

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie zu den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ) hat am 19.9.08 in einem offenen Brief Kritik an der von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) unter 2.2.4 publizierten Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale (AWMF 015/027) geäußert, wobei auch die Nichtbeteiligung der DGZ bei der Ausarbeitung dieser Leitlinie beanstandet wurde.

Insbesondere wird die mangelnde fachliche Ausgewogenheit und die fehlende Transparenz möglicher Interessenskonflikte von der DGZ bemängelt. Aus diesem Grund erachtet die DGZ vorliegende Leitlinie als korrekturbedürftig und lehnt diese in ihrer aktuellen Form ab.

In der folgenden Stellungnahme begründet die DGZ ihre Kritik, die sich auf mehrere Kernpunkte der genannten Leitlinie bezieht. Es werden Auszüge aus dieser zitiert und anschließend kurz kommentiert.

1. Seite 28: *„Die Differentialkolposkopie mit Biopsie (und nicht die Konisation) ist das Goldstandardverfahren zur minimal invasiven histologischen Abklärung von Auffälligkeiten bei der primären Vorsorgeuntersuchung.“*

Kritik: Keine Definition des Begriffs Differentialkolposkopie

Kommentar: Die Kolposkopie ist fester Bestandteil der gynäkologischen Krebsvorsorge und dient hauptsächlich zur Feststellung von Lokalisation und Ausdehnung pathologischer Befunde im Bereich von Zervix, Vagina und Vulva. Für die Beurteilung des Schweregrades präkanzeröser Läsionen ist sie jedoch aufgrund unzureichender Spezifität ungeeignet (1,2,3,4). Die zytologische Diagnose einer schwergradigen Dysplasie (CIN3) besitzt dagegen einen hohen positiven Vorhersagewert und ist in ihrer Aussagekraft der histologischen Diagnose ebenbürtig (5,6,7). Die hohe Übereinstimmungsrate zytologischer Befunde mit den durch Konisation ermittelten Diagnosen bestätigen diesen Sachverhalt (8,9,10). Kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsien zeigen dagegen eine vergleichsweise geringe Übereinstimmung mit der endgültigen histologischen Diagnose (9,11,12,13,14).

Die Existenz eines „Goldstandards“ in der gynäkologischen Krebsfrüherkennung wird von der DGZ grundsätzlich abgelehnt, da Zytologie und Histologie auf diesem Gebiet einander gleichwertige diagnostische Verfahren darstellen, wobei sich die klinischen Konsequenzen in der Regel nach der jeweils schwerwiegenderen Diagnose zu richten haben (15,16).

2. Seite 28 : *„Eine diagnostische Konisation ist nur bei Pap IV und rezidivierenden Pap III / IIID-Befunden vertretbar, wenn keine Differentialkolposkopie zur Verfügung steht.“*

Kritik: Die Zusammenfassung von zytologischen Befunden der Gruppe III, IIID und IVa ist inakzeptabel.

Kommentar: Es existiert keine wissenschaftliche Begründung für die getroffene Aussage, dass die Differentialkolposkopie treffsicherer ist als ein positiver zytologischer Abstrichbefund. Daher kann diese Methode nur als Ergänzung und keinesfalls als alternative Abklärung angesehen werden. Die Konisation dient nicht nur der diagnostischen Abklärung, sondern stellt in der Regel gleichzeitig die definitive Therapie

eines pathologischen Befundes dar (17). In ca. 5% der Fälle findet sich bei Z. n. Pap IV im Konisat bereits ein Zervixkarzinom (5, 9,10,18). Auf die große Gefahr einer bioptischen Minderbewertung bei Vorliegen eines invasiven Zervixkarzinoms wird in diesem Zusammenhang hingewiesen (13,19, 20).

3. Seite 28: „Ein HPV- positiver Befund sollte kolposkopisch - histologisch abgeklärt werden.“

Kritik: Gefährdung der Vorsorgeteilnehmer

Kommentar: Dem Zitat fehlt eine Spezifizierung der HPV-Subtypen, so dass unklar ist, ob alle Typen oder nur die high-risk Typen gemeint sind. In jedem Fall aber erscheint dieser Vorschlag bei einer Patientin, die regelmäßig an der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung mit ansonsten unauffälligen Resultaten teilnimmt, ökonomisch wie medizinisch nicht vertretbar (21). Die Zahl der Einrichtungen, die aktuell eine qualifizierte Kolposkopie anbieten können, ist zu gering, um nur annähernd eine flächendeckende Versorgung aller HPV-positiven Patientinnen zu gewährleisten. Die sich daraus ergebenden Kosten wären von gigantischem Ausmaß, zudem steht einem möglichen Nutzen die potentielle Gefahr einer Verringerung der Gesamtspezifität der Vorsorgeuntersuchung gegenüber (22, 23). Die resultierenden Übertherapien führten außerdem zu möglichen Folgerisiken wie Frühgeburtlichkeit oder Zervixstenose (24,25,26). Aus diesem Grund wird die Empfehlung in dieser Tragweite von der DGZ abgelehnt.

4. Seite 13 : „Empfehlung eines HPV-Tests (HC2) plus konventionelle Zytologie mit einem verlängerten Intervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall alle zwei bis fünf Jahre).“

Kritik: Änderung des Vorsorgeintervalls nur unter den Bedingungen eines organisierten Screening-Systems wissenschaftlich untersucht.

Kommentar: Untersuchungen zeigen, dass die Verlängerung des zytologischen Vorsorgeintervalls mit einem Anstieg der Zervixkarzinominzidenz einhergeht (27,28,29). Verantwortlich ist die schwankende Sensitivität der zytologischen Einzeluntersuchung im Rahmen des Primärscreenings (30,31). Dieser Umstand führte in Deutschland zur Einführung eines einjährigen, nicht organisierten Untersuchungsintervalls. Das zytologische Screening als regelmässig wiederkehrender Test erreicht eine hohe Sensitivität von über 90% (32,33). Studien zur Sensitivität des HPV-Tests zeigen bereits Werte in dieser Größenordnung für einen Einzeltest, wobei oftmals hochempfindliche Testverfahren auf Basis einer PCR angewandt wurden (34). Die Leitlinien beziehen sich mit dem HC2-Test allerdings auf ein weniger empfindliches Verfahren. Grund hierfür soll die vergleichsweise höhere Spezifität dieses Tests sein. Jüngste Daten aus England zeigen aber, dass knapp 25% der Patientinnen mit Dyskaryosen im PAP-Abstrich einen negativen HC2-HPV-Test hatten (35). In knapp 80% dieser Fälle konnte daraufhin mit einem empfindlicheren Verfahren eine HPV-Infektion nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen bestätigen das Risiko eines falsch negativen HPV-HC2-Test (36,37). Die Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen Zytologie in Kombination mit einem falsch negativen HPV-HC2-Test darf demnach nicht als gering eingestuft werden. Bei Einführung eines Fünfjahresintervalls würde eine Fehldiagnose 10 Jahre lang übersehen werden. Die obengenannte Empfehlung ist daher außerhalb kontrollierter Studien strikt abzulehnen.

5. Seite 13 : „Empfehlung der Flüssigzytologie statt konventioneller Zytologie ab 20. Lebensjahr mit zweijährigem Intervall.“

Kritik: Die Empfehlung geht von der Annahme einer höheren Sensitivität der Dünnschichtzytologie aus.

Kommentar: Das zytologische Screening ist als regelmäßig wiederkehrende Untersuchung konzipiert, da insbesondere Entnahmefehler zu einer Reduzierung der Sensitivität führen (38,39,40). Es gibt zwar kleinere Studien, die der flüssigkeitsgestützten Zytologie eine höhere Sensitivität bescheinigen, umfangreiche Metaanalysen können bisher aber keinen Vorteil nachweisen (41,42). Einzelne Studienergebnisse weisen sogar eine höhere Rate an falsch positiven Resultaten mit entsprechenden iatrogenen Therapieschäden für die Patientin nach (43). Die Folgen eines Ersatzes der konventionellen durch die flüssigkeitsgestützte Zytologie können deshalb zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat aus diesem Grund die Dünnschichtzytologie als Routinemethode in der Gesetzlichen Krankenversicherung am 19. Dezember 2006 nach ausgiebiger Beratung abgelehnt (44).

6. Seite 13: „Empfehlung der Computerassistenz in der Zytologie.“

Kommentar: In der zytologischen Zervixkarzinomvorsorge bestehen heute in Deutschland sehr umfangreiche Qualitätssicherungsmaßnahmen, mit strengen gesetzlichen Vorgaben, sowohl für die technischen als auch die personellen Ausstattungen der zytologischen Laboratorien (45). In diesem Zusammenhang ist es unter anderem ein besonderes Anliegen, Screeningfehler und damit falsch-negative Befunde zu minimieren. Jüngsten Analysen zufolge soll die Sensitivität des zytologischen Screenings durch eine Computerassistenz erhöht werden (46). Die endgültige Diagnose wird dabei für jedes Präparat personell erstellt, der Computer unterstützt nicht die Diagnosefindung. Auffällige Präparateareale werden lediglich elektronisch markiert, um ihr Auffinden zu erleichtern. Bei allen theoretischen Vorteilen, die eine Automatisierung in der Praxis bedeuten könnte, muss bedacht werden, dass die bis heute zur Verfügung stehenden Geräte relativ langsam arbeiten, dafür vergleichsweise teuer sind und im Rahmen der neueren Untersuchungen nur für die Dünnschichttechnik eingesetzt wurden. Gänzlich unterblieb bisher eine entsprechende Kosten-Nutzen-Analyse (47). Die generelle Empfehlung einer zytologischen Automatisierung erscheint daher zum heutigen Zeitpunkt als verfrüht (48).

7. Seite: „Die Versorgung von Patientinnen mit präinvasiven Läsionen der Zervix sollte in Kooperation zwischen niedergelassenen Frauenärzten und spezialisierten Zentren für Genitalkrebs erfolgen.“

Kritik: Der vorgetragene Wunsch von Kliniken, sich in diesem Sektor verstärkt zu engagieren ist zu begrüßen.

Kommentar: Die Zervixkarzinomvorsorge wird seit Jahrzehnten erfolgreich von den niedergelassenen Frauenärzten in Kooperation mit zytologisch und operativ tätigen Kollegen durchgeführt. Für jeden der beteiligten Leistungserbringer sollten Mindeststandards gefordert werden, wie sie für die Zytologie bereits im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarungen definiert wurden (45). Für den klinisch tätigen Gynäkologen zählen dazu die korrekte Abstrichentnahme, eine kolposkopische Ausbildung und die Vermittlung strategischer Konzepte im Umgang mit positiven zytologischen Abstrichbefunden. Bei Erfüllung dieser Mindeststandards, welche Teil der

gynäkologischen Facharztausbildung darstellen sollten, erübrigt sich weitestgehend die Einrichtung sogenannter Dysplasie- oder Genitalkrebszentren.

Freiburg/Br, am 21. August 2009

Prof. Dr. Dr. h.c. N. Freudenberg
(Präsident der DGZ)

Literaturverzeichnis :

- ¹ Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(3): 424-428
- ² Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynaecol.* 1998; 91(4): 626-31
- ³ Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53(2): 97-107
- ⁴ Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 May; 200(5):472-80
- ⁵ Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta cytol.* 1991 35: 8-14
- ⁶ Wright TC Jr, Massad LS, et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 197(4): 337-9
- ⁷ Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A „see and treat“ management for high grade squamous intraepithelial lesion pap smears. *J Low Genit Tract Dis.* 2003 Apr; 7(2):104-6
- ⁸ Nummum TM, Kirby TO, et al. A prospective evaluation of „see and treat“ in women with HSIL Pap smear results: ist his an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis.* 2005 Jan; 9(1), 2-6
- ⁹ Mangold BR, Nauth HF. Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie? Vergleich der Wertigkeit der beiden Verfahren bei zytologischem Verdacht auf CIN III. *Frauenarzt* 2008, 49(6), 522-527
- ¹⁰ Schenck U. Risikobewertung bei verschiedenen zytologischen Befundergebnisse. *Verh. Dtsch. Ges. Zyt.* 2009, 26:186-93
- ¹¹ Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; Jun 98(6): 588-91
- ¹² Denny LA, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B. Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; Jul 102(7): 545-8
- ¹³ Byrom J, Douce G et al. Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 253-6
- ¹⁴ Castle PE, Stoler HM, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnosis: an ALTS report. *Am J Clin Pathol.* 2007 May; 127(5): 805-15
- ¹⁵ Arbyn MA, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd Edition 2008, European Commission ISBN: 978-92-79-07698-5; 217-218

-
- ¹⁶Wright TC, Massad L, et al.; for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma In Situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(4):223-239
- ¹⁷Gitsch G. Klinisches Management präinvasiver zervikaler Läsionen. *Verh. Dtsch. Ges. Zyt.* 2009; 26: 148-149
- ¹⁸Morrell S, Taylor R, Wain G. A study of Pap test history and histologically determined cervical cancer in NSW women, 1997-2003. *J Med Screen.* 2005; 12(4): 190-96
- ¹⁹Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol.* 1991; 43(1): 46-50
- ²⁰Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; Dec 98(12): 1273-76
- ²¹Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008 Jan;129(1):75-80
- ²²Dillner J, Rebolj M, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008 Oct 13; 337: 1754
- ²³Syrjänen K, Derchain S, et al. Value of conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology, Visual Inspection and Human Papillomavirus Testing as Optional Screening Tools Among Latin American Women <35 and ≥35 Years of Age. *Acta Cyt* 2008, 52(6): 641-653
- ²⁴Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):309-13.
- ²⁵Kyrgiou M, Koliopoulous G, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:489-98
- ²⁶Arbyn M, Kyrgiou M, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008 Sep 18;337:a1284
- ²⁷Siebert U, Sroczycki G, Hillemanns P, et al. The German Cervical Cancer Screening Model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J of Pub Health* 2006; Febr.9, doi: 10.1093/euro/pub/cki163
- ²⁸Sawaya GF, McConnell KJ, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16; 349(16):1501-9
- ²⁹Delaloye JF, De Grandi P. Pro or Contra Papanicolaou cytologic smear every 3 years. *Schweiz Med Wochenschr* 1998 Jun 6; 128(23): 909-13
- ³⁰Nanda K, McCrory C, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-19
- ³¹Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecologic cytology: a review. *Cancer.* 2002 Aug 25;96(4):210-7
- ³²Celentano DD, deLissovoy G. Assessment of cervical cancer screening and follow-up programs. *Public Health Rev.* 1989-1990;17(2-3):173-240
- ³³Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med.* 1990 Aug 1;113(3):214-26

-
- ³⁴ Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1749-57
- ³⁵ Peevor R, Bowden S, Jones J, Fiander AN, Hibbitts S. Human Papillomavirus negative but dyskaryotic cervical cytology: re-analysis of molecular testing. *J Clin Virol*. 2009 Apr;44(4):322-4
- ³⁶ Jastania R, Geddie WR, Chapman W, Boerner S. Characteristics of apparently false-negative digene hybrid capture 2 high-risk HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol*. 2006 Feb;125(2):223-8
- ³⁷ de Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, et al. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *Am J Clin Pathol*. 2003 Oct;120(4):492-9
- ³⁸ Mitchell H, Medley G, Giles G. Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *BMJ*. 1990 Jun 23;300(6740):1622-6
- ³⁹ Confortini M, Ciatto S, Bonardi L, Bulgaresi . PAnalysis of false-negative and underreported smears in the Florence district screening program for cervical carcinoma. *Tumori*. 1997 Nov-Dec;83(6):880-3
- ⁴⁰ Kane BR, Berger MS, Lisney M. Pap smear adequacy: the role of clinician experience. *Fam Med*. 1997 May;29(5):315-7
- ⁴¹ Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*. 2006 Jan 14;367(9505):122-32.
- ⁴² Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):167-77.
- ⁴³ Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jul 7;335(7609):28. Epub 2007 May 21.
- ⁴⁴ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms vom 19. Dezember 2006. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(19): A-1337
- ⁴⁵ Kassenärztliche Bundesvereinigung. Neufassung der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs.2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(36): 2446-51
- ⁴⁶ Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007 Jul 7;335(7609):31
- ⁴⁷ Nieminen P, Kotaniemi L, Hakama M, Tarkkanen J, et al. A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. *Int J Cancer*. 2005 Jun 10;115(2):307-11
- ⁴⁸ Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technol Assess*. 2005 Mar;9(13):1-207