

Cyto:Info

43. Jahrgang · Ausgabe 3 · Juli 2024

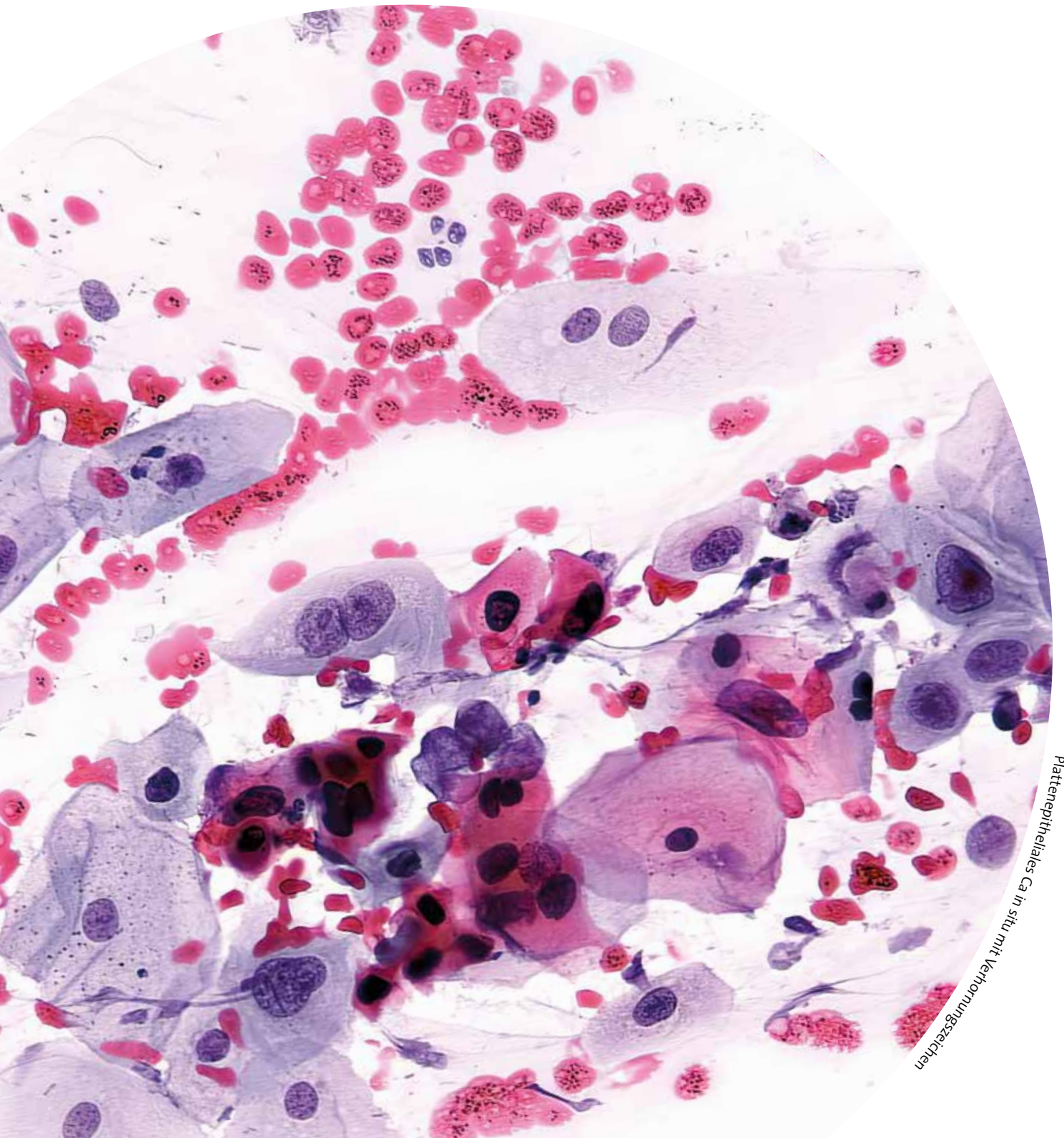


FACHMAGAZIN · VERBAND DEUTSCHER CYTOLOGISCH TÄTIGER ASSISTENTEN e.V.

: Zytologie und ihre Treffsicherheit

: Case Report

: Bronchoalveoläre Lavage (BAL) - Ein interessanter Fall



Plattenepitheiales Ca in situ mit Verhornungszeichen

Kontakt

VDCA Geschäftsstelle
Mittelfeldweg 20c
27607 Geestland
Tel.: +49 (0)4743 275646
info@vdca.de, www.vdca.de

Vorsitzende

Heidi Hahn CFIAC
h.hahn@vdca.de

Schatzmeisterin

Maria Binn
m.binn@vdca.de

Schriftführerin

Annekatriin Decker
a.decker@vdca.de

Redaktionsbüro

Am Tabakquartier 62
28197 Bremen
T +49 (0)421 4899899
redaktion@vdca.de

Hinweise für Autoren

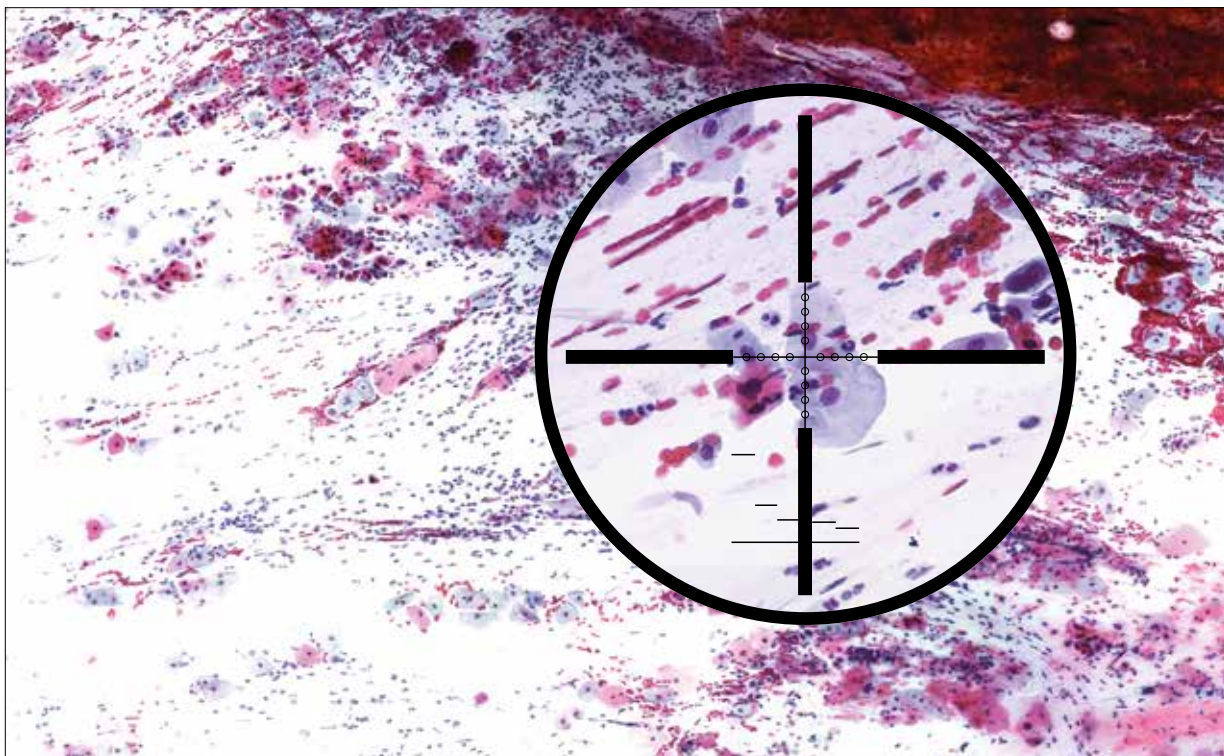
www.vdca.de, Rubrik Cyto-Info

Inhalt 4/2024

- 82 : VDCA Intern
- 83 : Zytologie und ihre Treffsicherheit
M. Valter
- 88 : Case Report
M. Steinberg
- 91 : Bronchoalveoläre Lavage (BAL) – Ein interessanter Fall
B. Soudah
- 94 : Zytoforum Falldarstellung
T. Aeppel, P. Dalquen, P. Fritz, A. Hinsch, A. Luebke, R. Raoufi,
A. Sedigi, G. Stauch
- 96 : Stolperfall
- 98 : Repetitorium : gynäkologische Zytologie
13. Papillomviren: Epidemiologie, Zytologie und Kanzerogenese
H. Flenker †, H. Griesser
- 101 : Repetitorium : außergynäkologische Zytologie
64. Grundlagen: Lunge, Teil 4 – Erregerdiagnostik
M. Engels
- 104 : Test the best
- 106 : Kontaktadressen der Regionalgruppen
- 107 : Christoph Hanrath Artwork
- 108 : Alles was Recht ist
- 110 : Fortbildungsveranstaltungen des VDCA
- 112 : Tagungskalender
- 113 : Jobbörse Stellengesuche / Stellenangebote
- 117 : Unser Service für Mitglieder / Impressum

Zytologie und ihre Treffsicherheit

M. Valter



Die Zytologie-Untersuchung vom Gebärmutterhals hat mit ihrer festen Implementation im Rahmen der Krebsvorsorge und -früherkennung in Deutschland in den 1970er Jahren eine großartige Erfolgsgeschichte geschrieben. Sie wird auch künftig eine zentrale Rolle spielen, während Künstliche Intelligenz das Zytologie-Personal hervorragend ergänzen kann.

Durch die mikroskopische Zellanalyse ist es nicht nur möglich, eine bereits augenscheinlich entstandene Krebserkrankung als solche zu verifizieren, um schnellstmöglich adäquate Therapien einzuleiten, sondern auch ein klinisch noch nicht sichtbares oder spürbares Vorhandensein von Krebszellen bei der vermeintlich gesunden Patientin so früh zu entdecken, dass man die Erkrankung noch mit nahezu 100-prozentiger Sicherheit heilen kann. Kompliziert wird die Vorsorge durch die Fähigkeit der Zytologie, Vorstufen von Krebs zu erkennen, so dass rechtzeitige therapeutische Maßnahmen sogar die Entstehung einer Krebserkrankung verhindern können. Somit werden alle

Bereiche der Vorsorge effizient bedient: tertiäre, sekundäre und primäre Prävention des Cervix-Carcinoms. Was der Zytologie basierend auf einem nicht invasiven Schleimhaut-Abstrich und einem geringen logistischen Aufwand einen einzigartig vorteilhaften Gesamtstatus verleiht.

Auch die HPV-Testung hat mit Recht ihren Stellenwert in der Prophylaxe gefunden, denn der Nachweis einer Infektion mit HPV-Hochrisiko-Typen ist hinsichtlich der Cervix-Carcinom Entdeckung – wenn auch zulasten der Spezifität – zunächst mit einer höheren Sensitivität verbunden, als dies die Daten aus der Zytologie-Praxis widerspiegeln. Hierbei ist der Verweis auf die Routine aus zweierlei Gründen besonders wichtig:

1. Einerseits muss zwar eine Untersuchung sich und ihre Tauglichkeit zweifelsfrei gerade auch im Alltag beweisen.
2. Andererseits wird man einer Methode nicht hinlänglich gerecht, wenn man ihr Potential als mächtiges Instrument aufgrund von Anwendungsmängeln abwerten würde.

Während die HPV-Testung sich aufgrund der erfolgten High-Tech Automatisierung in standardisiert arbeitenden und entsprechend zertifizierten Laboren Ressourcen-reicher Gesellschaftsstrukturen deutlich unabhängiger von Anwendungsmängeln präsentieren kann, zählt zu ihren unübersehbaren Schwächen neben dem maschinellen Aufwand

- a) die schwache Spezifität hinsichtlich der Entwicklung eines Cervix-Carcinoms sowie
- b) die diagnostische Lücke in der Sensitivität sowohl
 1. bei wahrhaft HPV-negativen Carcinomen als auch
 2. bei nur vermeintlich HPV-Test-negativen Carcinomen.

Beide Sorten spielen für die Patientinnen eine relevante Rolle, egal ob das Humane Papillomavirus bei der Patientin tatsächlich nicht vorliegt und beispielsweise eine p53-Mutation zur Carcinogenese geführt hat oder ob eine HPV-Infektion mit den kommerziell verfügbaren Tests „nur“ nicht detektiert werden konnte. Der letztere Fall eines fehlgeschlagenen Nachweises kann wiederum zwei Gründe haben:

- a) ein negativer HPV-Test gegenüber einem standardmäßig nicht untersuchten, aber offenbar relevanten HPV-Typ oder
- b) ein falsch-negativer HPV-Test gegenüber einem zwar untersuchten, aber leider nicht detektierten HPV-Typ.

Auf der anderen Seite bringt die Zytologie ihre eigenen Vorteile und Nachteile mit sich. Ihre Anwendung als Screening-Methode beim Cervix-Carcinom weist zweifelsfrei noch Potential für Optimierung auf.

Im Jahr 2000 war das Konzept des Zytologie-Screenings alle drei Jahre anstatt jährlich mit guten Ergebnissen von der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) vorgestellt worden. Die Einbußen aufseiten der Sensitivität waren verbunden mit einem Zuwachs in der Spezifität und damit weniger falsch-positiven Befunden sowie daraus resultierenden Übertherapien samt einer gewissen Rate assoziierter Interventionsschäden. Ein Befund Gruppe IVa-p bzw. CIN₃ innerhalb von drei Jahren nach einem Befund Gruppe I wurde in 100 bis 660 von 100.000 Fällen beobachtet (Sawaya GF et al. 2000).

Schließlich wurde im Jahr 2012 von eben dieser USPSTF offiziell ein zytologischer Abstrich alle drei Jahre für Frauen zwischen dem 21. und 65. Lebensjahr empfohlen. Frauen, welche ein Fünf-Jahres-Intervall bevorzugten, sollten dies in Kombination mit einem negativen HPV-Test angeboten bekommen (Moyer et al. 2012), was natürlich gerade im potentiellen Fall eines falsch-negativen HPV-Tests oder auch im Hinblick auf HPV-negative Malignome ein übermäßig großes untersuchungsfreies Intervall darstellen könnte.

In einer anschließenden Daten-Auswertung bestätigte sich die verminderte Sensitivität und erhöhte Spezifität bei reduzierten Interventionsschäden. Einem Zytologie-Screening alle drei Jahre wurden circa 30-76 Cervix-Carcinom-bedingte Todesfälle unter 100.000 Frauen zugeordnet. Unter Zuhilfenahme von HPV sank diese Zahl auf circa 23-29 Cervix-Carcinom-bedingte Todesfälle pro 100.000 Frauen (Kim et al. 2018).

Dieser Zuwachs in der Sensitivität durch eine HPV-Testung war wiederum begleitet von einer Abnahme der Spezifität. In der Betrachtung von durchzuführenden Kolposkopien hinsichtlich eines Wechsels von einem Zytologie-basierten hin zu einem HPV-basierten Screening zeigte sich für letzteres bei fünfjährigen Intervallen, dass man bezogen auf 1.000 Frauen im Alter von 30 Jahren circa 73 zusätzliche Kolposkopien durchführen muss, um ein Lebensjahr zu gewinnen; bei 27-Jährigen waren dies sogar circa 143 und bei 25-Jährigen circa 195 zusätzliche Kolposkopien für jedes zu gewinnende Lebensjahr.

Würde man ein HPV-basiertes Screening-Intervall reduzieren auf alle drei Jahre, würden sich pro Lebensjahr-Gewinn die erforderlichen Kolposkopien bezogen auf 1.000 Frauen um circa 2.188 bei 30-Jährigen, respektive um circa 3.822 bei 25-Jährigen erhöhen (Kim et al. 2018).

Während die frühere Detektion von Cervix-Carcinomen beim HPV-basierten Screening immerhin in einer Mehrzahl der Studien statistisch gestützt werden kann, so ist es jedoch noch keineswegs bewiesen, ob diese erhöhte Sensitivität auch mit verbesserten Überlebenszahlen verbunden ist. Wenn eine Methode nun deutlich kleinere Läsionen zahlreicher entdecken lässt, dies aber quo ad vitam keinen Überlebensvorteil mit sich bringt, weil entweder

derart kleine Läsionen spontan regredient sein oder auch bei etwas späterer Zytologie-basierter Diagnose mit vergleichbar hoher Erfolgsrate geheilt werden können, dann hätte eine frühere Diagnose aufgrund erhöhter Sensitivität keinerlei relevante Vorteile. Es blieben demzufolge alleine die Nachteile übrig: frühere und in diesem Szenario unnötige Besorgniserregung von betroffenen Frauen, mehr Interventionen und damit anteilig einhergehende Komplikationen sowie eine höhere personelle und finanzielle Belastung des Gesundheitssystems in Zeiten verknappter Ressourcen.

Während wir also im Rahmen der Cervix-Carcinom Früherkennung Frauen mit dem HPV-Test häufig falsch-positiv alarmieren, so gibt es beim Zytologie-Abstrich eine relevante Falsch-Negativ-Rate, welche jedoch viel kleiner sein könnte, wie nachfolgend erörtert.

Zuerst muss man eine jede Publikation, welche eine schlechtere Sensitivität der Zytologie gegenüber der HPV-Testung zeigt, grundsätzlich korrekt einordnen und bewerten. Wenn Koliopoulos et al. in einer Cochrane Metaanalyse von 2017 festhalten, dass die Sensitivität einer HPV-Testung eine CIN2/3-Läsion mit einer 1,2- bis 1,5-fach höheren Sensitivität entdeckt als eine Routine-Zytologie alle drei Jahre, dann bezieht sich das auf einen einzigen Screening-Zyklus. Die Sensitivität des Zytologie-Screenings wird aber natürlich durch wiederholte Untersuchungen entsprechend gesteigert. Anders nämlich als die diagnostische Lücke des HPV-Tests, welcher HPV-negative Cervix-Carcinome selbstredend systemisch niemals identifizieren kann, wird ein falsch-negatives Zytologie-Ergebnis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit im nächsten Untersuchungszyklus korrigiert. Denn dass ein Abstrich zum zweiten Mal exakt die selbe pathologische Zellgruppe verfehlt, oder dass bei der mikroskopischen Befundung exakt die selbe pathologische Zellgruppe übersehen wird, ist statistisch eben deshalb nicht wahrscheinlich, weil zufällige Fehler anders als systemische Fehler sich typischerweise gerade nicht wiederholen.

Nanda et al. und Mustafa et al. zeigten 2000 respektive 2016 neben einer hohen Spezifität der Zytologie von 86-100% eine enorm laborabhängige Sensitivität von 30-87%. Dies deutet in Zytologie-Praxen mit besonders niedriger Sensitivität auf Anwendungsfehler einer ansonsten potenten Untersuchungsmethode hin.

Wenn falsch-negativ befundete Zytologie-Präparate einem erneuten Pooling und Rescreening unterzogen werden, demonstrieren Publikationen eine Detektionsrate in der zweiten Runde von 51,9-61,1% (DeMay 1996; Kenter et al. 1996; Bulk et al. 2008; Komerska et al. 2021). Auch hierbei lassen sich also vorherige falsch-negative Befunde mit Anwendungsfehlern erklären.

In anderen Daten wurde erkannt, dass in 50-79% aller falsch-negativer Zytologie-Befunde lediglich weniger als 100 pathologische Zellen vorhanden waren (Sherman et al. 1992; Leung et al. 2008). Auch hier hätte die Zytologie-Befundung unter optimaler Anwendung diese Pathologie erkennen können und sollen.

Außerdem wiesen einige Veröffentlichungen darauf hin, dass eine relevante Quote falsch-negativer Zytologie-Befunde wegen unzulänglicher Untersuchungskriterien gar nicht hätten befundet werden dürfen. Wenn 38,9-81% der Nachbefundungen von falsch-negativen Gruppe I Ergebnissen bei Cervix-Carcinom-Patientinnen dann in der Kontrolle Gruppe 0 darstellen, dann war dies wiederum ein Anwendungsfehler (Ejersbo et al 2003; Sherman et al. 1992).

Was können wir also hieraus lernen und wie könnte eine optimale Vorsorge im Kampf gegen das Cervix-Carcinom aussehen?

An allererster Stelle steht die Impfung, denn diese kann effizient eine HPV-Infektion und damit die Entstehung eines Cervix-Carcinoms verhindern (nicht aber eine bereits stattgefundene Infektion heilen!).

Die HPV-Testung liefert einen wichtigen Beitrag, besonders zur Erhöhung der Sensitivität in der Diagnostik des Cervix-Carcinoms. Ob sich besonders frühe Diagnosen von Vorstufen positiv auf das Gesamtüberleben auswirken und inwieweit negative Aspekte durch Überdiagnostik und konsekutiver Übertherapie nachteilig für die körperliche und seelische Gesundheit betroffener Frauen auswirkt, muss unbedingt umfassend untersucht und ausgewertet werden.

Die Zytologie ist ein potentes Untersuchungsinstrument, **1.** dessen Potential an führender Stelle in der hohen Spezifität liegt,

2. dessen Sensitivität noch deutlich verbessert werden könnte, wenn erreicht wird, dass

a) ein Gruppe 0 als solcher befundet und nicht aus falschem Vermeidungsverhalten gegenüber einer Wiederholungsuntersuchung leichtfertig als unauffällig eingestuft wird,

b) beim mikroskopischen Screening keine Akkordarbeit angestrebt, sondern ein bewährter Durchschnitt von 10 Präparaten pro Stunde respektiert wird,

c) Künstliche Intelligenz (siehe unten „Nota bene“) das Screening ergänzt und Untersuchende gerade auch auf vereinzelte pathologische Zellen hinweist,

3. dessen geringe Invasivität überzeugt

4. und dessen zu wiederholende Untersuchungen nebenbei einen verlässlichen Kontakt zu den Patientinnen pflegt, die dabei auch in der Früherkennung anderer wichtiger Malignome wie Brustkrebs, Endometrium und Vulva-Carcinome profitieren.

Die gute alte Kolposkopie, welche heute mit Recht ein Stützpfiler der Cervix-Carcinom-Diagnostik verkörpert, wurde einst in Deutschland groß und ging dort leider auch zwischenzeitlich wieder verloren, bis sie aus gutem Grund über die USA re-importiert wurde. Der von dem griechischen Vorreiter Papanicolaou mit so großem Erfolg etablierten Zytologie an der Cervix sollte man einen ähnlichen Irrweg ersparen, solange wir eben nicht einen nachgewiesenermaßen umfassend bewährt und nachhaltig analysiert besseren Ersatz gefunden haben.

Nota bene:

Künstliche Intelligenz (K.I., bzw. artificial intelligence A.I.): Hier eröffnen sich ganz neue Optionen. Während wir mit dem herkömmlichen Computer-assistierte Screening (CAS) die elektronischen Systeme mühsam Schritt für Schritt trainieren und weiterentwickeln mussten, lernen moderne K.I.-Systeme nicht nur diejenigen Fälle, die wir ihnen beibringen, sondern sie können zunächst über statistisches Lernen im Rahmen von Machine Learning

zusätzlich über die Nutzung komplexer künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN) sich immer tiefer und detaillierter mit zunehmend eigenständigen Leistungen in jener Materie weiterentwickeln. Dieser als Deep-Learning bezeichnete Prozess führte unter anderem dazu, dass K.I.-basierte Systeme in der Netzhaut-Diagnostik die Retina von Menschen mit XY-Gonosomen (nennen wir sie der Einfachheit halber traditionell „Männer“) von der Retina von Menschen mit XX-Gonosomen (analog „Frauen“) unterscheiden konnte, bevor irgendeine Ophthalmologin auf unserem Planeten dazu imstande gewesen ist. Es war nicht einmal im Anschluss danach offensichtlich, woran das K.I.-System diesen Geschlechtsunterschied in der Augennetzhaut erkannt hat (Korot et al. 2021).

Anmerkung aus politisch aktuellem Anlass aus einer Kinder- und Jugendgynäkologischen Sprechstunde: An dieser Stelle wird sogar an der Retina deutlich, dass entgegen manchen aktuellen Diskussionen und theoretisierten Konzepten über ein vermeintlich „fließendes geschlechtliches“ Kontinuum, eben doch biologisch-anatomisch die Menschheit wenig überraschend in zwei geschlechtlichen Ausprägungen angelegt ist. Während wir hingegen stereotypische Geschlechter-Rollen eben nicht befeuern, sondern viel freizügiger und vielschichtiger „Abwechslungen“ willkommen heißen und jeder Ausprägung darin kompromisslos mit allem Respekt und aller Menschenwürde begegnen sollten, so klingt eine Formulierung über das „bei der Geburt zugewiesene Geschlecht“ doch absolut unsinnig als ein von der Hebamme beinahe erwürfelter Eintrag in die Geburtsurkunde. Als Geburtsmediziner kann ich versichern, dass sich zu diesem frühesten Zeitpunkt regelhaft alles noch relativ eindeutig darstellt. Vielleicht stürzen viel eher unsere kleingeistigen gesellschaftlichen Rollenbilder jene Menschen in schwere Krisen, die zum einen häufig begleitende psychische Problematiken aufweisen und zum anderen mit Recht und voller Freigeist ein „fließendes Rollenbild“-Kontinuum einfordern.

Die Lösung dafür sind allerdings nicht primär Geschlechtsoperationen und/oder Hormonblocker für Minderjährige mit all den damit einhergehenden gesundheitlichen schweren Komplikationen (z.B. bei Intelligenzentwicklung, Knochendichte und Fertilität), ohne wissenschaftlich bewiesene Förderung der psychischen Gesundheit, sondern gesellschaftliche Öffnung und unaufgeregte Integrierung eben aller Regenbogenfarben in unser Alltags-Leben!

Literatur:

Obstet Gynecol. 2000 Aug;96(2):219-23.

Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology.

G F Sawaya, K Kerlikowske, N C Lee, G Gildengorin, A E Washington.

Ann Intern Med. 2012 Jun 19;156(12):880-91, W312.

Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.

Virginia A Moyer; U.S. Preventive Services Task Force.

JAMA. 2018 Aug 21;320(7):706-714.

Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force.

Jane J Kim, Emily A Burger, Catherine Regan, Stephen Sy.

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8(8).

Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population.

George Koliopoulos, Victoria N Nyaga, Nancy Santesso, Andrew Bryant, Pierre Pl Martin-Hirsch, Reem A Mustafa, Holger Schünemann, Evangelos Paraskevidis, Marc Arbyn.

Ann Intern Med. 2000 May 16;132(10):810-9.

Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review.

K Nanda, D C McCrory, E R Myers, L A Bastian, V Hasselblad, J D Hickey, D B Matchar.

Int J Gynaecol Obstet. 2016 Mar;132(3):259-65.

Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Reem A Mustafa, Nancy Santesso, Rasha Khatib, Ahmad A Mustafa, Wojtek Wiercioch, Rohan Kehar, Shreyas Gandhi, Yao-long Chen, Adrienne Cheung, Jessica Hopkins, Bin Ma, Nancy Lloyd, Darong Wu, Nathalie Broutet, Holger J Schünemann.

Am J Obstet Gynecol. 1996 Oct;175(4 Pt 2):1110-3.

Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. R M DeMay.

Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Apr;75(4):400-3.

The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist?

G G Kenter, E M Schoonderwald, I A Koelma, N Arentz, J Hermans, G J Fleuren.

J Clin Pathol. 2008 Mar;61(3):385-9.

High-risk human papillomavirus is present in cytologically false-negative smears: an analysis of "normal" smears preceding CIN2/3.

S Bulk, L Rozendaal, G D Zielinski, J Berkhof, N C Fransen Daalmeijer, P J F Snijders, F J van Kemenade, C J L M Meijer.

Pol J Pathol. 2021;72(3):261-266.

Why are Polish women diagnosed with invasive cervical cancer after negative cytology in the organized screening programme - a pilot reevaluation of negative Pap smears preceding diagnoses of interval cancers.

Katarzyna Komerska, Anna Macios, Patrycja Glińska, Włodzisław Olszewski, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Michał Kamiński, Andrzej Nowakowski.

Mod Pathol. 1992 May;5(3):337-42.

High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression?

M E Sherman, D Kelly.

Hong Kong Med J. 2008 Aug;14(4):292-5.

Characteristics of false-negative ThinPrep cervical smears in women with high-grade squamous intraepithelial lesions.

K M Leung, K K Lam, P Y Tse, Gary P S Yeoh, K W Chan.

Ugeskr Laeger. 2003 Jun 2;165(23):2391-4.

[False negative Pap smears in a Danish material.] [Article in Danish].

Dorthe Ejersbo, Maj-Britt Dahl, Berit Hølund.

Sci Rep. 2021 May 13;11(1):10286.

Predicting sex from retinal fundus photographs using automated deep learning.

Edward Korot, Nikolas Pontikos, Xiaoxuan Liu, Siegfried K Wagner, Livia Faes, Josef Huemer, Konstantinos Balaskas, Alastair K Denniston, Anthony Khawaja, Pearse A Keane.

Autor

Dr. Markus Valter

Institut für Pathologie Uniklinik Köln

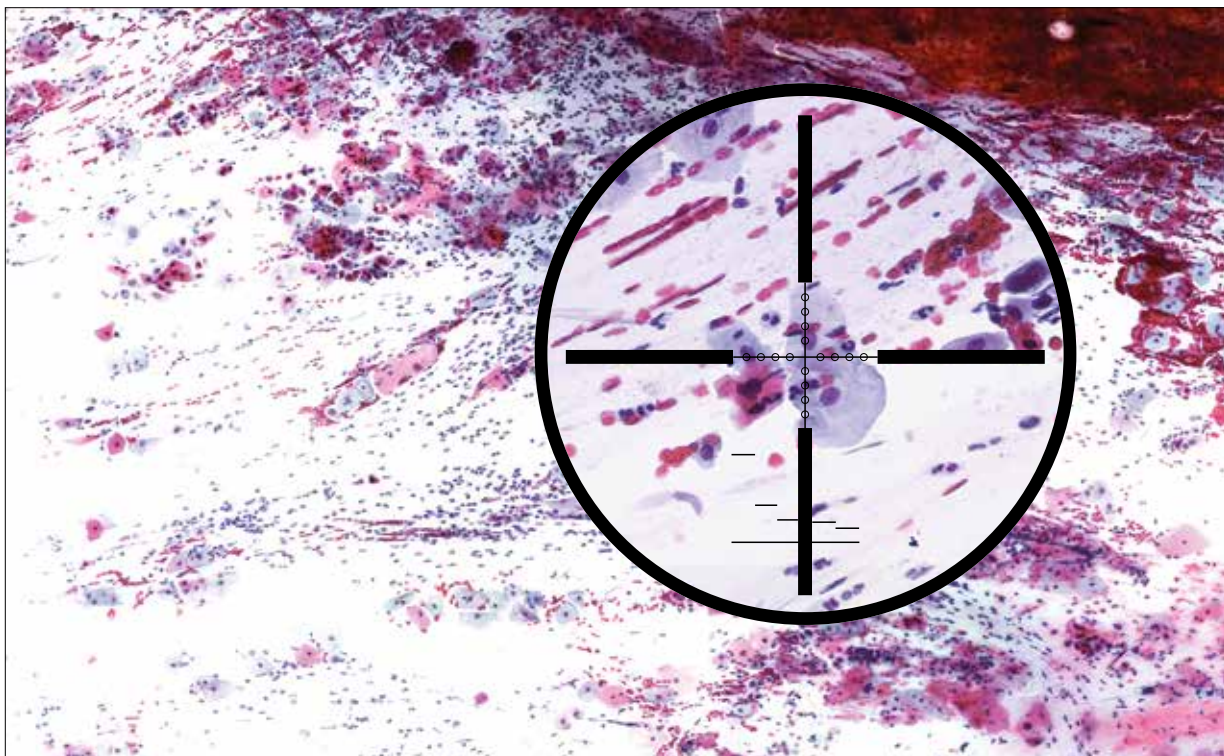
leiter.institut@valter.online

Bildnachweis

Fundus H. Flenker/id werk

Zytologie und ihre Treffsicherheit

M. Valter



Die Zytologie-Untersuchung vom Gebärmutterhals hat mit ihrer festen Implementation im Rahmen der Krebsvorsorge und -früherkennung in Deutschland in den 1970er Jahren eine großartige Erfolgsgeschichte geschrieben. Sie wird auch künftig eine zentrale Rolle spielen, während Künstliche Intelligenz das Zytologie-Personal hervorragend ergänzen kann.

Durch die mikroskopische Zellanalyse ist es nicht nur möglich, eine bereits augenscheinlich entstandene Krebserkrankung als solche zu verifizieren, um schnellstmöglich adäquate Therapien einzuleiten, sondern auch ein klinisch noch nicht sichtbares oder spürbares Vorhandensein von Krebszellen bei der vermeintlich gesunden Patientin so früh zu entdecken, dass man die Erkrankung noch mit nahezu 100-prozentiger Sicherheit heilen kann. Kompliziert wird die Vorsorge durch die Fähigkeit der Zytologie, Vorstufen von Krebs zu erkennen, so dass rechtzeitige therapeutische Maßnahmen sogar die Entstehung einer Krebserkrankung verhindern können. Somit werden alle

Bereiche der Vorsorge effizient bedient: tertiäre, sekundäre und primäre Prävention des Cervix-Carcinoms. Was der Zytologie basierend auf einem nicht invasiven Schleimhaut-Abstrich und einem geringen logistischen Aufwand einen einzigartig vorteilhaften Gesamtstatus verleiht.

Auch die HPV-Testung hat mit Recht ihren Stellenwert in der Prophylaxe gefunden, denn der Nachweis einer Infektion mit HPV-Hochrisiko-Typen ist hinsichtlich der Cervix-Carcinom Entdeckung – wenn auch zulasten der Spezifität – zunächst mit einer höheren Sensitivität verbunden, als dies die Daten aus der Zytologie-Praxis widerspiegeln. Hierbei ist der Verweis auf die Routine aus zweierlei Gründen besonders wichtig:

1. Einerseits muss zwar eine Untersuchung sich und ihre Tauglichkeit zweifelsfrei gerade auch im Alltag beweisen.
2. Andererseits wird man einer Methode nicht hinlänglich gerecht, wenn man ihr Potential als mächtiges Instrument aufgrund von Anwendungsmängeln abwerten würde.

Während die HPV-Testung sich aufgrund der erfolgten High-Tech Automatisierung in standardisiert arbeitenden und entsprechend zertifizierten Laboren Ressourcen-reicher Gesellschaftsstrukturen deutlich unabhängiger von Anwendungsmängeln präsentieren kann, zählt zu ihren unübersehbaren Schwächen neben dem maschinellen Aufwand

- a) die schwache Spezifität hinsichtlich der Entwicklung eines Cervix-Carcinoms sowie
- b) die diagnostische Lücke in der Sensitivität sowohl
 1. bei wahrhaft HPV-negativen Carcinomen als auch
 2. bei nur vermeintlich HPV-Test-negativen Carcinomen.

Beide Sorten spielen für die Patientinnen eine relevante Rolle, egal ob das Humane Papillomavirus bei der Patientin tatsächlich nicht vorliegt und beispielsweise eine p53-Mutation zur Carcinogenese geführt hat oder ob eine HPV-Infektion mit den kommerziell verfügbaren Tests „nur“ nicht detektiert werden konnte. Der letztere Fall eines fehlgeschlagenen Nachweises kann wiederum zwei Gründe haben:

- a) ein negativer HPV-Test gegenüber einem standardmäßig nicht untersuchten, aber offenbar relevanten HPV-Typ oder
- b) ein falsch-negativer HPV-Test gegenüber einem zwar untersuchten, aber leider nicht detektierten HPV-Typ.

Auf der anderen Seite bringt die Zytologie ihre eigenen Vorteile und Nachteile mit sich. Ihre Anwendung als Screening-Methode beim Cervix-Carcinom weist zweifelsfrei noch Potential für Optimierung auf.

Im Jahr 2000 war das Konzept des Zytologie-Screenings alle drei Jahre anstatt jährlich mit guten Ergebnissen von der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) vorgestellt worden. Die Einbußen aufseiten der Sensitivität waren verbunden mit einem Zuwachs in der Spezifität und damit weniger falsch-positiven Befunden sowie daraus resultierenden Übertherapien samt einer gewissen Rate assoziierter Interventionsschäden. Ein Befund Gruppe IVa-p bzw. CIN₃ innerhalb von drei Jahren nach einem Befund Gruppe I wurde in 100 bis 660 von 100.000 Fällen beobachtet (Sawaya GF et al. 2000).

Schließlich wurde im Jahr 2012 von eben dieser USPSTF offiziell ein zytologischer Abstrich alle drei Jahre für Frauen zwischen dem 21. und 65. Lebensjahr empfohlen. Frauen, welche ein Fünf-Jahres-Intervall bevorzugten, sollten dies in Kombination mit einem negativen HPV-Test angeboten bekommen (Moyer et al. 2012), was natürlich gerade im potentiellen Fall eines falsch-negativen HPV-Tests oder auch im Hinblick auf HPV-negative Malignome ein übermäßig großes untersuchungsfreies Intervall darstellen könnte.

In einer anschließenden Daten-Auswertung bestätigte sich die verminderte Sensitivität und erhöhte Spezifität bei reduzierten Interventionsschäden. Einem Zytologie-Screening alle drei Jahre wurden circa 30-76 Cervix-Carcinom-bedingte Todesfälle unter 100.000 Frauen zugeordnet. Unter Zuhilfenahme von HPV sank diese Zahl auf circa 23-29 Cervix-Carcinom-bedingte Todesfälle pro 100.000 Frauen (Kim et al. 2018).

Dieser Zuwachs in der Sensitivität durch eine HPV-Testung war wiederum begleitet von einer Abnahme der Spezifität. In der Betrachtung von durchzuführenden Kolposkopien hinsichtlich eines Wechsels von einem Zytologie-basierten hin zu einem HPV-basierten Screening zeigte sich für letzteres bei fünfjährigen Intervallen, dass man bezogen auf 1.000 Frauen im Alter von 30 Jahren circa 73 zusätzliche Kolposkopien durchführen muss, um ein Lebensjahr zu gewinnen; bei 27-Jährigen waren dies sogar circa 143 und bei 25-Jährigen circa 195 zusätzliche Kolposkopien für jedes zu gewinnende Lebensjahr.

Würde man ein HPV-basiertes Screening-Intervall reduzieren auf alle drei Jahre, würden sich pro Lebensjahr-Gewinn die erforderlichen Kolposkopien bezogen auf 1.000 Frauen um circa 2.188 bei 30-Jährigen, respektive um circa 3.822 bei 25-Jährigen erhöhen (Kim et al. 2018).

Während die frühere Detektion von Cervix-Carcinomen beim HPV-basierten Screening immerhin in einer Mehrzahl der Studien statistisch gestützt werden kann, so ist es jedoch noch keineswegs bewiesen, ob diese erhöhte Sensitivität auch mit verbesserten Überlebenszahlen verbunden ist. Wenn eine Methode nun deutlich kleinere Läsionen zahlreicher entdecken lässt, dies aber quo ad vitam keinen Überlebensvorteil mit sich bringt, weil entweder

derart kleine Läsionen spontan regredient sein oder auch bei etwas späterer Zytologie-basierter Diagnose mit vergleichbar hoher Erfolgsrate geheilt werden können, dann hätte eine frühere Diagnose aufgrund erhöhter Sensitivität keinerlei relevante Vorteile. Es blieben demzufolge alleine die Nachteile übrig: frühere und in diesem Szenario unnötige Besorgniserregung von betroffenen Frauen, mehr Interventionen und damit anteilig einhergehende Komplikationen sowie eine höhere personelle und finanzielle Belastung des Gesundheitssystems in Zeiten verknappter Ressourcen.

Während wir also im Rahmen der Cervix-Carcinom Früherkennung Frauen mit dem HPV-Test häufig falsch-positiv alarmieren, so gibt es beim Zytologie-Abstrich eine relevante Falsch-Negativ-Rate, welche jedoch viel kleiner sein könnte, wie nachfolgend erörtert.

Zuerst muss man eine jede Publikation, welche eine schlechtere Sensitivität der Zytologie gegenüber der HPV-Testung zeigt, grundsätzlich korrekt einordnen und bewerten. Wenn Koliopoulos et al. in einer Cochrane Metaanalyse von 2017 festhalten, dass die Sensitivität einer HPV-Testung eine CIN2/3-Läsion mit einer 1,2- bis 1,5-fach höheren Sensitivität entdeckt als eine Routine-Zytologie alle drei Jahre, dann bezieht sich das auf einen einzigen Screening-Zyklus. Die Sensitivität des Zytologie-Screenings wird aber natürlich durch wiederholte Untersuchungen entsprechend gesteigert. Anders nämlich als die diagnostische Lücke des HPV-Tests, welcher HPV-negative Cervix-Carcinome selbstredend systemisch niemals identifizieren kann, wird ein falsch-negatives Zytologie-Ergebnis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit im nächsten Untersuchungszyklus korrigiert. Denn dass ein Abstrich zum zweiten Mal exakt die selbe pathologische Zellgruppe verfehlt, oder dass bei der mikroskopischen Befundung exakt die selbe pathologische Zellgruppe übersehen wird, ist statistisch eben deshalb nicht wahrscheinlich, weil zufällige Fehler anders als systemische Fehler sich typischerweise gerade nicht wiederholen.

Nanda et al. und Mustafa et al. zeigten 2000 respektive 2016 neben einer hohen Spezifität der Zytologie von 86-100% eine enorm laborabhängige Sensitivität von 30-87%. Dies deutet in Zytologie-Praxen mit besonders niedriger Sensitivität auf Anwendungsfehler einer ansonsten potenten Untersuchungsmethode hin.

Wenn falsch-negativ befundete Zytologie-Präparate einem erneuten Pooling und Rescreening unterzogen werden, demonstrieren Publikationen eine Detektionsrate in der zweiten Runde von 51,9-61,1% (DeMay 1996; Kenter et al. 1996; Bulk et al. 2008; Komerska et al. 2021). Auch hierbei lassen sich also vorherige falsch-negative Befunde mit Anwendungsfehlern erklären.

In anderen Daten wurde erkannt, dass in 50-79% aller falsch-negativer Zytologie-Befunde lediglich weniger als 100 pathologische Zellen vorhanden waren (Sherman et al. 1992; Leung et al. 2008). Auch hier hätte die Zytologie-Befundung unter optimaler Anwendung diese Pathologie erkennen können und sollen.

Außerdem wiesen einige Veröffentlichungen darauf hin, dass eine relevante Quote falsch-negativer Zytologie-Befunde wegen unzulänglicher Untersuchungskriterien gar nicht hätten befundet werden dürfen. Wenn 38,9-81% der Nachbefundungen von falsch-negativen Gruppe I Ergebnissen bei Cervix-Carcinom-Patientinnen dann in der Kontrolle Gruppe 0 darstellen, dann war dies wiederum ein Anwendungsfehler (Ejersbo et al 2003; Sherman et al. 1992).

Was können wir also hieraus lernen und wie könnte eine optimale Vorsorge im Kampf gegen das Cervix-Carcinom aussehen?

An allererster Stelle steht die Impfung, denn diese kann effizient eine HPV-Infektion und damit die Entstehung eines Cervix-Carcinoms verhindern (nicht aber eine bereits stattgefundene Infektion heilen!).

Die HPV-Testung liefert einen wichtigen Beitrag, besonders zur Erhöhung der Sensitivität in der Diagnostik des Cervix-Carcinoms. Ob sich besonders frühe Diagnosen von Vorstufen positiv auf das Gesamtüberleben auswirken und inwieweit negative Aspekte durch Überdiagnostik und konsekutiver Übertherapie nachteilig für die körperliche und seelische Gesundheit betroffener Frauen auswirkt, muss unbedingt umfassend untersucht und ausgewertet werden.

Die Zytologie ist ein potentes Untersuchungsinstrument, **1.** dessen Potential an führender Stelle in der hohen Spezifität liegt,

2. dessen Sensitivität noch deutlich verbessert werden könnte, wenn erreicht wird, dass

a) ein Gruppe 0 als solcher befundet und nicht aus falschem Vermeidungsverhalten gegenüber einer Wiederholungsuntersuchung leichtfertig als unauffällig eingestuft wird,

b) beim mikroskopischen Screening keine Akkordarbeit angestrebt, sondern ein bewährter Durchschnitt von 10 Präparaten pro Stunde respektiert wird,

c) Künstliche Intelligenz (siehe unten „Nota bene“) das Screening ergänzt und Untersuchende gerade auch auf vereinzelte pathologische Zellen hinweist,

3. dessen geringe Invasivität überzeugt

4. und dessen zu wiederholende Untersuchungen nebenbei einen verlässlichen Kontakt zu den Patientinnen pflegt, die dabei auch in der Früherkennung anderer wichtiger Malignome wie Brustkrebs, Endometrium und Vulva-Carcinome profitieren.

Die gute alte Kolposkopie, welche heute mit Recht ein Stützpfiler der Cervix-Carcinom-Diagnostik verkörpert, wurde einst in Deutschland groß und ging dort leider auch zwischenzeitlich wieder verloren, bis sie aus gutem Grund über die USA re-importiert wurde. Der von dem griechischen Vorreiter Papanicolaou mit so großem Erfolg etablierten Zytologie an der Cervix sollte man einen ähnlichen Irrweg ersparen, solange wir eben nicht einen nachgewiesenermaßen umfassend bewährt und nachhaltig analysiert besseren Ersatz gefunden haben.

Nota bene:

Künstliche Intelligenz (K.I., bzw. artificial intelligence A.I.): Hier eröffnen sich ganz neue Optionen. Während wir mit dem herkömmlichen Computer-assistierte Screening (CAS) die elektronischen Systeme mühsam Schritt für Schritt trainieren und weiterentwickeln mussten, lernen moderne K.I.-Systeme nicht nur diejenigen Fälle, die wir ihnen beibringen, sondern sie können zunächst über statistisches Lernen im Rahmen von Machine Learning

zusätzlich über die Nutzung komplexer künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN) sich immer tiefer und detaillierter mit zunehmend eigenständigen Leistungen in jener Materie weiterentwickeln. Dieser als Deep-Learning bezeichnete Prozess führte unter anderem dazu, dass K.I.-basierte Systeme in der Netzhaut-Diagnostik die Retina von Menschen mit XY-Gonosomen (nennen wir sie der Einfachheit halber traditionell „Männer“) von der Retina von Menschen mit XX-Gonosomen (analog „Frauen“) unterscheiden konnte, bevor irgendeine Ophthalmologin auf unserem Planeten dazu imstande gewesen ist. Es war nicht einmal im Anschluss danach offensichtlich, woran das K.I.-System diesen Geschlechtsunterschied in der Augennetzhaut erkannt hat (Korot et al. 2021).

Anmerkung aus politisch aktuellem Anlass aus einer Kinder- und Jugendgynäkologischen Sprechstunde: An dieser Stelle wird sogar an der Retina deutlich, dass entgegen manchen aktuellen Diskussionen und theoretisierten Konzepten über ein vermeintlich „fließendes geschlechtliches“ Kontinuum, eben doch biologisch-anatomisch die Menschheit wenig überraschend in zwei geschlechtlichen Ausprägungen angelegt ist. Während wir hingegen stereotypische Geschlechter-Rollen eben nicht befeuern, sondern viel freizügiger und vielschichtiger „Abwechslungen“ willkommen heißen und jeder Ausprägung darin kompromisslos mit allem Respekt und aller Menschenwürde begegnen sollten, so klingt eine Formulierung über das „bei der Geburt zugewiesene Geschlecht“ doch absolut unsinnig als ein von der Hebamme beinahe erwürfelter Eintrag in die Geburtsurkunde. Als Geburtsmediziner kann ich versichern, dass sich zu diesem frühesten Zeitpunkt regelhaft alles noch relativ eindeutig darstellt. Vielleicht stürzen viel eher unsere kleingeistigen gesellschaftlichen Rollenbilder jene Menschen in schwere Krisen, die zum einen häufig begleitende psychische Problematiken aufweisen und zum anderen mit Recht und voller Freigeist ein „fließendes Rollenbild“-Kontinuum einfordern.

Die Lösung dafür sind allerdings nicht primär Geschlechtsoperationen und/oder Hormonblocker für Minderjährige mit all den damit einhergehenden gesundheitlichen schweren Komplikationen (z.B. bei Intelligenzentwicklung, Knochendichte und Fertilität), ohne wissenschaftlich bewiesene Förderung der psychischen Gesundheit, sondern gesellschaftliche Öffnung und unaufgeregte Integrierung eben aller Regenbogenfarben in unser Alltags-Leben!

Literatur:

Obstet Gynecol. 2000 Aug;96(2):219-23.

Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology.

G F Sawaya, K Kerlikowske, N C Lee, G Gildengorin, A E Washington.

Ann Intern Med. 2012 Jun 19;156(12):880-91, W312.

Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.

Virginia A Moyer; U.S. Preventive Services Task Force.

JAMA. 2018 Aug 21;320(7):706-714.

Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force.

Jane J Kim, Emily A Burger, Catherine Regan, Stephen Sy.

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8(8).

Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population.

George Koliopoulos, Victoria N Nyaga, Nancy Santesso, Andrew Bryant, Pierre Pl Martin-Hirsch, Reem A Mustafa, Holger Schünnemann, Evangelos Paraskevaidis, Marc Arbyn.

Ann Intern Med. 2000 May 16;132(10):810-9.

Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review.

K Nanda, D C McCrory, E R Myers, L A Bastian, V Hasselblad, J D Hickey, D B Matchar.

Int J Gynaecol Obstet. 2016 Mar;132(3):259-65.

Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Reem A Mustafa, Nancy Santesso, Rasha Khatib, Ahmad A Mustafa, Wojtek Wiercioch, Rohan Kehar, Shreyas Gandhi, Yaolong Chen, Adrienne Cheung, Jessica Hopkins, Bin Ma, Nancy Lloyd, Darong Wu, Nathalie Broutet, Holger J Schünnemann.

Am J Obstet Gynecol. 1996 Oct;175(4 Pt 2):1110-3.

Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. R M DeMay.

Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Apr;75(4):400-3.

The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist?

G G Kenter, E M Schoonderwald, I A Koelma, N Arentz, J Hermans, G J Fleuren.

J Clin Pathol. 2008 Mar;61(3):385-9.

High-risk human papillomavirus is present in cytologically false-negative smears: an analysis of "normal" smears preceding CIN2/3.

S Bulk, L Rozendaal, G D Zielinski, J Berkhof, N C Fransen Daalmeijer, P J F Snijders, F J van Kemenade, C J L M Meijer.

Pol J Pathol. 2021;72(3):261-266.

Why are Polish women diagnosed with invasive cervical cancer after negative cytology in the organized screening programme - a pilot reevaluation of negative Pap smears preceding diagnoses of interval cancers.

Katarzyna Komerska, Anna Macios, Patrycja Glińska, Włodzisław Olszewski, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Michał Kamiński, Andrzej Nowakowski.

Mod Pathol. 1992 May;5(3):337-42.

High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression?

M E Sherman, D Kelly.

Hong Kong Med J. 2008 Aug;14(4):292-5.

Characteristics of false-negative ThinPrep cervical smears in women with high-grade squamous intraepithelial lesions.

K M Leung, K K Lam, P Y Tse, Gary P S Yeoh, K W Chan.

Ugeskr Laeger. 2003 Jun 2;165(23):2391-4.

[False negative Pap smears in a Danish material.] [Article in Danish].

Dorthe Ejersbo, Maj-Britt Dahl, Berit Hølund.

Sci Rep. 2021 May 13;11(1):10286.

Predicting sex from retinal fundus photographs using automated deep learning.

Edward Korot, Nikolas Pontikos, Xiaoxuan Liu, Siegfried K Wagner, Livia Faes, Josef Huemer, Konstantinos Balaskas, Alastair K Denniston, Anthony Khawaja, Pearse A Keane.

Autor

Dr. Markus Valter

Institut für Pathologie Uniklinik Köln

leiter.institut@valter.online

Bildnachweis

Fundus H. Flenker/id werk