Seite standen und mich immer wieder motivierten. Ihre ermutigende Unterstützung hatte maßgeblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

## 7. LEBENS LAUF

<b>26.03.1974</b>	Geboren in Emsdetten
<b>1980-1984</b>	Besuch der Grundschule in Emsdetten
<b>1984-1993</b>	Besuch des Arnold-Janssen-Gymnasiums in St. Arnold mit Abschluss Abitur. Notendurchschnitt 1,8
<b>1993-1995</b>	Studium Germanistik, Biologie und Sport an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
<b>April 1995</b>	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
<b>Juli 1996 – Sept. 1996</b>	Krankenpflegepraktikum im North Ridge Hospital in Accra, Ghana
<b>April 1997</b>	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
<b>Mai 1997 – April 1998</b>	Hilfswissenschaftliche Assistentenstelle am Institut für Anatomie
<b>Mai 1997 – Okt. 2000</b>	Pflegerische Tätigkeit in den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Intensivmedizin im Clemenshospital in Münster
<b>Aug. 1998</b>	1. Staatsexamen
<b>Okt. 1997 – Juni 2001</b>	Studentische Aushilfstätigkeit in der Privatklinik für Plastische Chirurgie Dr. Bezai in Münster
<b>Aug. 2000</b>	2. Staatsexamen
<b>Okt. 2000 – Feb. 2001</b>	1. Tertial (Gynäkologie und Geburtshilfe) des Praktischen Jahres (PJ) an der Universitätsklinik Zürich
<b>Feb. 2001 – Juni 2001</b>	2. Tertial PJ (Chirurgie) am Universitätsklinikum Münster
<b>Juni 2001 – Sept. 2001</b>	3. Tertial PJ (Innere Medizin) am Clemenshospital Münster
<b>Nov. 2001</b>	3. Staatsexamen, Gesamtnote: gut
<b>März 2002 – Sept. 2003</b>	ÄiP in der Frauenklinik der DRK-Kliniken Berlin Köpenick
<b>seit Sept. 2003</b>	Assistenzärztin in der Frauenklinik der DRK-Kliniken Berlin Köpenick
<b>Dez. 2004</b>	Geburt eines Sohnes
<b>Feb. 2005 – Jan. 2006</b>	Elternzeit

Berlin, im April 2006

## 8. ANHANG

### 8.1 Münchener Nomenklatur II

#### Klassifikation zytologischer Befunde

- I Normales Zellbild, dem Alter entsprechend, einschließlich leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse.
- II Deutlich entzündliche Veränderungen an Zellen des Platten- u. zervikalen Zylinderepithels. Zellen aus Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderungen, Para- u. Hyperkeratosezellen.  
Normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Ferner spezielle Zellbilder wie folliculäre Zervizitis. Zellveränderungen bei IUP. Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen. Zeichen einer Herpes- od. Zytomegalievirusinfektion.  
Empfehlung: Gegebenenfalls zytologische Kontrolle. Zeitabstand je nach klinischem Befund, evtl. nach vorheriger Entzündungsbehandlung oder Aufhellung durch Hormongaben.
- III Unklarer Befund: Schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- u. bösartig nicht zulassen. Auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschliessen ist, möglichst mit Hinweis, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind.  
Empfehlung: Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder sofortige histologische Abklärung.
- IIID Zellen einer Dysplasie leichten bis mässigen Grades (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden). Empfehlung: Kontrolle in 3 Monaten.
- IVA Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).  
Empfehlung: Histologische Klärung, ausnahmsweise zytologische Kontrollen.
- IVB Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ. Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen. Empfehlung: Histologische Klärung
- V Zellen eines malignen Tumors  
Zellen eines Plattenepithelkarzinoms (verhornend od. nicht verhornend).  
Zellen eines Adenokarzinoms, möglichst mit Hinweis, ob endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs.  
Zellen sonstiger maligner Geschwülste.  
Empfehlung: Histologische Klärung

## 8.2 Bethesda-Klassifikation

### Adequacy of the Specimen

Satisfactory for evaluation  
Satisfactory for evaluation but limited by  
Unsatisfactory for evaluation

### General Categorization

Within normal limits  
Benign cellular changes  
Epithelial cell abnormality

### Descriptive Diagnoses

#### Benign Cellular Changes

##### Infection

Trichomonas vaginalis  
Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp.  
Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp.  
Cellular changes associated with Herpes simplex virus  
Other

##### Reactive Changes

Reactive cellular changes associated with:  
Inflammation (includes typical repair)  
Atrophy with inflammation (“atrophic vaginitis”)  
Radiation  
Intrauterin contraceptive device (IUD)  
Other

#### Epithelial Cell Abnormalities

##### Squamous Cell

Atypical squamous cells of undetermined significance  
Low grade squamous intraepithelial lesion encompassing: HPV mild dysplasia/CIN I  
High grade squamous intraepithelial lesion encompassing: Moderate and severe dysplasia, CIS/ CIN II and CIN III  
Squamous cell carcinoma

**Glandular Cell**

Endometrial cells, cytologically benign, in a postmenopausal women  
Atypical glandular cells of undetermined significance: Qualify  
Endocervical adenocarcinoma  
Endometrial adenocarcinoma  
Extrauterine adenocarcinoma  
Adenocarcinoma, NOS

**Other Malignant Neoplasms: Specify**

**Hormonal Evaluation (Applies to vaginal smears only)**

Hormonal pattern compatible with age and history  
Hormonal pattern incompatible with age and history: Specify  
Hormonal evaluation not possible due to: Specify

## 8.3 Papanicolaou-Färbung

### 8.3.1 Benötigte Lösungen

- Hämatoxylin nach Harris
- Orange G
- Polychromlösung EA 31 oder EA 50 zum Färben v. Vaginal-, Zervikal- oder Uterusabstrichen
- Polychromlsg. EA 65 zum Färben von Sputum-, Bronchial-, Magen- oder Darmproben
- 0,5%ige HCl Lsg.
- Lithiumcarbonatlösung (3 Tropfen gesättigte  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ -Lsg. auf 100 ml a.d.)
- Fixierlösung (50 ml 95%ig Ethanol [EtOH] und 50 ml 95% Diethylether mischen)

### 8.3.2 Durchführung

- Ausstriche sofort nach Entnahme 5-10 min in Fixierlösung geben
- absteigende EtOH-Reihe (80%ig, 70%ig, 50%ig) je kurz schwenken
- 6 min Eisenhämatoxylin nach Harris in a.d. spülen
- differenzieren in Salzsäure-Alkohol
- 1 min Lithiumcarbonatlösung
- 3 min fließendes Leitungswasser
- aufsteigende Alkoholreihe
  - 30 sec. 50% EtOH
  - 30 sec. 70% EtOH
  - 30 sec. 80% EtOH
  - 30 sec. 100% EtOH
- 3 min Orange G Lösung
- 4 x in 96% EtOH spülen
- 5 min Polychromlösung EA 31, 50 oder EA 65 je nach Probenmaterial, siehe oben
- 2 x in 96% EtOH spülen
- 4 min Ethanol-Xylol-Gemisch (1:1)
- in Xylol spülen
- mit Eukitt eindecken

### 8.3.3 Färbeergebnis

- Kerne blau bis blauviolett
- Azidophile Zellen: Plasma rosa bis orangerot
- Basophile Zellen: Plasma grün bis grünblau
- Leukozyten: blassrosa bis hellviolett
- Erythrozyten: rotorange bis rotbraun

## 8.4 TNM-Klassifikation

TMN-Kategorien	FIGO-Stadien	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Zervixkarzinom bleibt auf den Uterus begrenzt
T1a	Ia	Invasives Karzinom, ausschließlich mikroskopisch diagnostiziert
T1a1	Ia1	Tumor mit einer Stromainvasion von max. 3,0 mm und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausdehnung (Frühe Stromainvasion)
T1a2	Ia2	Tumor mit einer Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm und max. 7,0 mm in größter horizontaler Ausdehnung
T1b	Ib	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf Zervix begrenzt oder mikroskopische Läsion >T1a2/Ia2
T1b1	Ib1	Klinisch sichtbare Läsion 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b2	Ib2	Klinisch sichtbare Läsion von mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIa	Ohne Infiltration des Parametriums
T2b	IIb	Mit Infiltration des Parametriums
T3	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIa	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung bis zur Beckenwand
T3b	IIIb	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T4	IVa	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

## 8.5 Exemplarische ThinPrep®-Präparate

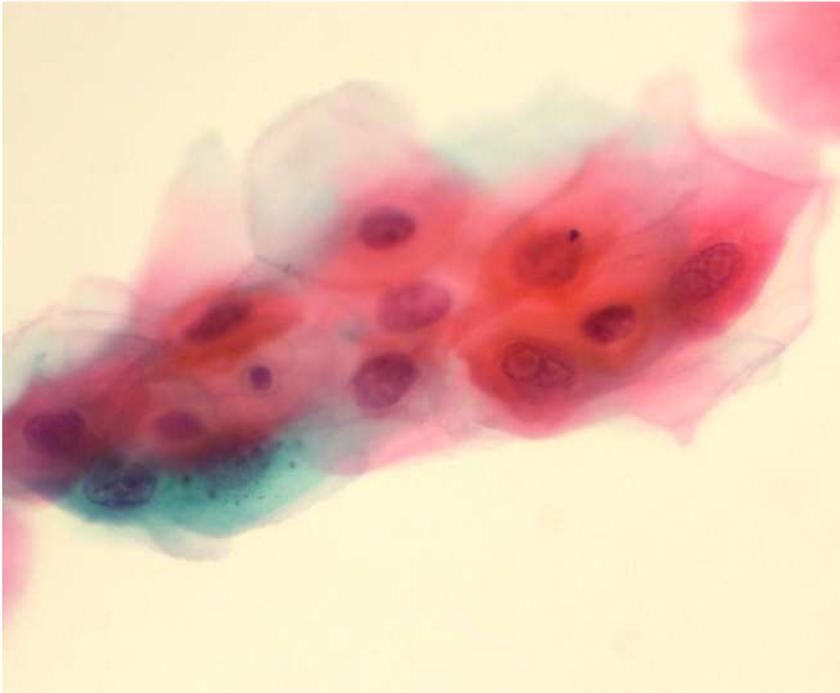


Abbildung 6. ThinPrep®-Präparat Pap IIID.

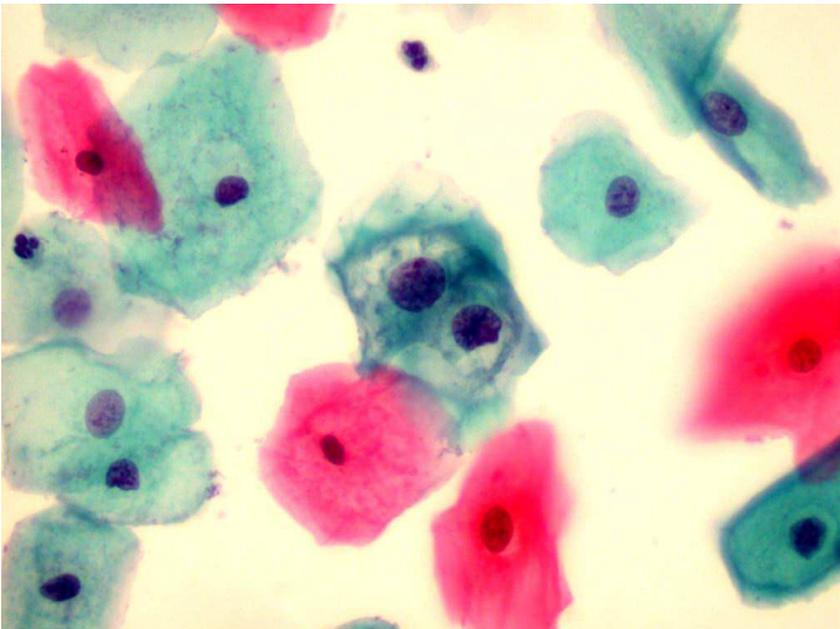
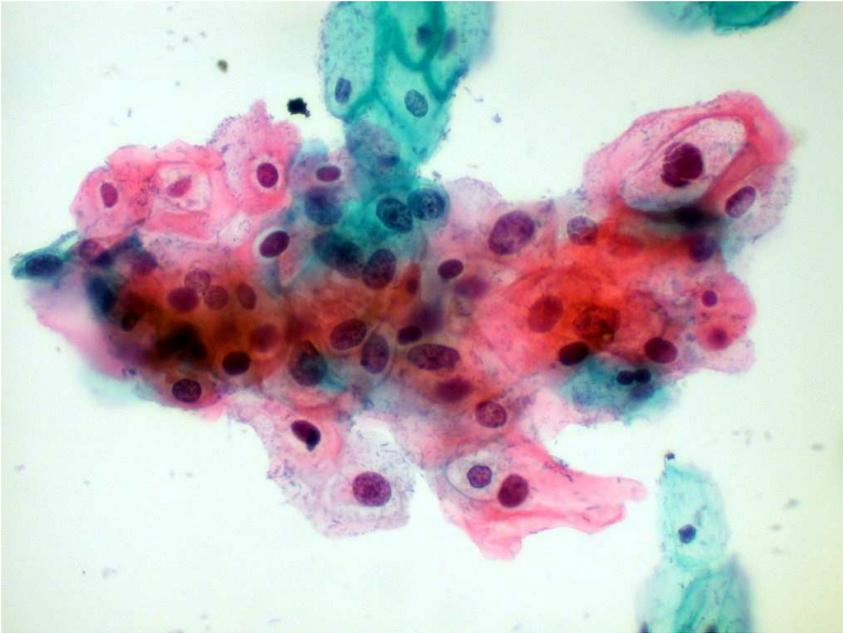
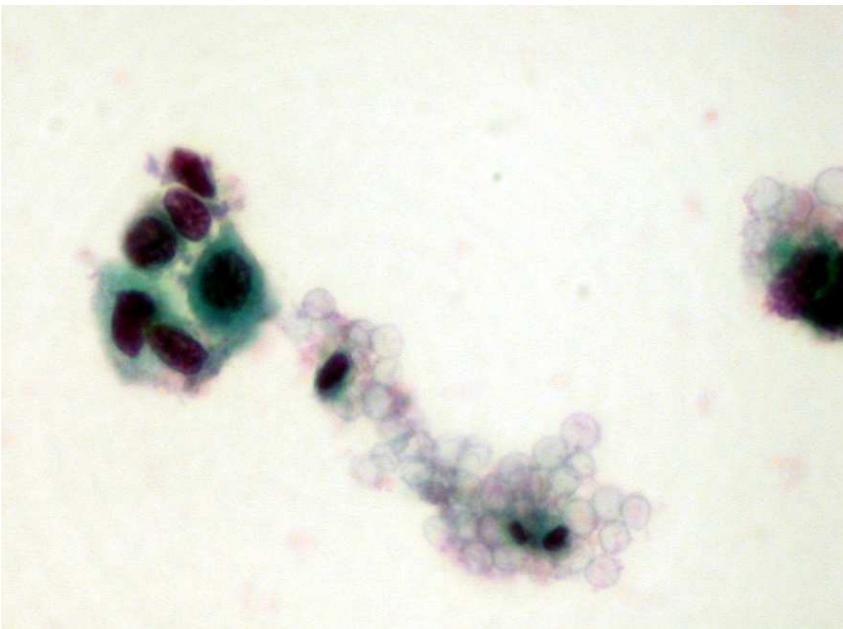


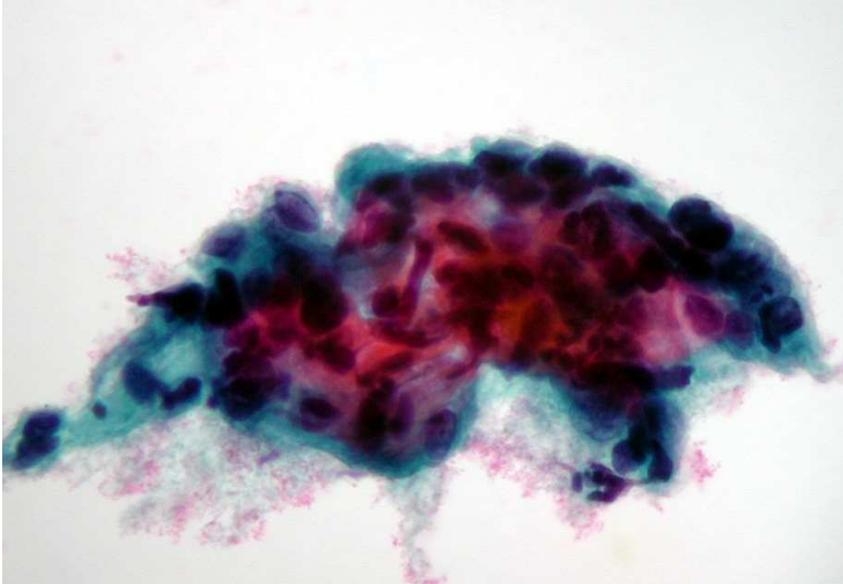
Abbildung 7. ThinPrep®-Präparat Pap IVA.



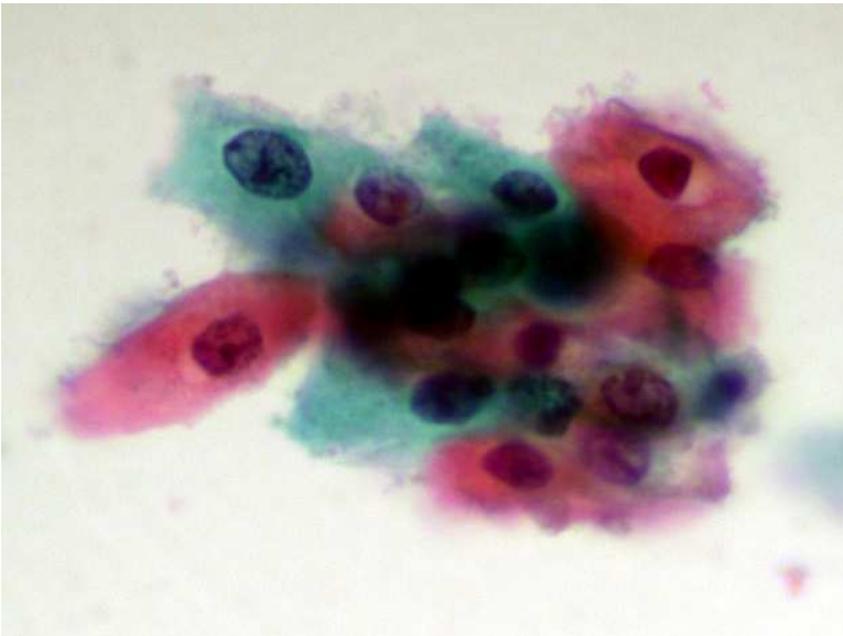
**Abbildung 8.** ThinPrep®-Präparat Pap IVA.



**Abbildung 9.** ThinPrep®-Präparat Pap V.



**Abbildung 10.** ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat Pap V.



**Abbildung 11.** ThinPrep<sup>®</sup>-Präparat Pap V.