

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie
zum
Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen im Rahmen der novellierten
Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und der Richtlinie für organisierte
Krebsfrüherkennungsprogramme (BAnz AT 21.05.2019 B1)**

Zum 1. Januar 2020 wurden die Bestimmungen der o. g. Richtlinie (oKFE-RL) weitgehend umgesetzt, darunter auch das im dreijährigen Intervall vorgeschriebene zytologische Screening in Kombination mit einer molekulargenetischen Bestimmung von HPV der sogenannten Hochrisiko-Gruppe ab dem Alter von 35 Jahren. Frauen mit vollständig entferntem Uterus sind vom zytologischen Screening ausgeschlossen unabhängig von der Indikation für die Hysterektomie. Außerdem wurden verbindliche Abklärungsalgorithmen in Kraft gesetzt, gestaffelt in drei Gruppen, für Frauen von 21-29 Jahren, von 30-34 Jahren und ab 35 Jahren.

Ab dem Alter von 30 Jahren wurde die Bestimmung von Hochrisiko-HPV DNS oder RNS für zweifelhafte Befunde mit niedrigem Risikopotential (Gruppe II-p/g) und leichtgradigen Dysplasien (Gruppe IIID1) als alleinige Kontrollmaßnahme (ohne zytologische Abstrichuntersuchung) implementiert. Ab 35 Jahren soll zusätzlich ein im Abstand von einem Jahr wiederholt positives HPV-Testergebnis selbst bei fehlendem auffälligen zytologischen Befund zu einer kolposkopischen Abklärung führen. Bei positivem HPV-Testergebnis werden im Kotest Niedrigrisiko-Läsionen in gleicher Weise kolposkopisch abgeklärt wie Läsionen mit zytologisch nachgewiesenem, mittlerem Risikopotential (Gruppe III-p/g, IIID2).

Somit sind alleinige zytologische Kontrollen auffälliger Befunde im Rahmen der Richtlinie nur noch bei Frauen unter 30 Jahren und nur noch bei Niedrigrisiko-Läsionen zugelassen. Alle Läsionen mit intermediären Risiko sollen innerhalb von drei Monaten kolposkopisch abgeklärt werden, die Hochrisikoläsionen (Gruppe IV) und zytologisch invasiven Karzinome sind, wie bisher auch, kurzfristig einer Expertenkolposkopie zuzuführen. Mit der Empfehlung zur Kolposkopie enden die gesetzlich festgelegten Abklärungswege des Algorithmus unabhängig vom Untersuchungsergebnis.

Insgesamt entspricht der Abklärungsalgorithmus nur partiell den Vorgaben der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“¹, diese wiederum stützt sich auf Datenerhebungen in anderen Ländern mit anderen Gesundheitssystemen und zytologischen Klassifikationen, die nicht zwischen einem intermediären und hohen Risiko unterscheiden. Daten, die eine differenzierte Risikobetrachtung ermöglichen und zum Zeitpunkt der Beratungen über den Algorithmus im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits verfügbar waren, sind nicht berücksichtigt^{2,3}. Gleichzeitig wurde entweder zur Vereinfachung der Abklärungsmodi oder aus mangelnder Kenntnis der Wertigkeit einer zytologischen Diagnostik, die Gruppe III-p als

einheitliche Risikogruppe interpretiert, obwohl hier zwischen dem Verdacht auf eine mäßige, eine hochgradige Dysplasie oder auf ein Karzinom unterschieden wird⁴. Streng nach Algorithmus soll daher eine Frau mit Abstrichbefund der Gruppe III-p, starker Entzündung und/oder Epithelatrophy ohne vorherige Behandlung und zytologische Kontrolle in die Dysplasiesprechstunde überwiesen werden, was gehäuft zu einer nicht-adäquaten Kolposkopie führt. Die Abklärung im Algorithmus lässt außerdem bei der Gruppe IIID2 nur eine Kolposkopie ohne vorherige zytologische Kontrolle zu. Damit wird die beträchtliche Rate an Spontanremissionen mäßiger Dysplasien ignoriert. Der Vorteil einer Gruppierung gemäß der Münchner Nomenklatur III (IIID2) gegenüber der Klassifizierung im Bethesda-System (HSIL) bleibt ungenutzt. Läsionen der Gruppe II-p (ASC-US), II-g (AGC, NOS) und IIID1 (LSIL) werden bei Frauen zwischen 30 und 34 Jahren mit einem HPV-Test nach 6-12 Monaten ohne zytologische Re-Evaluation kontrolliert. Bei einem positiven Testergebnis wird weder zwischen HPV 16/18 und anderen sogenannten Hochrisiko-Typen unterschieden, noch der hohen Inzidenzrate an HPV-positiven Testbefunden (12-18%) bei Frauen in dieser Altersgruppe und der beträchtlichen Rate an Neuinfektionen innerhalb des bis zu einjährigen Testintervalls Rechnung getragen^{5,6}. In dieser Situation erfolgt der Einsatz der Kolposkopie dann sogar entgegen den Empfehlungen der S3-Leitlinie als Screening- und nicht als Abklärungsverfahren. Andererseits unterbleibt eine zytologische Nachkontrolle von Befunden der Gruppe II bei den Frauen ab 35 Jahren, obwohl in der Gruppe II-g hochgradige Läsionen häufiger als in der Gruppe II-p vertreten sind². In Hinblick auf das Kontrollintervall von drei Jahren findet gleichzeitig eine Überbewertung eines negativen HPV-Testergebnisses statt, das insbesondere bei glandulären Läsionen häufiger als bei plattenepithelialen Läsionen vorkommt und als Laborwert auch aus technischen Gründen falsch-negativ ausfallen kann. Die in der Labormedizin übliche Praxis, nicht plausible entscheidende Testergebnisse kurzfristig zu kontrollieren, findet beim HPV-Test keine Anwendung. Diesem Dilemma wird selbst in der S3-Leitlinie, im Gegensatz zum vorgeschriebenen Algorithmus, durch die Empfehlung einer Kotest-Kontrolle in 12 Monaten Rechnung getragen.

Bei den Frauen ab 35 Jahren entsteht eine beträchtliche Anzahl an positiven Screeningbefunden durch positive HPV-Testergebnisse bei negativem zytologischen Befund. Nach 12 Monaten soll der Kotest wiederholt und bei gleichartigen Ergebnis eine kolposkopische Abklärung erfolgen. Es ist davon auszugehen, dass etwa in der Hälfte dieser Fälle der HPV-Test erneut positiv ausfällt bei meist wiederum negativem zytologischen Abstrichbefund. Folglich kommt dann die Kolposkopie auch hier als Screening-Methode zum Einsatz. Erschwerend kommt hinzu, dass mit steigendem Lebensalter der Vorsorgeteilnehmerinnen die Rate an inadäquaten Kolposkopien zunimmt⁷. In Studien wurden unter derartigen Umständen lediglich einzelne CIN2-Läsionen vor dem Auftreten zytologisch auffälliger Befunde entdeckt, jedoch keine Karzinomvorstufen (CIN3, AIS)^{8,9}. Gemäß der S3-Leitlinie wird die

Empfehlung zur kolposkopischen Abklärung bei HPV-basiertem Screening daher folgerichtig lediglich bei Nachweis von HPV 16/18 als evidenzbasiert empfohlen.

Unverständlich ist die Entscheidung, Frauen nach vollständiger Hysterektomie unabhängig von der Anamnese generell vom Screening auszuschließen. Dies widerspricht sowohl den European Guidelines¹⁰ als auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. In ersterer wird eine Weiterführung des Screenings empfohlen zumindest für die Frauen, bei denen die Entfernung der Epithelläsion durch Hysterektomie nicht sicher nachgewiesen wurde. Bei letzterer eine Fortführung des Screenings bei hysterektomierten Frauen mit positivem HPV-Testergebnis. In zwei Studien über Vaginalkarzinome wird übereinstimmend festgestellt, dass eine reguläre Abstrichkontrolle im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings nach vollständiger Hysterektomie indiziert ist bei positivem HPV-Testergebnis, bei Hysterektomie wegen HPV-assoziiierter Erkrankung, und bei Hysterektomie aus anderer Indikation, wenn anamnestisch HPV-assoziierte Erkrankungen bekannt sind^{12,13}.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Bestimmungen der oKFE-RL bei der Zervixkarzinom-Vorsorge und -früherkennung Erfahrungen und publizierte Datenerhebungen aus Deutschland unberücksichtigt lässt. Evidenzen werden aus Studien anderer Länder mit andersartigen Gesundheitssystemen und abweichenden zytologischen Klassifikationen abgeleitet. In Teilen wird sowohl von den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms, als auch, bezüglich vollständig hysterektomierter Frauen, von der Europäischen Leitlinie abgewichen. Aktuelle Studienergebnisse zur Indikation für eine Teilnahme auch vollständig hysterektomierter Frauen an der Abstrichuntersuchung im Rahmen des organisierten Screenings zur Prävention des Vaginalkarzinoms wurden ignoriert. Die HPV-Bestimmung zur Abklärung von Läsionen ohne oder mit nur geringem Risiko erfolgt ohne HPV-Subtypisierung und damit ohne Nachweis bestehender oder stattgehabter Infektionen mit erwiesenermaßen kurz- bis mittelfristig hohem Risiko¹¹. Mit Ausnahme des Lebensalters findet eine Berücksichtigung der für das Risiko einer Zervixkarzinomentwicklung relevanten anamnestischen Daten nicht statt¹⁴. Dies führt zwangsläufig zu einer hohen Zahl an medizinisch indizierten Abweichungen von dem vorgegebenen Abklärungsalgorithmus. Es ist vorauszusehen, dass die im Rahmen des oKFE-RL erhobenen Daten nicht geeignet sein werden, die Leistungsfähigkeit des im Januar 2020 eingeführten Screeningverfahrens nach der vorgegebenen Laufzeit repräsentativ und statistisch korrekt zu bewerten.

Die vom G-BA beschlossenen, verbindlichen Algorithmen bedürfen daher aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Zytologie einer unmittelbaren Korrektur unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, die mit der zugrunde gelegten Münchner Nomenklatur und innerhalb des nationalen Gesundheitswesens gewonnen wurden. Bei der Überarbei-

tung der Gesetzesvorgaben ist die Einbeziehung von Experten aus der Gruppe der praktisch tätigen und aktiv in der Prävention des Zervixkarzinoms erfahrenen Ärzte unumgänglich.

Literatur

1. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Langversion 1.0 – Dezember 2017 AWMF-Registernummer 015/027OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>
2. Marquardt K, Kossowski I, Pfandzelter R.: Münchener Nomenklatur III. Bundesweite Jahresstatistik nach der Nomenklaturreform. Frauenarzt, 58: 706-713, 2018
3. Marquardt K, Ziemke P: Münchner Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko. Verlaufsbeobachtung bei auffälligen plattenepithelialen Befunden. Pathologe 39: 57-64, 2018
4. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, et al.: Das Procedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 56: 10-13, 2015
5. Petry KU, Luyten A, Justus A, et al.: BMC Inf. Dis.13, 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-135
6. Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, et al.: HPV prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. BMC Cancer 16, 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2961-2
7. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, et al.: Utility and reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy classification of transformation zones in daily practice: A multicenter study of the German Colposcopy Network. J Low Genit Tract Dis 19: 185-188, 2015
8. Chiappetta C, Puggioni C, Lendaro E, et al.: Evaluation of the management of hr-HPV+/Pap test- women: Result at 1-year recall. Int J Clin Exp Pathol 8: 16089-16096, 2015
9. Hashiguchi M, Nakao Y, Honda A, et al: What has changed since the introduction of human papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan – a social experiment. Acta Cytol 63: 385-390, 2019
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. International Agency for Research on Cancer, Luxembourg, 2nd Edition, 2008
11. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al.: Human papillomavirus testing in prevention of cervical cancer. JNCI 103: 368-383, 2011
12. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, et al.: Abnormal Pap smear and diagnosis of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. Medicine 94: e1827, 2015
13. Cong Q, Sng Y, Wang Q, et al. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. BioMed Res Intern 2018, doi.org/10.1155/2018/5894801
14. Kühn W, Giesecking F, Menton S, Menton M: Abklärung zytologisch auffälliger Abstriche jenseits der Algorithmen des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). gyn 24, 1-8, 2019

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zytologie
Prof. Dr. H. Griesser, Präsident