

Aus der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe

(Prof. Dr. med. G. Emons)

Im Zentrum Frauenheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Validierung eines neuen Instrumentes (PapCone) zur zytologischen  
Abstrichentnahme an der Cervix uteri

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sandra Sander

aus

Northeim

Göttingen 2010

**Dekan:** Prof. Dr. med. C. Frömmel

**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. G. Emons

**II. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. C. Stadelmann-Nessler

**III. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. T. Crozier

**Tag der mündlichen Prüfung:** 09.03.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1 Teilnehmende Ärzte und Studienvorbereitung	8
2.2 Wahl der Instrumente	8
2.3 Entnahme- und Ausstrichtechnik	10
2.4 Zeitablauf	12
2.5 Ethikkommission	13
2.6 Überprüfung des Protokolls	13
2.7 Färbung	13
2.8 Patientinnen	13
2.9 Einsenderangaben	13
2.10 Zytologische Auswertung	14
2.11 Einzelauswertung der Ärzte	17
2.12 Lernkurven	18
2.13 Fragebogen	18
2.14 Datenverwaltung	18
2.15 Interessenkonflikt	18
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Entnahmeinstrumente in der Altersverteilung	19
3.1.1 Alters-Bias	19
3.1.2 PapCone versus PapCone/Bürste	20
3.1.3 Endozervikalzell-Nachweis (Altersverteilung)	20
3.1.4 Kontrollbedürftige zytologische Befunde (Pap IIW)	22
3.1.5 Pap III	23
3.2 Kurative/präventive Zytologien	23
3.3 Einsenderangaben	24
3.3.1 Makroskopisch sichtbare Blutungen	24
3.3.2 Mukorrhoe	25
3.3.3 Hysterektomien	26
3.3.4 Plausibilitätsprüfung	26

3.3.5	Fakultative Einsenderangaben.....	27
3.4	Zytologische Auswertung.....	27
3.4.1	Glanduläre Atypien.....	27
3.4.2	Degenerationen.....	28
3.4.3	Pap-Gruppen.....	28
3.4.4	Endozervikalzellen.....	29
3.5	Zytomorphologische Detailauswertung (Teilkollektiv).....	29
3.5.1	Quetschartefakte.....	30
3.5.2	Zellüberlagerungen.....	30
3.5.3	Blutbeimengung.....	32
3.5.4	Zellmenge.....	33
3.6	Einzelauswertung der Ärzte.....	34
3.6.1	Endozervikalzellen.....	34
3.6.2	Pap IIW-Befunde.....	35
3.6.3	Lernkurven.....	36
3.7	Einsenderbefragung.....	38
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>41</b>
4.1	Spatel/Bürste und PapCone im Vergleich.....	41
4.1.1	EC-Zellen.....	41
4.1.2	Pap IIW/III-Rate.....	42
4.1.3	Präkanzerosedetektion.....	42
4.1.4	Zytologische Detailauswertung.....	43
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur und kritische Diskussion.....	44
4.2.1	Endozervikalzellen als Surrogatmarker?.....	44
4.2.2	Sensitivität und Spezifität von Spatel/Bürste und PapCone.....	47
4.2.3	Einzelauswertung der Ärzte mit hoher individueller Streubreite.....	47
4.3	Befragung der Einsender nach Studienabschluss.....	49
4.4	Kann PapCone als Entnahmeanstrument zugelassen werden?.....	50
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>60</b>

## 1. Einleitung

Papanicolaou gilt unbestritten als Begründer der Klinischen Zytologie. Auf einem Kongress in Michigan 1928 (Papanicolaou 1928) trug er erstmalig seine Beobachtungen von Atypien an der Einzelzelle unter dem Titel „New cancer diagnosis“ vor. Weniger bekannte, zeitgleiche Publikationen stammen von Aurel Babes („Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis“) (Babes 1928) und O. Viana („La diagnosi precoce del cancro uterino mediante lo striscio“) (Viana 1928). Die Beobachtungen sämtlicher Autoren blieben völlig unbeachtet, galt doch zur damaligen Zeit die unumstößliche Lehrmeinung, die Dignität eines Tumors sei ausschließlich aus der Zellarchitektur, somit aus dem Gewebe, ablesbar.

Die Überwindung des Widerstandes seitens der namhaftesten Pathologen dieser Zeit gegen die Zytologie findet seinen Ausdruck in der Latenz zwischen den ersten Publikationen und der allgemeinen Anerkennung der gynäkologischen Exfoliativ-Zytologie als Methode der Krebsfrüherkennung des Zervix-Karzinoms. So vergingen mehr als drei Jahrzehnte (Beck 1986), bis sich beispielsweise in Deutschland 1960 die Deutsche Gesellschaft für Zytologie gründete. Ende der 60er Jahre etablierten sich die ersten Zytologie-Schulen und im Jahre 1971 wurde in der Bundesrepublik ein Krebsfrüherkennungs-Programm eingeführt, das bis heute ein weltweites Unikat ist, indem sich gesunde Frauen einer Krebsvorsorge als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen unterziehen können. Andere Industrie-Nationen bieten vergleichbare staatliche Screeningprogramme an (Antilla 1991). 1974 wurde schließlich eine für den gesamten deutschen Sprachraum verbindliche zytologische Terminologie festgelegt („Münchener Nomenklatur“), die bis auf geringe Ergänzungen und Verfeinerungen noch heute Gültigkeit hat.

Die geniale Erkenntnis von Papanicolaou, dass bereits die Einzelzelle sichere und reliable Dignitätskriterien besitzt, ist heute unumstritten, die Zytologie somit integraler Bestandteil der klinischen Morphologie.

Der „Siegesszug“ der Zytologie begann mit der allseits bekannten „British-Columbia-Studie“ (Anderson 1992), die eindrucksvoll die Bedeutung der Zytologie bezüglich der Inzidenz-Reduktion des Zervix-Karzinoms bestätigen konnte.

Mit Einführung der zytologischen Untersuchung 1955 in West-Kanada, kam es zu einem dramatischen Abfall der Erkrankungen am Gebärmutterhals-Krebs und spiegelbildlich zu einem Anstieg der Präkanzerosen (Ca in situ). Mit der Inzidenz-Reduktion war gleichzeitig der Abfall der Mortalität zu verzeichnen. Dieser grundlegenden Studie folgte eine Anzahl vergleichbarer Untersuchungen weltweit, die den Einfluss der Zytologie auf die Karzinom-Inzidenz der Zervix uteri eindrucksvoll belegten.

In einer groß angelegten Studie der BÄK wurden nach Einführung der gesetzlichen Früherkennung die Daten von 748.841 zytologischen Untersuchungen in den Jahren 1971 - 1980 statistisch ausgewertet: während der Anteil der neu entdeckten leichten und mäßigen Dysplasien nahezu um das 3fache anstieg, fiel die Rate der invasiven Zervixkarzinome mit zunehmender Anzahl der Untersuchungen stark ab. Auch das Verhältnis der invasiven Zervixkarzinome zum Ca in situ verschob sich zugunsten der Präkanzerosen (von 45 : 55 auf 15 : 85) (Soost 1990).

In Deutschland ist die Zervixkarzinom-Inzidenz zwischen 1963 und 2003 um etwa 70 % (von 36/100.000 auf 12/100.000) gesunken (Becker 1997, Black 1997, Soost 1987, Soost 1990), begleitet von einer Mortalitätssenkung von 50 %.

Die Einführung der Krebsfrüherkennungs-Untersuchung war somit ein Meilenstein in der Bekämpfung des Zervix-Karzinoms: nach wie vor ist der Gebärmutterhals-Krebs in den Entwicklungsländern der häufigste Krebs der Frau (Kivlahan 1986, Quinn 1999). In den Industrie-Nationen mit einem weitgehend funktionierenden Früherkennungsprogramm ist das Zervix-Karzinom dagegen auf Rang 8 - 11 der weiblichen Karzinome verdrängt worden (Parkin 1993, Parkin 2005, Robert-Koch-Institut 1999).

Dieser Erfolg ist im Wesentlichen auf die Zytologie zurückzuführen, so dass Schenck 1999 zu Recht folgende apodiktisch erscheinende Feststellungen traf:

„Der Zervix-Abstrich ist der erfolgreichste Krebstest aller Zeiten! Einen vergleichbaren Erfolg in der Bekämpfung eines anderen häufigen Karzinomtyps gibt es nicht. Während in der Krebsfrüherkennung etwa des Mamma-Karzinoms die Diagnose eines kleinen Karzinoms und seine operative Entfernung als Erfolg gewertet wird, betrachtet man die zytologische Erkennung eines Mikro-Karzinoms der Zervix bereits als Misserfolg der Krebsfrüherkennung.“

Weiter: „Während es bei der Zervix-Zytologie bereits schon ein Misserfolg ist, wenn die Inzidenz des Zervix-Karzinoms nicht um 80 - 90 % gesenkt werden konnte, wäre in einem anderen Organbereich eine Senkung der Todesfälle um 10 - 20 % bereits ein großer Erfolg“ (vgl. Mammographie-Screening) (Schenck 1999, S. 187).

Neben der Mortalitätsenkung führt die Zytologie zudem zu einer unvergleichlichen Morbiditätsreduktion aufgrund zuverlässiger Detektion der Präkanzerosen. Auch diesbezüglich unterscheidet sich die Zytologie deutlich von anderen Screening-Programmen (z. B. Mamma-Ca). Die Erkennung der Krebsvorstadien durch die Zytologie hat bezüglich der Mortalität ein unvergleichlich höheres Reduktionspotential als jede Behandlungsmaßnahme früher Krebsstadien, die Inzidenzverschiebung zugunsten der Vorstadien (Christopherson 1970, Christopherson 1976, Kasper 1970, Kim 1978, Timonen 1977) war somit der wesentliche Durchbruch in der Anerkennung der gynäkologischen Exfoliativ-Zytologie.

Die „Erfolgsstory“ der Zytologie darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Methode nicht perfekt ist: nach wie vor sterben auch in Industrie-Nationen mit einem weitgehend funktionierenden Zytologie-Screening Frauen am Zervix-Karzinom. Aufgrund aktueller Daten sind in Deutschland jährlich 6.200 Neuerkrankungen und ca. 1.700 Sterbefälle zu verzeichnen (Robert-Koch-Institut).

Welche Ursachen liegen hierfür zugrunde?

Zum einen haben wir in Deutschland ein rein opportunistisches System, d. h. es steht im reinen Belieben der Frauen, wann und wie oft sie sich der „Krebsvorsorge“ unterziehen. Die Beteiligung der zur Vorsorgeuntersuchung berechtigten Frauen liegt über alle Altersgruppen laut RKI bei knapp 50 % (Kahl 1999, Schenck 2000), eine deprimierende Zahl, die Anlass zur Ursachenanalyse sein sollte. Des Weiteren ist eine Stagnation resp. Abnahme der Beteiligungsrate in den letzten Jahren zu verzeichnen.

Betrachtet man die Teilnehmer-Rate altersspezifisch (Abb. 1) (Altenhofen 2005), so erkennt man einen deutlichen Abfall bei älteren Frauen, so dass die Zielgruppen nur unvollständig erfasst werden.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, findet sich hinsichtlich der Inzidenz ein erster Altersgipfel bei den perimenopausalen Frauen, ein zweiter Inzidenzanstieg zeigt sich bei der Frau im Senium, die aufgrund ihrer sehr mangelnden Beteiligung nicht in den Genuss der Krebsfrüherkennung kommt.

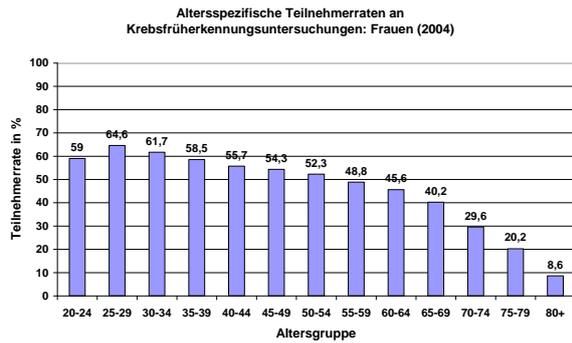


Abb.1) Altersspezifische Teilnehmerquote an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen für Frauen in Deutschland (2004) (Altenhofen 2005)

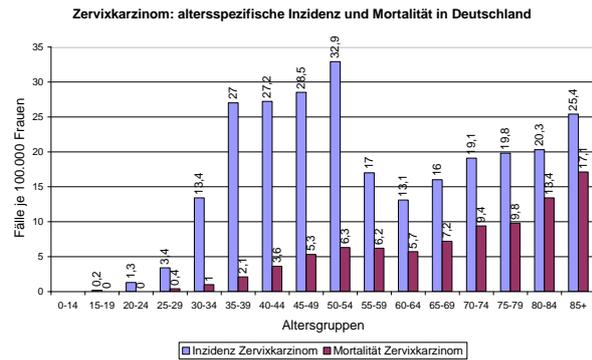


Abb. 2) Altersspezifische Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2004)

Marquardt beschrieb in einer aktuellen Studie (Marquardt 2004) die enge Beziehung zwischen Tumorstadium und Screening-Anamnese (Abb. 3). Die Auswertung des Krebsregisters von Mecklenburg-Vorpommern ergab, dass nur 12 % der fortgeschrittenen Karzinomstadien (pT2 und höher) bei denjenigen Frauen gefunden wurden, die regelmäßig, d. h. nahezu jährlich die Krebsvorsorge-Untersuchung wahrgenommen haben.

Tumorstadium und Screening-Anamnese							
Tumorstadium	Teilnahme am Screening						Summe
	Regelmäßig		Unregelmäßig		Gar nicht		
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	
pT1	52	88	108	88	124	58	284
<b>pT2 und höher</b>	7	12	15	12	90	<b>42</b>	112

Abb. 3: Beziehung zwischen Tumorstadium und Screening-Anamnese (Mecklenburg-Vorpommern) (Marquardt 2004)

42 % der fortgeschrittenen Krebsstadien entfielen hingegen auf Frauen, die nicht (d. h. innerhalb der letzten 5 Jahre vor Erkrankung) an der Krebsvorsorge teilgenommen hatten. Marquardts Schlussfolgerung:

„Die meisten und fortgeschrittenen Karzinome traten bei gar nicht oder unregelmäßig untersuchten Frauen auf. So wäre die Erhöhung der Teilnehmerquote die wichtige Maßnahme zur Senkung der Restinzidenz und Restmortalität des Zervix-Karzinoms.“ (Marquardt 2004, S. 13)

Im Gegensatz zum opportunistischen System haben organisierte Programme mit einem flächendeckenden Krebsregister und einem gut funktionierenden Call-Recall-System eine wesentlich bessere Erfolgsbilanz aufzuweisen (La Vecchia 1987).

In Island nehmen nahezu 100 % der Frauen regelmäßig an der Krebsvorsorge teil mit der Folge einer 70 %igen Inzidenz-Reduktion zwischen 1965 und 1980. In Norwegen dagegen gibt es keinerlei Vorsorge-Empfehlungen, nur 5 % der Frauen unterziehen sich dem Pap-Test mit der Folge einer Inzidenz-Zunahme von 15 % im selben Untersuchungsintervall!

Neben der mangelnden Beteiligungsrate der Frauen als Ursache für die Restinzidenz und Restmortalität steht in den vergangenen Jahren die Zytologie selbst auf dem Prüfstand. Dabei entzündete sich die Kritik an der Zytologie als Screeningmethode vor allem an ihrer mangelnden Sensitivität als Ursache für Diagnoseversagen. Während in älteren Lehrbüchern der Zytologie die Falsch-negativ-Rate kaum Erörterungsgegenstand war, weil man der Zytologie eine nahezu fehlerfreie Detektion unterstellte, wurde im vergangenen Jahrzehnt deutlich, dass der **Einzelabstrich** mit einer respektablen Fehlerrate behaftet ist. Die Sensitivität der Zytologie in Europa und weltweit zeigt in den Literaturangaben eine außerordentliche Streubreite zwischen 40 % und 80 %. Im Umkehrschluss haftet somit der Zytologie für den Einzelabstrich eine Falsch-negativ-Rate von 80 % - 40 % an, eine prima vista erschreckend hohe Zahl für einen Screening-Test.

Stellt man sich die Frage nach der Ursache dieser mehr oder weniger mangelnden Sensitivität, so ist überraschenderweise festzustellen, dass etwa 70 % der falsch-negativen zytologischen Befunde abstrichbedingt sind (Beilby 1982, Gay 1985, Hilgarth 1981, Martin-Hirsch 2005, McCrory 1999, Rammou-Kinia 1991, Soost 1990, Vooijs 1985).

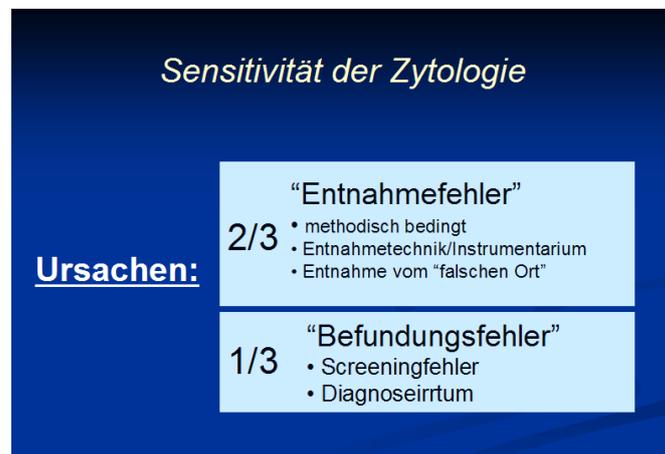


Abb. 4: Sensitivität der Zytologie

Dies bedeutet, dass sich auch unter Kenntnis des positiven histologischen Befundes retrospektiv keinerlei Zielzellen der präkanzerösen Läsion im zytologischen Abstrich nachweisen lassen (Morell 1982). Nur in 30 % der Fälle ist der falsch-negative zytologische Befund auf Screeningfehler der Zytologie-Assistentin oder auf einen Interpretationsirrtum des Zytologen selbst zurückzuführen. Der in diesem Zusammenhang benutzte Begriff „Entnahmefehler“ ist irreführend, da er per se eine Schuldzuweisung bei der Zellentnahme durch den Arzt unterstellt. Dies entspricht nicht den tatsächlichen Verhältnissen.

Aus den Ausführungen lässt sich folgerichtig ableiten, dass die Sensitivität der Zytologie weniger durch Innovationen (z. B. Dünnschicht-Zytologie) als vielmehr durch geeignete Entnahme-Instrumente und eine den anatomischen Gegebenheiten angepasste Entnahmetechnik nachhaltig zu verbessern wäre. Dem zytologischen Abstrich (Zellentnahme und Ausstrich auf dem Objektträger) kommt damit eine immense Bedeutung hinsichtlich der zytologischen Qualitätssicherung zu. Eine effektive Verbesserung der Detektion präkanzeröser Läsionen der Zervix uteri ist somit vorrangig durch eine höhere Beteiligung der weiblichen Bevölkerung am Krebsvorsorgeprogramm einerseits („man kann nur etwas diagnostizieren, wenn die Patientin auch zur Krebsvorsorge erscheint“) und durch eine

Verbesserung der Abstrichtechnik („man kann nur das diagnostizieren, was auch auf dem Objektträger angekommen ist“) zu erzielen.

Aufgrund der in den letzten Jahren intensiv untersuchten Sensitivität der Zytologie und der hierfür vorrangig verantwortlichen Abstrichproblematik erkannte der Gemeinsame Bundesausschuss „dringenden Handlungsbedarf“.

Der Unterausschuss „Prävention“ befasst sich seit Januar 04 mit dem Beratungsthema „Früherkennung des Zervix-Karzinoms“ und erkannte aufgrund der vorrangig entnahmebedingten Sensitivitätsminderung und der alarmierenden Datenlage zum zytologischen Abstrich mit höchst unterschiedlichen Abstrichtechniken sowie einer Vielzahl von im Handel befindlichen Entnahme-Instrumenten die Notwendigkeit, eine Richtlinienanpassung zur Qualitätssicherung des Pap-Tests aus der Beratung des Gesamtkomplexes vorzuziehen. Am 19.07.2005 wurde demnach eine Änderung resp. Ergänzung der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen“ (kurz: „Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“) beschlossen, diese Richtlinien-Änderung ist seit Oktober 2005 rechtswirksam.

Wesentlicher Bestandteil dieser modifizierten Richtlinien war die Feststellung, dass der zytologische Abstrich „in der Regel mit Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“ zu entnehmen sei. Da es sich nicht um Empfehlungen, sondern um Richtlinien handelt, ist dieser Ergänzung auch aus forensischen Gründen eine hohe Verbindlichkeit beizumessen.

Beratungsgrundlage des GemBa war offensichtlich eine Metaanalyse von Cochrane Database (Martin-Hirsch 2005).

Die geänderten Richtlinien hatten eine z. T. massive Kritik der Zytologen und Anwender (Berufsverband der Frauenärzte) zur Folge.

Seitens der niedergelassenen Gynäkologen wurde vor allem die eingeschränkte Praktikabilität und die iatrogen induzierte Blutung bei der Zellentnahme beanstandet, so dass vielseitig die Forderung erhoben wurde, weitere Entnahme-Instrumente zu validieren und im Falle der Gleichwertigkeit gegenüber Spatel und Bürste in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien ergänzend einzubeziehen. Das besondere Augenmerk richtete sich dabei auf die Anwendung von Simultan-Instrumenten mit der den anatomischen Gegebenheiten gleichzusetzenden Eigenschaften von Spatel **und** Bürste. Zum Zeitpunkt der seitens des GemBa erlassenen Richtlinien-Ergänzung war an der Universitäts-Frauenklinik Göttingen (Huschmand) ein Simultan-Instrument, bestehend aus einem kegelartigen Schaumstoff, entwickelt worden, das insbesondere hinsichtlich seiner einfachen Handhabung bei Zellentnahme und Ausstrich imponierte und sich nach Aussagen der beurteilenden Zytologen durch seinen „monolayerartigen“ Zellreichtum auf dem Objektträger auszeichnete.

Die Universitäts-Frauenklinik veranlasste daraufhin die Vergabe einer Dissertation, um in einer groß angelegten Vergleichsstudie PapCone zu validieren. In dieser Vergleichsstudie, an der neben der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Göttingen insgesamt 40 niedergelassene Gynäkologen/Gynäkologinnen aus Göttingen und seinem Umfeld teilnahmen, sollte die Validität von PapCone gegenüber Spatel/Bürste und im „historischen Vergleich“ gegenüber Watteträger, dem bis zum Oktober 2005 gebräuchlichsten Entnahme-Instrument in Deutschland, überprüft werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Teilnehmende Ärzte und Studienvorbereitung:

Vor Aufnahme der Studie wurden sämtliche einsendenden Frauenärzte/Frauenärztinnen des Zytologischen Laboratoriums Einbeck aus dem südniedersächsischen Raum angeschrieben und ihnen die Teilnahme an der Studie angeboten.

Im März 2006 trafen sich die Interessenten zur Vorstellung der beabsichtigten Studie.

Bei dieser Info-Veranstaltung erhielten die Teilnehmer Informationen über Aufbau und Ziel der Studie mit einer detaillierten Beschreibung der Handhabung der Abstrichinstrumente. An einem Zervixphantom konnte jeder Teilnehmer die Abstrichtechnik trainieren. Auch die Ausstrichtechnik auf den Objektträger wurde instrumentenbezogen detailliert demonstriert und geübt.

Im Rahmen dieser Veranstaltung wurden Fragen und Anregungen der Interessenten diskutiert und Verbesserungsvorschläge in das Studiendesign eingebaut.

Insgesamt 40 Gynäkologen/innen und die Universitäts-Frauenklinik Göttingen erklärten anschließend ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Nachfolgend wurden sämtliche Ärzte noch einmal in ihrer Praxis besucht, um sie erneut mit Hilfe des Phantoms und des Objektträgers mit der Handhabung genauestens vertraut zu machen und sie über die Formularverwendung und Kennzeichnung der Präparate zu instruieren.

Darüber hinaus erhielt jeder der Ärzte vor dem Gespräch eine schriftliche Zusammenfassung der Entnahme- und Ausstrichmethodik, auf der zudem persönliche Merkhilfen notiert werden konnten (siehe Anhang 1).

### 2.2 Wahl der Instrumente:

Bei den zur Wahl stehenden Entnahmeinstrumenten handelt es sich zum einen um die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GemBa) seit Oktober 2005 vorgeschriebene Kombination von Spatel und Bürste, zum anderen um das an der Universitäts-Frauenklinik Göttingen entwickelte Simultaninstrument PapCone.

Im Bereich der medizintechnischen Instrumente gibt es eine Vielzahl verschiedener Spatel. Da seitens des GemBa keine präzise Definition des Spatels erfolgte, musste unter den vom Handel angebotenen Spatelvarianten eine Auswahl getroffen werden.

Der im HNO-Bereich gebräuchliche Mundspatel mit seinen konvexen Enden kam wegen seiner geringen Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten der Portio nicht in Betracht.

Auch der vielseitig angewandte Szalay-Spatel mit seinen Formvarianten (Abb. 5a) schied prinzipiell aus, da er als Simultaninstrument für Endo- und Ektozervix (Abb. 5b) die zusätzliche Verwendung einer Bürste für den CK-Kanal nicht erforderte. Der Szalay-Spatel konnte somit vom GemBa nicht gemeint sein, da er für den in den Richtlinien festgelegten fraktionierten Abstrich nicht plausibel wäre.

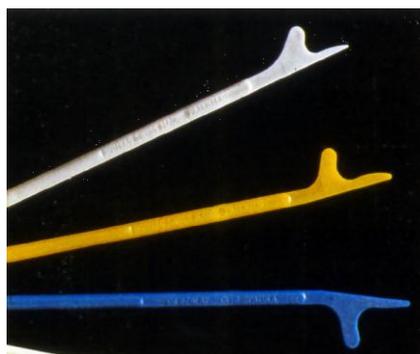


Abb.5a: Szalay-Spatel

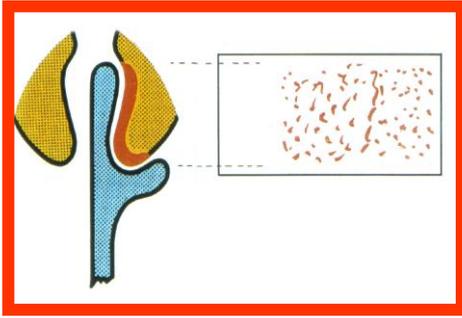


Abb. 5b: Szalay-Spatel („Simultaninstrument“)

Wie eine persönliche Umfrage bei einigen zytologischen Laboratorien ergab, empfehlen daher die meisten Zytologen das bereits 1949 von Ayre beschriebene und entwickelte Entnahmeanstrument.

Es handelt sich hierbei um einen Spatel mit einer leicht konkaven Ausbuchtung (Abb. 6a und 6b). Dieser Ayre-Spatel wird in mehreren Varianten im Handel angeboten, wobei der Spatelgriff entweder flach oder als Rundstiel zur Anwendung kommt.



Abb. 6a: Ayre-Spatel (Rundstiel)

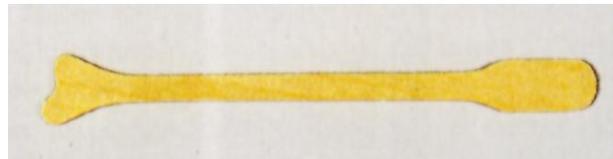


Abb. 6b: Ayre-Spatel (Flachstiel)

Rundstiellige Ayre-Spatel übersteigen allerdings die Investitionsbereitschaft der Gynäkologen und zytologischen Labore, so dass wir uns unter Berücksichtigung der Praxisgegebenheiten zur Verwendung des Ayre-Flachstielspatels entschieden.

Diese Spatelvariante wird im Übrigen aus Kostengründen von den Vertriebsfirmen laut Umfrage vorrangig benutzt.

Aus unserer Sicht konnte es nicht sinnvoll sein, die durchaus praktikable Rundstielvariante des Ayre-Spatel für unsere Studie zu benutzen, wenn diese in der gynäkologischen Praxis aus den genannten finanziellen Gründen kaum oder gar nicht zur Anwendung kommt

Die Cyto-Bürste (nach Stormby) wird von der Industrie ebenfalls in kleineren Varianten angeboten, allerdings ohne wesentlichen Einfluss auf die Entnahme- und Ausstrichtechnik.

Cytobrush ist ein Rundstielinstrument mit einem etwa 1 cm langen, konisch konfigurieren Nylonbürstenaufsatz (Abb. 7).

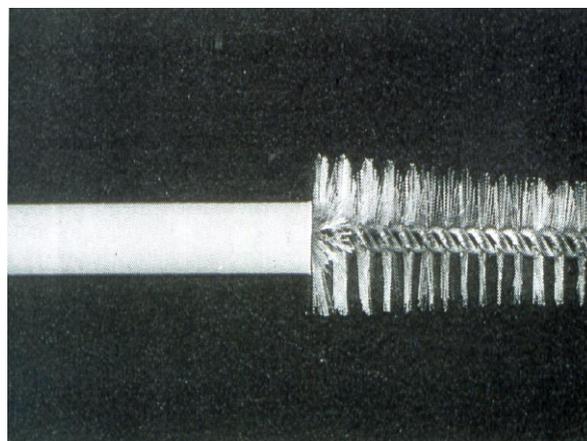


Abb. 7: Cytobrush

PapCone (Firma Otto Bock) ist ein Rundstielinstrument mit einem gut komprimierbaren Schaumstoffkonus, der zu zwei Dritteln in den CK eingeführt wird, während das proximale Drittel einen Großteil der Zirkumferenz der Ektozervix erfasst.

Die speziell angeraute Oberfläche des Schaumstoffs entnimmt somit bei Rotation des Instruments um 360° die exfoliierten Drüsen- und Plattenepithelien simultan aus Endo- und Ektozervix (Abb. 8).



Abb. 8: PapCone

PapCone erfüllt damit die Bedingungen respektive Vorstellungen des GemBa hinsichtlich der Zellgewinnung von beiden für die Zervix-Karzinogenese entscheidenden Regionen der Zervix uteri (Zervikalkanal/Portio vaginalis cervicis).

Die Länge des Schaumstoffkegels berücksichtigt exakt die Breite des Objektträgers, so dass PapCone in seiner gesamten Fläche auf dem Objektträger ausgerollt werden kann.

Alle benutzten Geräte sind somit für ihre ausschließliche Zweckbestimmung eingesetzt und CE-zertifiziert.

### **2.3 Entnahme- und Ausstrichtechnik:**

Um einen korrekt ausgeführten Abstrich zu gewährleisten, muss die Portio mittels Spekula sorgfältig eingestellt werden und, wenn möglich, die vaginalseitig sichtbare Transformationszone dargestellt sein. Die Spekula sollten frei von Desinfektions- und Gleitmitteln sein, da ansonsten die Struktur und Anfärbbarkeit der Zellen verändert werden könnte. Lediglich eine physiologische Kochsalzlösung kann zum Anfeuchten der Spekula verwendet werden.

Vaginale Untersuchungen, Spülungen oder Einlage eines Medikamentes sollten mindestens 24 Stunden vor dem Abstrich unterlassen werden.

Die Portiooberfläche sollte vor einem Abstrich weder abgewischt, noch mit Essigsäure behandelt werden, wie beispielsweise bei erweiterter Kolposkopie, um einen Zellverlust oder eine Zellläsion zu vermeiden.

Vor Entnahme des Zellmaterials wurde der Objektträger am Mattrand per Bleistift mit den Daten der Patientin versehen, so dass eine Verwechslung des Präparates ausgeschlossen war und die Fixation unverzüglich nach dem Abstrich erfolgen konnte.

Für alle fraktionierten Abstrichmethoden gilt der Grundsatz, zunächst von der Portiooberfläche und anschließend aus dem CK-Kanal abzustreichen.

Mit dieser Reihenfolge wird eine Kontamination der Portio durch iatrogene Blutungen beim CK-Abstrich vermieden.

**Ayre-Spatel:** Der Ayre-Spatel besitzt eine konkave Ausbuchtung, deren rundliche Spitze auf das Orifizium externum des Muttermundes aufgesetzt wird, so dass sich die Spatelkonkavität um die Muttermundlippe rotieren lässt (Abb. 9a). Nach einer Rotation um  $360^\circ$  wird mit der der Rotationsrichtung entsprechenden Seite das gewonnene Material auf zwei Drittel des Objektträgers ausgestrichen. Die der Rotationsrichtung abgewandten Seite ist weitgehend zellfrei, wird dadurch nicht ausgestrichen (Abb. 9b).

Da die Ausstrichfläche dieses Holzspatels flach und unflexibel ist, sollte nur mit geringem Druck auf das Präparat gearbeitet werden, um Quetschartefakte zu vermeiden.

Bei nicht vollständig abgestrichener Erythroplakie kann vor Ausstrich des Zellmaterials zusätzlich die nicht erfasste Peripherie der Erythroplakie mit demselben Gerät abgeschabt werden.

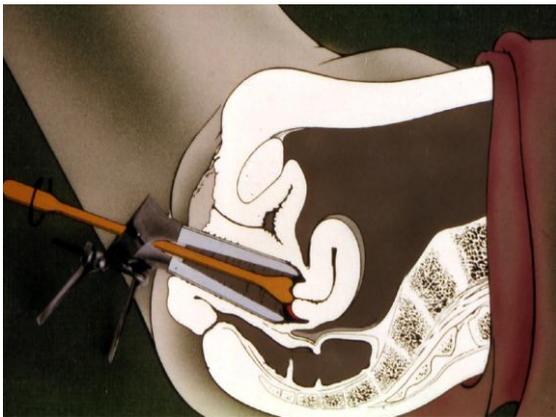


Abb. 9a: Ayre-Spatel (Zellentnahme)  
(Hufschmid 1980)



Abb. 9b: Ayre-Spatel (Zellausstrich)  
(Hufschmid 1980)

**Cyto-Brush:** Im Anschluss an den ektozervikalen Abstrich wird die Bürste für den endozervikalen Anteil eingesetzt. Unter leicht rotierenden Bewegungen sollte eine vollständige Penetration des Zervikalkanals erfolgen. Nach zweimaligem Rotieren ( $2 \times 360^\circ$ ) im Zervikalkanal wird die Zyto-Bürste durch ein der Ausstrichrichtung entgegengesetztes Ausrollen auf dem verbleibenden Drittel des Objektträgers ausgestrichen.

Die Verwendung von 2 Objektträgern jeweils für Spatel und Bürste ist aus ökonomischen Gründen nicht akzeptabel und führt im Übrigen erfahrungsgemäß infolge ‚Ermüdung‘ zur verringerten Screening-Vigilanz beim 2. Objektträger.

**PapCone:** Auch für den Gebrauch von PapCone ist lediglich ein Objektträger zu benutzen. Der Schaumstoffkonus des PapCones wird zu  $2/3$  in den Zervikalkanal eingeführt (Abb. 10 a und b), so dass das verbleibende Drittel die Zellen der Portiooberfläche erfasst.



Abb. 10a/b: PapCone

Nach zweimaliger Umdrehung ist es für eine repräsentative Übertragung des entnommenen Zellmaterials auf den Objektträger entscheidend, dass ein zur Ausstrichrichtung gegensinniges Ausrollen des Schaumstoffkonus erfolgt (Abb. 11). Durch diese Scherkraft wird die natürliche Adhäsivwirkung des gläsernen Objektträgers unterstützt, um eine möglichst optimalen Zelltransfer zu gewährleisten.

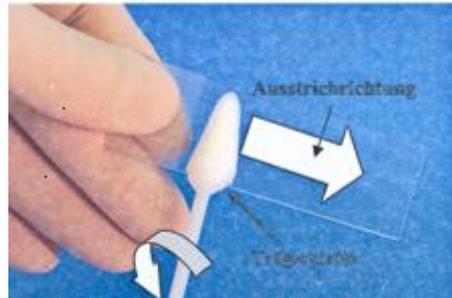


Abb. 11: PapCone (Ausstrichtechnik) (PapCone-Gebrauchsanweisung v. Otto Bock)

Den teilnehmenden Ärzten wurde diese physikalische Wirkung mit folgendem Vergleich illustriert: Der Abrieb eines rollenden Autoreifens ist im Vergleich zur Bremsspur bei Vollbremsung geringer.

Sollte das proximale Drittel des PapCones die Erythroplakie nicht vollständig erfassen, so muss die Peripherie mit demselben Instrument zusätzlich abgestrichen werden, bevor das Zellmaterial auf den Objektträger abgestrichen wird. Die vollständige Erfassung ist belegt, wenn bei der Spekulum-Einstellung der in den Zervixkanal zu 2/3 eingeführte PapCone die gesamte Erythroplakie überdeckt. Sind hingegen periphere Anteile der Erythroplakie erkennbar, ist, wie beschrieben, eine ergänzende Entnahme dieser Areale erforderlich.

**PapCone und Cyto-Brush:** Im Falle eines für PapCone nicht penetrierbaren Zervixkanals wurde hierfür die bereits beschriebene Zyto-Bürste zusätzlich hinzugezogen. Der dann notwendige fraktionierte Abstrich erfolgte, wie im Protokoll beschrieben, zuerst ektozervikal mit PapCone und anschließend endozervikal mit Cyto-Brush. Auf zwei Dritteln des Objektträgers wurde das mit PapCone entnommene Material ausgestrichen. Das verbleibende Drittel wurde für den Bürstenabstrich genutzt.

Nach dem Ausstrich auf den Objektträger erfolgt die bei Papanicolaou-Färbung unerlässliche „sekundenschnelle“ Fixierung des Präparats in alkoholischer Lösung (vorzugsweise 96%iger Isopropylalkohol). Die Fixationsdauer durfte 30 Minuten nicht unterschreiten, eine zeitliche Obergrenze wurde nicht festgelegt (Fixation über mehrere Tage beeinträchtigt die Färbequalität nicht).

Anschließend wurde das Präparat für den Versand luftgetrocknet.

#### **2.4 Zeitablauf:**

Die prospektive Studiendauer war von Mai bis einschließlich August 2006 vorgesehen. Um jedoch die für eine zuverlässige Aussage notwendig erscheinende Gesamtzahl von über 30.000 Abstrichen zu erzielen, verlängerten wir die Studienzeit um einen weiteren Monat (September 2006).

Spatel/Bürste und PapCone kamen monatlich alternierend, im September in einem 2-wöchigen Wechsel zur Anwendung.

Lediglich bei einem durch Stenosierung für PapCone nicht zugänglichen Zervikalkanal war die zusätzliche Verwendung der Cyto-Bürste entsprechend der im Studienprotokoll festgelegten EntnahmeprozEDUREN erforderlich und wurde im Entnahmeprotokoll vermerkt. Die für PapCone vorgesehenen Monate enthielten folglich auch ein Teilkollektiv, das mit PapCone und Bürste abgestrichen wurde. Dieses Kollektiv wurde in den nachfolgenden Analysen entsprechend gesondert ausgewertet.

## **2.5 Ethikkommission:**

Das Studiendesign wurde der Ethikkommission vorgelegt und nach Klärung einiger Sachfragen genehmigt.

## **2.6 Überprüfung des Protokolls:**

Am letzten Tag des jeweiligen Monats erhielten alle Arztpraxen einen Erinnerungsanruf durch das Laboratorium, um nochmals auf den Instrumentenwechsel hinzuweisen.

Da bereits eine makroskopische Betrachtung des Objektträgers eine Diskriminierung zwischen PapCone und Spatel/Bürste zuließ, wurde jedes Präparat auf seine Plausibilität zu den Einsenderangaben überprüft.

Bei Diskrepanz (z.B. fraktionierter Abstrich und mitgeteilte PapCone-Verwendung) erfolgte eine unmittelbare Rücksprache mit der betreffenden Praxis. Insgesamt ist hier zu vermerken, dass diesbezügliche Implausibilitäten nur eine marginale Größenordnung hatten. Implausible Einsendungen blieben für die weiteren Untersuchungen unberücksichtigt.

## **2.7 Die Färbung:**

Die Färbung der zytologischen Präparate wurde nach der modifizierten Papanicolaou-Färbearbeitung für Automatenbetrieb vorgenommen.

## **2.8 Patientinnen:**

Das Patientenkollektiv enthielt Frauen aller Altersgruppen, bei denen im Rahmen der gynäkologischen Krebsvorsorge-Untersuchung sowie bei übrigen gynäkologischen Konsultationen zytologische Abstriche entnommen wurden. Die Abstriche rekrutieren sich aus der Screening-Zytologie (Früherkennung) sowie aus der so genannten Kurativ- und Sonstige-Hilfen-Zytologie. Da Kurativzytologien (insbesondere in der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik) erwartungsgemäß höhere Raten pathologischer Befunde aufweisen, wurden die Verhältniszahlen präventiver/kurativer Zytologien in den einzelnen Monaten überprüft, um einen diesbezüglichen Bias auszuschließen.

Aus gleichem Grund wurde die Altersverteilung der Patienten in Bezug auf die beiden Abstrichverfahren vergleichend untersucht (s. 3.2).

Die Patientin wurde vor dem Abstrich über die Teilnahme an einer Studie, sowie über das Wesen, die Tragweite und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt und von ihr im Falle der Zustimmung die Einverständniserklärung (s. Anhang 2) unterschrieben. Zusätzlich erhielt die Patientin ein Informationsblatt ausgehändigt (s. Anhang 3).

## **2.9 Einsenderangaben:**

Die entnommenen Abstriche wurden zusammen mit einem vorgefertigten Entnahmeprotokoll an das Zytologische Laboratorium Einbeck versandt (s. Anhang 4).

Das Protokoll enthielt folgende Einsenderangaben:

1. Endozervikale und ektozervikale Blutung:  
Gemeint ist hier nicht eine (z.B. durch Erosio vera) bereits bestehende Blutung, sondern ausschließlich die während oder nach der Zellentnahme entstandene, somit iatrogene Blutung.
2. Zervikale Mukorrhoe:  
Die Mitteilung einer bestehenden Mukorrhoe erschien uns wichtig, um eine Korrelation zur Auswertung der Zellmenge herzustellen und auf diese Weise mögliche Schwächen eines Entnahmeinstruments zu detektieren.
3. Zustand nach Hysterektomie:  
Die Angabe zur Hysterektomie war unabdingbar für die statistische Auswertung der Endozervikalzellen (hysterektomierte Patientinnen blieben für diese Fragestellung unberücksichtigt).
4. Entnahmeinstrument (PapCone, PapCone/Bürste, Spatel/Bürste):  
Die Angabe des Entnahmeinstruments diente der Plausibilitätsprüfung durch makroskopischen Vergleich mit dem Objektträger.
5. fakultativ zusätzliche Anmerkungen seitens der Einsender (z.B. Schmerzen bei Entnahme, Zervikalkanal stenosiert usw.):  
Zusätzliche Einsenderangaben blieben unbewertet, wurden jedoch in der Einsenderbefragung im August 2007, also knapp ein Jahr nach Studienabschluss, berücksichtigt.

Die Einsenderangaben wurden in der weiteren Analyse mit dem entsprechenden zytologischen Korrelat verglichen.

## **2.10 Zytologische Auswertung:**

Das Präparate-Screening erfolgte von allen im Labor beschäftigten diplomierten Morphologie-Assistentinnen und unterschied sich somit nicht vom Präparateingang zytologischer Untersuchungsaufträge außerhalb der Studie.

Die zytologische Beurteilung entspricht der Münchener Nomenklatur II.

Abnorme (Pap IIW), zweifelhafte (III) und atypische (IIID-V) Befunde erhielten wie üblich eine entsprechende Befundbeschreibung.

Hervorzuheben ist, dass die Studienpräparate der Praxisroutine entstammen und somit eine identische diagnostische Relevanz besaßen wie das übliche Einsendematerial.

Ergänzend zu dieser konventionellen zytologischen Diagnostik erfolgte eine Detailbeurteilung einer Teilmenge von 8.710 Präparaten der Studienpräparate nach folgenden zytologischen Qualitätsmerkmalen:

- 1) Quetschartefakte
- 2) Zellüberlagerung
- 3) Stärkere Blutbeimengung
- 4) Zellmenge

Die Auswertung dieser Zellmerkmale wurden vorgenommen von mir und einer Zytologie-Assistentin mit internationalem Examen und Fellow der International Academy of Cytology (C. Walczak).

Da ich in die Zytomorphologie eingearbeitet werden musste, schien es erforderlich, zunächst die Auswertungsergebnisse beider Untersucherinnen zu blinden und nachfolgend zu vergleichen. Diese Doppeluntersuchung bezog sich auf jeweils 1000 Präparate. Im Falle der Diskrepanz entschied der Laborleiter, wobei sich nach einer kurzen Lern- und Vergleichsphase am Diskussionsmikroskop zeigte, dass die Interobservervarianz äußerst gering und damit vernachlässigbar war. Die oben genannten Qualitätsmerkmale unterlagen somit weitgehend objektivierbaren und reliablen Kriterien.

ad 1) Quetschartefakte sind Folge eines zu starken Ausstrichdrucks und werden neben der unterschiedlichen manuellen Anwendung vorrangig von der Beschaffenheit des Abstrichinstruments beeinflusst. Starre Instrumente provozieren erwartungsgemäß höhere Raten an Quetschartefakten als flexible. Grundsätzlich sind in nahezu jedem Abstrich sektoral derartige Artefakte festzustellen, so dass eine diagnostische Einschränkung erst bei einer bestimmten Größenordnung zu erwarten ist, die auf einen Flächenanteil über 20% festgelegt wurde. Quetschartefakte unterhalb dieses Cut-offs wurden als zulässig eingestuft und erforderten somit keine Abstrichkontrolle (IIW). Die Einschätzung der Flächenausdehnung respektive des Flächenanteils der durch Quetschartefakte lädierten und damit eingeschränkt beurteilbaren Zellen wurde bei 40-facher Vergrößerung (4-fach Objektiv, 10-fach Okular) vorgenommen. Diese Vergrößerung ermöglicht eine weitgehend sichere, das heißt objektive Beurteilung der gesamten Qualitätsmerkmale mit geringer Inter- und Intraobservervarianz, wie sich in der Erprobungsphase mit dem Laborleiter erwies.

ad 2) Unter Zellüberlagerung versteht man die dreidimensionale Clusterbildung von Zellen oder von Zellverbänden (Sheets) ohne erkennbare Zellgrenzen. Extreme dreidimensionale Zellüberlagerungen lassen zudem keine Kerngrenzen der Einzelzelle mehr erkennen. Zellüberlagerungen führen somit zu einer diagnostischen Einschränkung. Überlagerungen lassen sich bei Lupenbetrachtung zuverlässig einschätzen. Hierzu wurde ebenfalls ein 4-fach Objektiv entsprechend einer 40-fachen Gesamtvergrößerung benutzt. Als diagnostisch relevant wurden Zellüberlagerungen von mehr als 20% der Objektträgerfläche eingestuft und vermerkt, Zellüberlagerungen unter 20% waren somit für diese Fragestellung akzeptabel und bedingten keine Empfehlungen zur Abstrichkontrolle.

ad 3) Blutbeimengungen treten neben der physiologischen Blutung im Rahmen des weiblichen Zyklus oder bei Erosio vera vor allem abstrichbedingt auf. Sowohl endo- als auch ektozervikale Blutungen sind im Ausstrich nachweisbar und können die Beurteilbarkeit einschränken. Eine eingeschränkte Beurteilbarkeit liegt vor, wenn Erythrozyten die Zellen erheblich überlagern beziehungsweise die Zellkerne überdecken. Verständlicherweise provozieren starre Instrumente eine höhere Rate iatrogenen Blutungen als flexible.

Während vereinzelt überlagernde Erythrozyten noch ausreichend blickdurchlässig sind, erzeugen vermehrte Erythrozyten-Ansammlungen eine vorhangartige Abdeckung der Zellbeziehungsweise Kernstrukturen und bewirken damit eine im Einzelfall erhebliche Einschränkung der zytologischen Auswertung.

Eine flächenmäßige Blutüberlagerung von über 20% wurde hierbei als diagnostische Einschränkung eingestuft und somit als wiederholungsbedürftig angesehen.

ad 4) Zur Auswertung der Zellmenge entwickelten wir eine metallene Lochschablone, die zwölf gleichmäßig über die Breite und Länge des Präparats verteilte Löcher vorgab. Um ein Verrutschen des Objektträgers auf der Schablone zu vermeiden, nahm sie die exakte Größe des Objektträgers auf, und hielt das Präparat durch eine Randwandung in seiner Position (s. Bild).



Für die Repräsentativität eines zytologischen Abstrichs ist eine hohe Zellquantität essentiell. Ein zytomorphologisch völlig normaler Abstrich schließt eine Präkanzerose nicht annähernd sicher aus, wenn eine für die Zervix repräsentative Zellmenge unterschritten wird oder vice versa: hohe Zellraten steigern die Detektions-Chancen von atypischen Zellen erheblich und verbessern damit entscheidend die Sensitivität der Zytologie.

Dementsprechend wird die Angabe einer repräsentativ erscheinenden Zellquantität sowohl im amerikanischen Bethesda-System wie in der Münchner-Nomenklatur II gefordert, allerdings ohne nähere Qualitätskriterien.

Das Bethesda-System unterscheidet unter ‚Statement on Specimen Adequacy‘ lediglich zwischen ‚satisfactory‘, ‚less than optimal‘ und ‚unsatisfactory‘, wobei Material, das als ‚not representative of the anatomic site‘ als ‚unsatisfactory‘ eingestuft wird. Diese wenig hilfreiche ‚Explanation‘ lässt eine hohe laborinterne Streubreite des Cut-offs zu.

Ähnlich die für den deutschen Sprachraum verbindliche Münchner-Nomenklatur II: die ‚Qualität des Abstrichs‘ ist zwar verpflichtend in der Befundwiedergabe mitzuteilen, allerdings wird nicht festgelegt, welche Zellmenge als ‚zu wenig‘ einzustufen ist.

Laut Literatur (u. a. Bethesda) enthält ein ‚guter‘ Abstrich zwischen 40.000 und 60.000 Zellen. Obwohl der Literatur keine genaueren, erst recht keine verbindlichen Angaben zu entnehmen sind, dürften Zellmengen unter einer geschätzten Zellmenge von 10.000 demnach als eingeschränkt repräsentativ einzustufen sein (Zytologisches Labor der Universitäts-Frauenklinik Göttingen und Zytologisches Laboratorium Einbeck).

Um in unserer Auswertung zwischen „wenig“ (<10.000), „ausreichend“ (10.-40.000) und „hohen“ (>40.000) zu unterscheiden, mussten wir folgende Berechnung vornehmen:

a) die von uns verwendeten Olympus-Mikroskope (BX 40) mit Weitwinkelokularen haben eine sog. Sehfeldzahl von 22, definiert als Blickfeld von 22 mm Durchmesser bei 1-facher Vergrößerung entsprechend einer Blickfläche von  $380 \text{ mm}^2$  ( $r^2 \times \pi$ ). Bei 400-facher Vergrößerung (s. u.) wird dementsprechend eine Fläche von  $0,95 \text{ mm}^2$  betrachtet.

b) die Gesamtfläche eines Objektträgers beträgt  $1375 \text{ mm}^2$  ( $25 \times 55 \text{ mm}$ ).

c) im Dreisatz ergibt sich daraus bei einer angenommenen Gesamtzahl von 40.000 Zellen eine Zellmenge von 28 Zellen pro Blickfeld bei 400-facher Vergrößerung ( $x / 0,95 = 50.000 / 1375$ ).

d) eine Gesamtmenge von 10.000 Zellen entspricht 7 Zellen pro Blickfeld (400-fache Vergrößerung)

Mit einem 40-fachen Objektiv, dementsprechend einer 400-fachen Vergrößerung wurde die Zellquantität in jedem der zwölf vorgegebenen Blickpunkte beurteilt.

Die Zellzahl der einzelnen Blickfelder wurde mit 0 Punkten für wenige Zellen (unter 8 Zellen pro Blickfeld), einem Punkt für eine ausreichende Zellmenge (8-27 Zellen) und 2 Punkten für

viele Zellen (über 27) bewertet. Somit konnte ein Präparat eine maximale Punktzahl von 24 (= 12 Blickfelder à 2 Punkte) erreichen.

Eine fließende Punkteskala von 1 bis 24 erschien für die Auswertung nicht sinnvoll, so dass die ermittelte Gesamtpunktzahl eines Präparates in drei Gruppen eingeteilt wurde und damit lediglich zwischen geringer, ausreichender (normaler) und hoher Zellmenge unterschied:

- Präparate mit einer Gesamtpunktzahl von 6 entsprechen einer Zellmenge von <10.000/Objekträger und müssen als eingeschränkt repräsentativ eingestuft werden. Diese Präparate erhielten den **internen Code 0**.
- Präparate mit einer Gesamtpunktzahl von 7-17 entsprachen einem Abstrich mit repräsentativer Zellmenge (10. - 40.000 Zellen/Objekträger) und erhielten den **internen Code 1**.
- Präparate mit einer Gesamtpunktzahl von 18-24 entsprachen einem überdurchschnittlichem Zellreichtum (> 40.000 Zellen/Objekträger) und erhielten den **internen Code 2**.

Mit dieser Zählmethode ist gewährleistet, dass stark unterschiedliche Zellmengen in den Abstrichfraktionen von Endo- und Ektozervix in der Gesamtbewertung des Ausstriches ausgeglichen werden. So führen beispielsweise hohe Zellmengen des Ektozervixausstriches (Code 2) und geringe Zellmengen in der Endozervixfraktion (Code 0) zur Gesamtbeurteilung „Code 1“.

Die Routinebeurteilung einer Morphologieassistentin berücksichtigt keine dieser Detailbetrachtungen, so dass in der Studie eine Teilmenge von 8710 Abstrichen für diese Qualitätsmerkmale detailliert untersucht wurde. Dabei war die Präparatezahl zu annähernd gleichen Teilen auf die beiden Entnahmemethoden verteilt (4092 PapCone und 4241 Spatel/Bürste sowie 377 PapCone/Bürste). Um die korrekte Präparatebeurteilung zu überprüfen und eine mögliche Interobserver-Varianz zu überprüfen, wurden zunächst 1300 Präparate von den beiden oben genannten Befunderinnen doppelt und geblindet ausgewertet und in getrennten Excel-Tabellen gespeichert. Danach erfolgte eine Diskrepanzanalyse durch den Laborleiter Dr. Sander (MIAC) ohne Kenntnis über die zuvor getroffenen Befundungen. Diese Beurteilung wurde im Sinne eines Schiedsrichterurteils als richtig angesehen.

Es stellte sich heraus, dass in 31% der Beurteilungen Diskrepanzen zwischen den Befunderinnen auftraten, wobei die Korrekturen durch den Zytologen beide Befunderinnen zu etwa gleichen Teilen betrafen.

Hauptgrund für die Diskrepanzen waren grenzwertige Entscheidungskriterien, d.h. die Flächenbeurteilungen lagen im Bereich um 20%, so dass aus diesen methodischen Gründen auch für den Endbefunder keine reliable Bemessung möglich war.

Aus diesem Grund konnte wegen in der Folge auf ein Schiedsrichterurteil verzichtet werden, so dass anschließend auf eine Einzelbefundung umgestellt wurde.

Nach Abschluss der 5-monatigen Studiendauer konnten wir insgesamt 32.126 Präparate mit korrekt ausgefüllten und plausiblen Entnahmeprotokollen in die Studienauswertung einbringen. Aus dieser Gesamtsumme entfielen 17.766 auf PapCone, 12.511 auf Spatel und Bürste und 1849 auf PapCone und Bürste.

## **2.11 Einzelauswertung der Ärzte:**

Über die statistische Gesamtauswertung hinaus schien es sinnvoll, die individuellen Qualitätsunterschiede der Studienteilnehmer zu analysieren und zu vergleichen. Hintergrund dieser Individualauswertung war vor allem die Fragestellung, ob die beiden

Entnahmeverfahren deutliche Unterschiede in Bezug auf die einzelnen Anwender aufwiesen. In diesem Falle wären pauschale Empfehlungen zu Gunsten eines Entnahmeinstrumentes verfehlt, statt dessen eine Individualberatung für das jeweils passende Instrument erforderlich.

### **2.12 Lernkurven:**

Es stellte sich die Frage, ob sich Ärzte mit längerer Anwendung eines Entnahmeinstrumentes einüben und sich damit die Abstrichqualität im weiteren Verlauf verbessern könnte. Es war ebenso denkbar, dass die zunehmende Routine zu „Flüchtigkeitsfehlern“ verleitet und sich dadurch die anfänglich akkurate Handhabung verschlechtert. Aus diesem Grunde wurden die Qualitätsmerkmale Pap IIW/IIID und Endozervikalzell-Rate des ersten Anwendungsmonats mit dem jeweils zweiten verglichen.

### **2.13 Fragebogen:**

Im Einsenderprotokoll konnten die Studienteilnehmer Bewertungen und Anmerkungen einfügen. Die sehr unterschiedlichen Kritikpunkte ließen sich verständlicherweise nicht statistisch auswerten, veranlassten jedoch zu einer Einsenderbefragung (Fragebogen siehe Anhang 5) 1 Jahr nach Studienabschluss. Darüber hinaus schien es interessant zu erfahren, welche Akzeptanz die beiden Entnahmeverfahren bei den Ärzten und Patientinnen gefunden hatte. Ein Instrument mit hohem Ablehnungsgrad dürfte kaum eine dauerhaft gute Abstrichqualität erbringen und sollte somit eine entsprechende Berücksichtigung bei der Geräteempfehlung finden.

### **2.14 Datenverwaltung:**

Sämtliche Daten der zytologischen Befundung, der morphologischen Detailbeurteilung, der Individualauswertung aller Studienteilnehmer und der nachfolgenden Einsenderbefragung wurden in Excel-Tabellen verwaltet und analysiert.

### **2.15 Interessenskonflikt:**

Diese Studie wurde von keiner Seite finanziell unterstützt oder getragen. Auch die Entnahmeinstrumente wurden nicht von der Industrie zur Verfügung gestellt, sondern über den allgemeinen Laborbedarf des Zytologischen Laboratoriums Einbeck eingekauft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Entnahmeinstrumente in der Altersverteilung:

##### 3.1.1 Alters-Bias

In dem Zeitraum von Mai bis September 2006 gingen insgesamt 32.126 zytologische Untersuchungen in die Studie ein. Um einen möglicherweise altersbedingten Bias bei der Anwendung der verschiedenen Entnahmeinstrumente zu erkennen und zu berücksichtigen, wurde das Kollektiv in 4 Altersgruppen unterteilt:

Die Altersgruppe 1 (<20 Jahre) ist in beiden Kollektiven mit ca. 5% die kleinste, Gruppe 2 (21-40 Jahre) ist mit etwa 45%, Gruppe 3 (41-60 Jahre) mit 34% und Gruppe 4 (> 60 Jahre) mit etwa 15% ebenfalls gleichmäßig vertreten (Abb. 12).

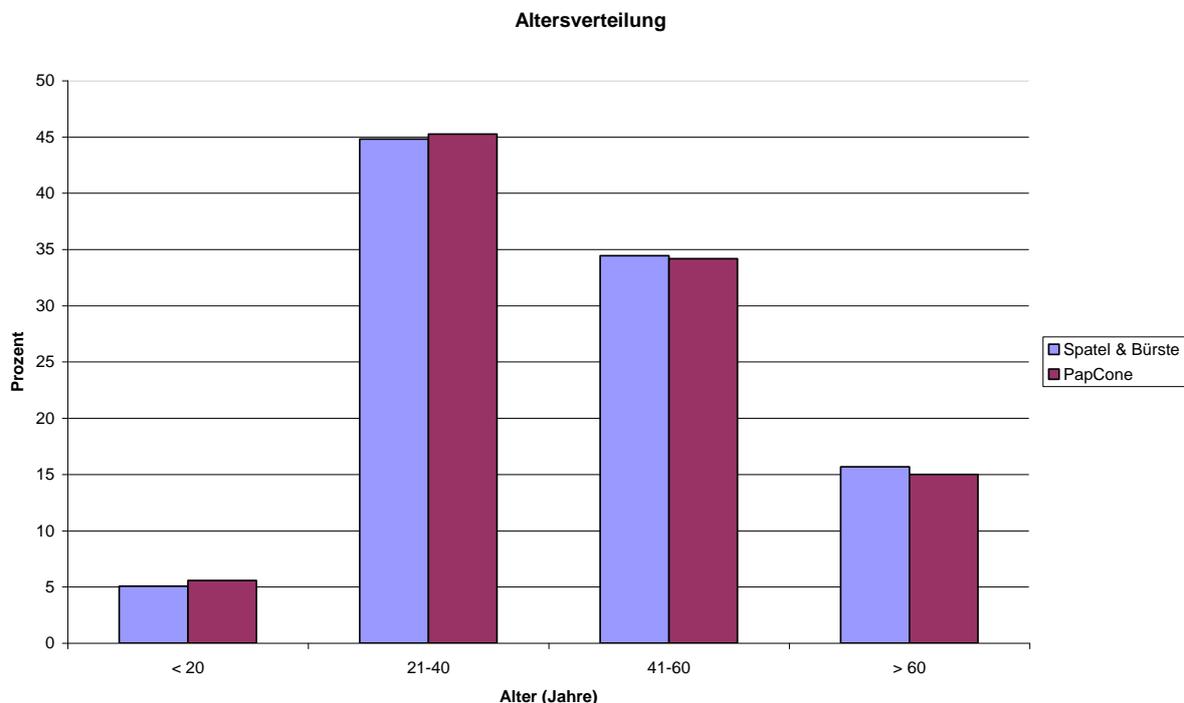


Abb. 12: Altersverteilung der Entnahmeinstrumente

##### **Fazit:**

In allen vier Alterskategorien entfiel ein nahezu identischer Anteil auf die Verwendung von Spatel/Bürste versus PapCone, so dass kein Entnahmeinstrument „benachteiligt“ war. Eine überrepräsentative Verwendung eines Instruments in den höheren Altersgruppen hätte erwartungsgemäß einen höheren Anteil von Pap IIW/III-Befunden und eine niedrigere Endozervikalzell-Rate zur Folge gehabt. Ein Alters-Bias konnte somit erfreulicherweise ausgeschlossen werden.

Auch der **Altersmedian** des Patientenkollektivs liegt sowohl für Spatel/Bürste als auch für PapCone bei 43 Jahren.

### 3.1.2 PapCone versus PapCone/Bürste

Laut Studienprotokoll war bei Anwendung von PapCone die zusätzliche Benutzung der Bürste erforderlich, wenn der CK nicht sichtbar penetrierbar war (vgl. Kap. 2.3.). Somit stellte sich die Frage, ob die Kombination PapCone/Bürste eine Alterskorrelation aufwies.

Alter [Jahre]	<20	21-40	41-60	>60
%	4,3	4,4	5,3	7

Tab. 1: Kombination PapCone/Bürste

Wie Tab. 1 zeigt, wurde die kombinierte Anwendung von PapCone/Bürste bei Frauen bis zum 60. Lebensjahr in 4,3-5,3% der jeweiligen Altersgruppe erforderlich. Nulliparität und Zustand nach Konisation dürften hierfür die vorrangigen Gründe sein.

Bei den über 60-jährigen Frauen steigt dagegen erwartungsgemäß der Anteil PapCone/Bürste auf 7% an.

#### Fazit:

Im Senium verliert PapCone auf Grund der anatomischen Gegebenheiten (atrophische Portio) geringgradig seinen Vorteil als Simultaninstrument für Endo- und Ektozervix.

### 3.1.3 Endozervikalzell-Nachweis (Altersverteilung)

Abb. 13 zeigt zunächst die Altersverteilung des Endozervikalzell-Anteils unabhängig vom Entnahmeinstrument.

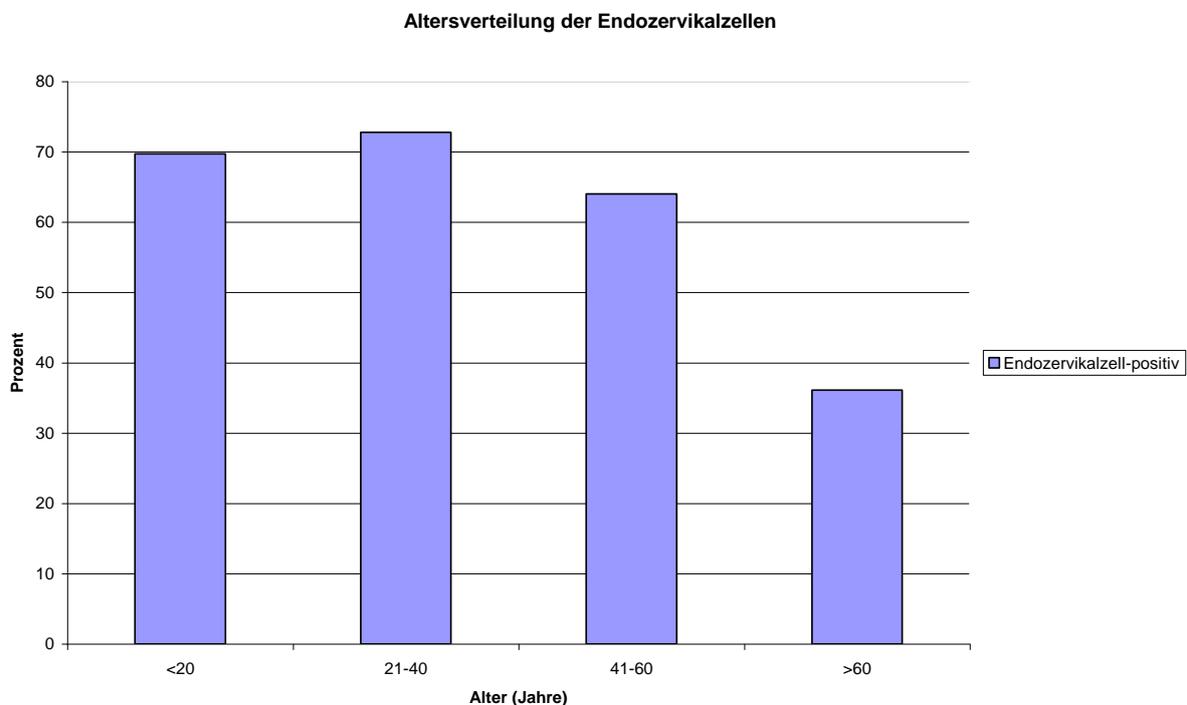


Abb. 13: Altersbezogener Endozervikalzell-Nachweis

Infolge der guten Zugänglichkeit des zervikalen Drüsenepithels und der in diesem Alter physiologischen Ektopie lag der Anteil von Abstrichen mit Endozervikalzellen bei Frauen bis zum 40. Lebensjahr bei 72,8% und in der Altersgruppe der 41-60-jährigen mit 64%

überraschend hoch, sank dagegen bei Frauen über 60 Jahren mit einem Anteil von 36,1% erwartungsgemäß deutlich ab. Die erschwerte Zugänglichkeit von endozervikalen Drüsenzellen ist altersphysiologisch erklärbar durch die deutlich nach intrazervikal verschobene Transformationszone.

Abb. 14 zeigt die altersbezogene Verteilung der Endozervikalzellen in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument.

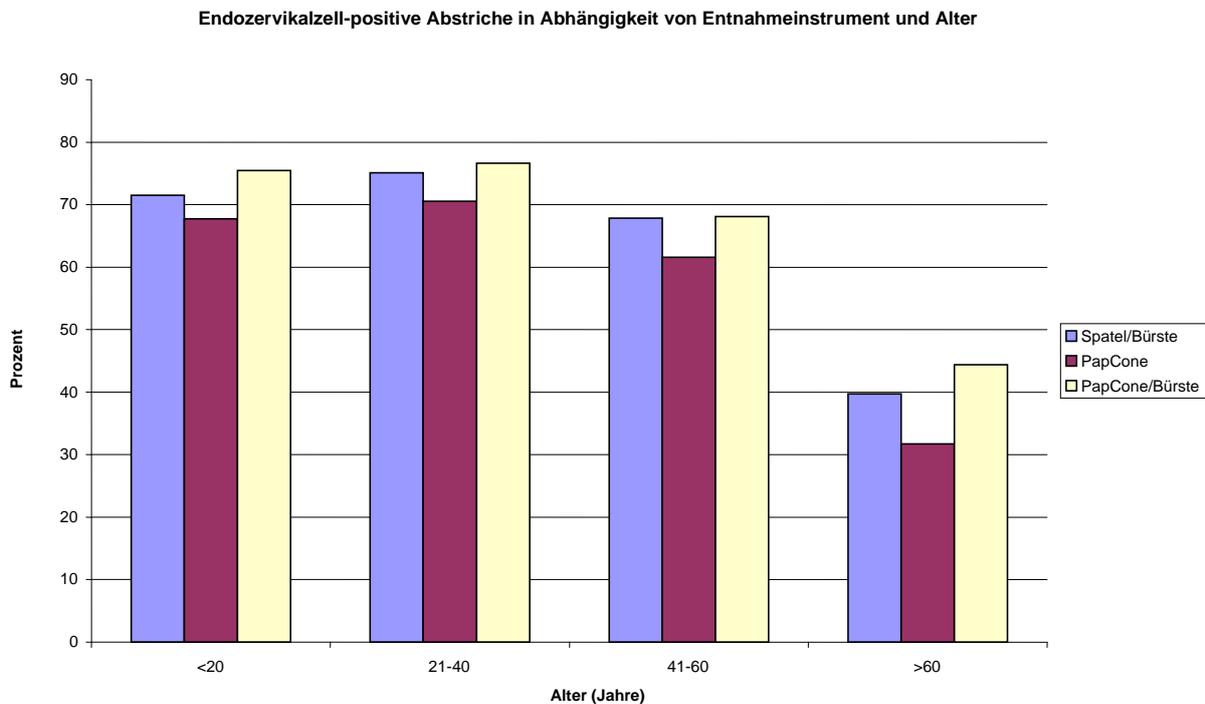


Abb. 14: CK-Zell-Nachweis in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument

Man erkennt eine geringgradige Überlegenheit von Spatel/Bürste gegenüber PapCone in allen Altersgruppen. Dies war zu erwarten, da die Materialbeschaffenheit der Bürste die Gewinnung von endozervikalen Drüsenzellen geradezu „erzwingt“. Außerdem ist die Bürste komprimierbarer als PapCone, so dass sie bei altersbedingt stenosierte Zervikalkanal die Zervix noch penetrieren kann.

Die kombinierte Anwendung von PapCone mit Bürste war den anderen Entnahmevarianten bezüglich der Gewinnung von Endozervikalzellen dagegen in allen Altersgruppen leicht überlegen, insbesondere aber bei Frauen über 60 Jahre.

**Fazit:**

- 1) Alle Entnahmeinstrumente und Kombinationen übersteigen bei Frauen bis zum 60. Lebensjahr die qualitative „Meßlatte“ von 60%.
- 2) Die zusätzliche Verwendung der Bürste in Kombination mit PapCone ist in der Altersgruppe der >60 jährigen Frauen zu empfehlen und bei engem Zervikalkanal offensichtlich unabdingbar.
- 3) In der Altersgruppe der >60 jährigen ist zudem die gleichzeitige Verwendung von PapCone/Bürste der Kombination Spatel/Bürste überlegen.

### 3.1.4 Kontrollbedürftige zytologische Befunde (Pap IIW)

Die Pap IIW-Rate gilt als brauchbarer Surrogatmarker für die Ausstrichqualität des jeweiligen Arztes. Eine Quote von unter 4% kann dabei als akzeptabel angesehen werden. Höhere Raten lassen dagegen auf eine fehlerhafte Entnahme- oder Ausstrichtechnik schließen. Die Gründe für eine Einstufung in die Gruppe IIW sind bekanntlich vielfältig. Eine instrumentenbedingte Wiederholungsempfehlung ergibt sich unter anderem infolge von Quetschartefakten, Zellarmut, ausgeprägter Zellüberlagerung, stärkerer Blutbeimengung usw..

Tab. 2 zeigt, dass alle Entnahmeverfahren eine Pap IIW-Rate von unter 4% (nicht hysterektomierte Patientinnen) aufweisen, was allgemein als oberste akzeptable Grenze gilt.

Pap IIW	Spatel/Bürste	PapCone	PapCone/Bürste
%	1,62	1,64	1,34

Tab. 2: Pap IIW-Rate in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument

In der altersbezogenen Betrachtung finden sich ebenfalls nur geringgradige Unterschiede (Abb. 15).

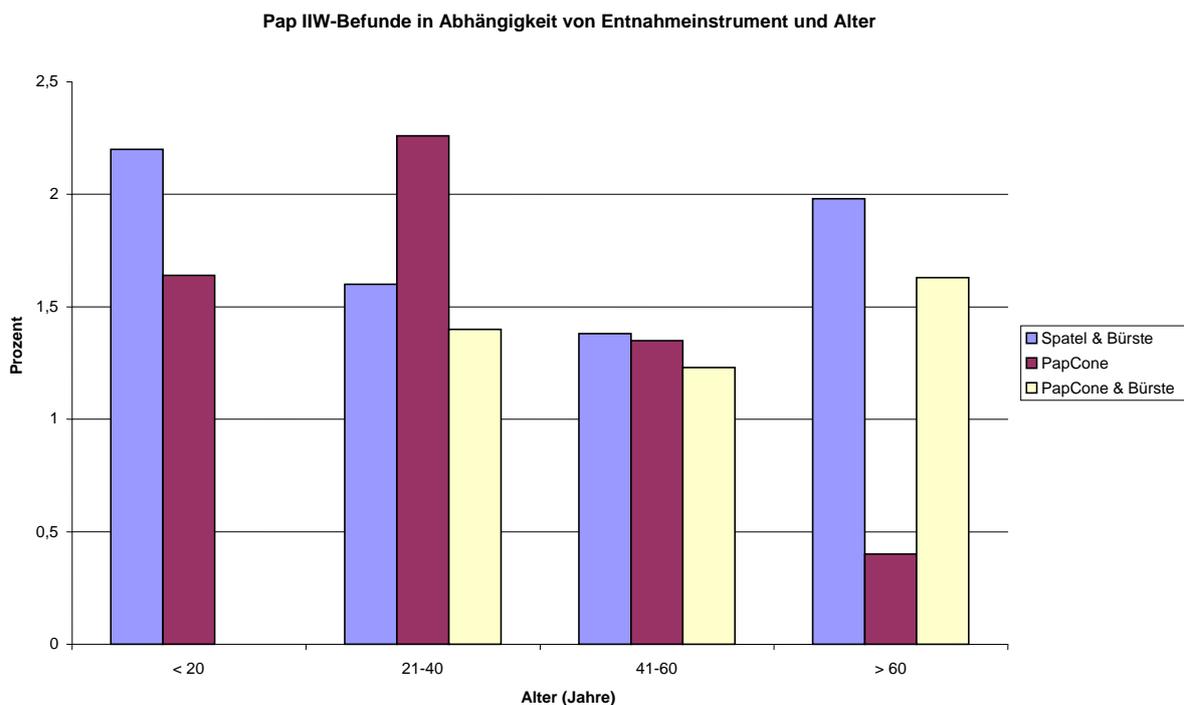


Abb. 15: Pap IIW-Befunde in Abhängigkeit von Entnahmeinstrument und Alter

In der Altersgruppe der Frauen <20 lag die IIW-Rate bei Spatel/Bürste geringgradig höher, als bei PapCone (2,2% versus 1,6%), dagegen vice versa in der Gruppe 21-40 Jahre (1,6% versus 2,3%). Bei älteren Frauen (>60) ist PapCone offensichtlich das „schonenste“ Instrument (0,4% gegenüber 1,98%).

#### Fazit:

Die Schwankungsbreite der IIW-Fälle bezogen auf die verschiedenen Entnahmegерäte bewegt sich unterhalb eines 1%-Bereiches und ist damit akzeptabel, so dass sich hieraus keine Bevorzugung für ein Abstrichverfahren ableitet. Lediglich im Senium induziert PapCone eine deutlich geringere Rate von zytologischen Wiederholungsempfehlungen (Pap IIW).

Atrophische Zellen sind äußerst vulnerabel, unsanfte Ausstrichtechniken führen somit leicht zu Degenerationen und Quetschartefakten, die eine zytologische Auswertung einschränken und wiederholungsbedürftig machen. „Sanfte“ Instrumente können diese iatrogenen Artefakte merklich reduzieren.

### 3.1.5 Pap III

Das gesamte Studienmaterial enthielt lediglich 103 Pap III-Befunde (entspr. 0,35%), so dass die Altersverteilung nur eine eingeschränkte statistische Aussagefähigkeit haben dürfte. Mit der dementsprechenden gebotenen Vorsicht ergibt sich aus Tab. 3, dass PapCone gegenüber Spatel/Bürste geringgradig überlegen ist (0,28% versus 0,4%).

Pap III	Spatel/Bürste	PapCone	PapCone/Bürste
%	0,4	0,28	0,61

Tab. 3: Pap III-Rate in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument

Auch die altersbezogene Analyse zeigt bis keine relevanten Unterschiede (Abb. 16). Es findet sich lediglich ein Ausreißer bei PapCone/Bürste mit 0,95% in der Altersgruppe 21-40. Eine plausible Erklärung ist hierfür nicht möglich, wahrscheinlich dürfte es sich um einen „Irrtum der kleinen Zahl“ handeln (lediglich 6 Fälle).

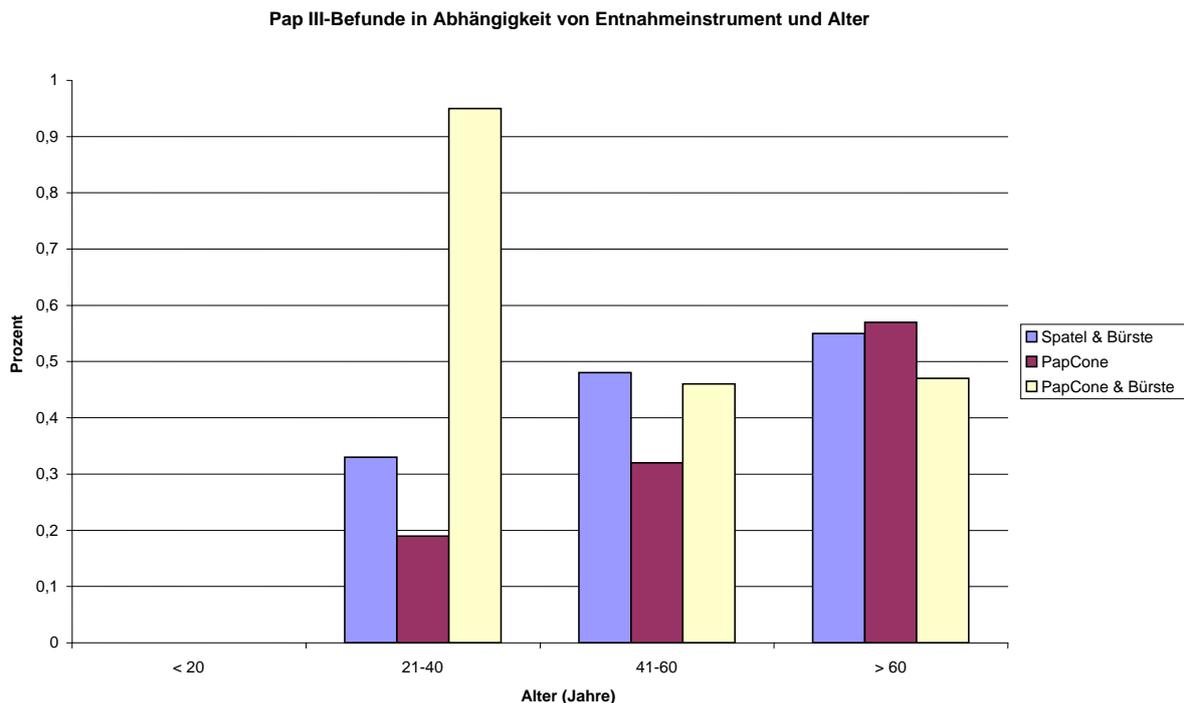


Abb. 16: Pap III-Befunde in Abhängigkeit von Entnahmeinstrument und Alter

### 3.2 Kurative/präventive Zytologien:

Wie bereits unter „Material und Methode“ (Kap. 2.8) bemerkt, untersuchten wir die einzelnen Monate auf ihre Verhältniszahlen präventiver zu kurativer Zytologie, um einen diesbezüglichen Bias auszuschließen. Dieser Aspekt ist von Bedeutung, da ein höherer Anteil

kurativer Zytologien zwangsläufig einen höheren Anteil pathologischer Befunde zur Folge gehabt hätte.

Das Patientenkollektiv weist eine identische Verteilung der Entnahmeinstrumente bei der Kurativ- und Präventivzytologie auf, eine dadurch bedingte Verzerrung ist somit nicht gegeben (Tab. 4).

Verteilung d. zytologischen Untersuchungsaufträge	Krebsvorsorge	Sonst. Hilfen	kurative Zytologie
Spatel/Bürste	78,9 %	8,5 %	12,6 %
PapCone	77,5 %	9,5%	13%

Tab. 4: Verteilung der zytologischen Untersuchungsaufträge

### 3.3 Einsenderangaben:

Alle ausgewerteten Abstriche wurden von einem Entnahmeprotokoll (siehe Anhang 1) begleitet, das Informationen über makroskopisch sichtbare Blutungen, Mukorrhoe, Hysterektomien, Entnahmeinstrument und zusätzlich fakultative Angaben enthielt.

#### 3.3.1 Makroskopisch sichtbare Blutungen

Eine endozervikale Blutung wurde mitgeteilt, wenn nach dem Endozervixabstrich eine endozervikale Blutung auftrat und somit instrumentenbedingt war. Durch das Abstrichinstrument hervorgerufene ektozervikale Blutungen stellten sich im Rahmen der Spekulum-Einstellung typischerweise als petechiale Blutung der Portio dar.

Bevor wir die blutungsbezogenen Angaben der Einsender auswerteten, schlossen wir alle hysterektomierten Patientinnen aus dieser Betrachtung aus (Tab. 5).

Zahlen Gesamtkollektiv	Abstriche gesamt	Kollektiv ohne HE
Spatel/Bürste	12511	11582
PapCone	17766	16287
PapCone/Bürste	1849	1794
Gesamt	32126	29663

Tab. 5: Gesamtkollektiv

Wir erhielten so ein Gesamtkollektiv von 29.663, von dem in 1.995 (=6,73%) Fällen makroskopische Blutungen angegeben wurden (Abb. 17).

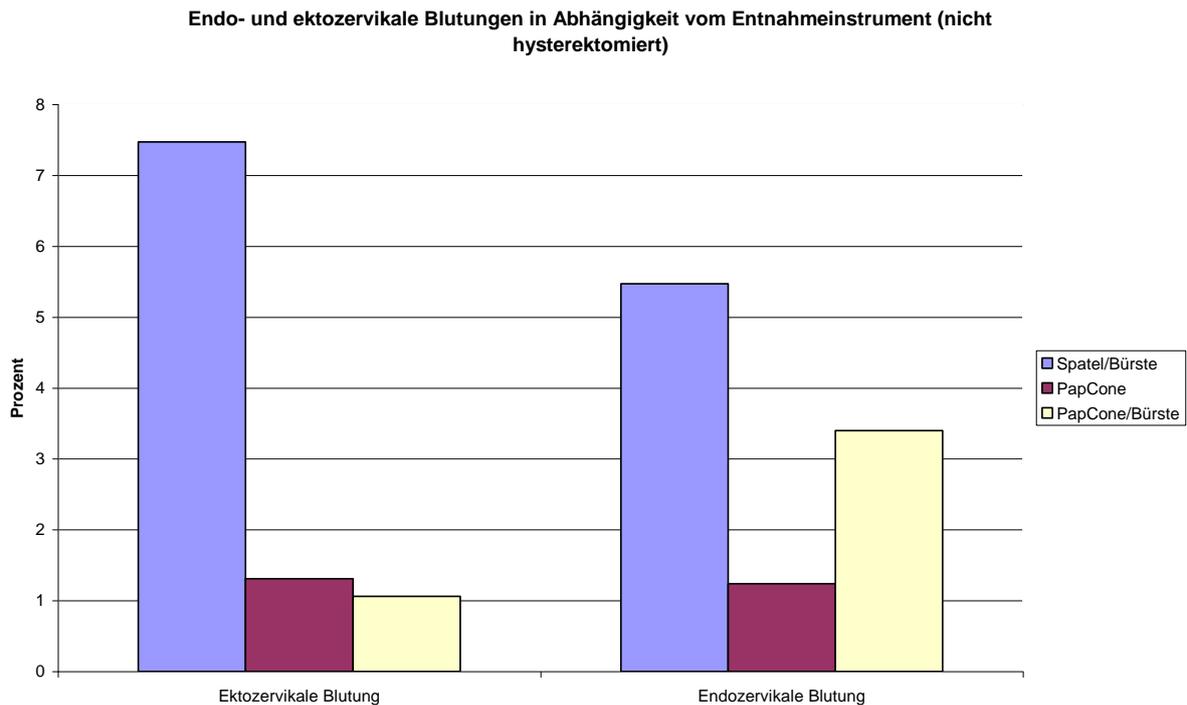


Abb. 17: Endo- und ektozervikale Blutungen in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument

In 1.499 Fällen (entspr. 12,9%) waren die Blutungen bedingt durch die Entnahme mit Spatel und Bürste.

Lediglich 416 (entspr. 2,5%) Blutungen traten bei der Benutzung von PapCone auf.

**Fazit:** iatrogene Blutungen der Ekto- und Endozervix waren bei PapCone signifikant seltener als bei Spatel/Bürste. Auch bei Verwendung von PapCone/Bürste traten ektozervikale Blutungen deutlich seltener auf als bei Spatel/Bürste. PapCone hat diesbezüglich einen eindeutig protektiven Effekt.

### 3.3.2 Mukorrhoe

Eine starke zervikale Mukorrhoe kann bekanntlich eine verminderte Zellausbeute zur Folge haben. Eine ungleiche Verteilung von Patientinnen mit Mukorrhoe auf die Verwendung der unterschiedlichen Entnahmeinstrumente würde ebenfalls mit einem entsprechenden Bias behaftet sein (auch bei dieser Betrachtung wurden die hysterektomierten Patientinnen ausgeschlossen).

Insgesamt fand sich ein leicht unterschiedlicher Anteil von Patientinnen mit Mukorrhoe bei der Verwendung der verschiedenen Instrumente (Tab. 6): 0,84% bei Spatel/Bürste; 1,20 bei PapCone und 1% bei PapCone/Bürste. Die Einsenderangabe ‚Mukorrhoe‘ war insgesamt gering (nur 310 Fälle der insgesamt 29.663 nicht hysterektomierten Patientinnen enthielten diese Einsenderangabe).

Mukorrhoe	numerisch	prozentual
Spatel/Bürste	97	0,84
PapCone	195	1,20
PapCone/Bürste	18	1,00
Gesamt	310	1,05

Tab. 6: Mukorrhoe

Bei der Entwicklung von PapCone stellte sich zudem die Frage, ob der Schaumstoffkegel einen „Schwammeffekt“ aufwies. Dies hätte zur Folge, dass übermäßiger Zervixschleim die Poren und die Oberfläche von PapCone überzieht und somit einerseits eine verminderte Zellausbeute beim Abstrich, andererseits eine geringe Zellabgabe beim Ausstrich auf den Objektträger bewirken würde.

Diese Fragestellung überprüften wir hinsichtlich einer gegebenenfalls erhöhten Rate von Pap IIW-Befunden:

Von insgesamt 292 Fällen der Einsenderangabe „Mukorrhoe“ waren 4 Abstriche bei PapCone sowie 3 Abstriche bei Spatel/Bürste mit der Pap-Gruppe IIW verbunden (Tab. 7).

Mukorrhoe	numerisch	Pap IIW	Pap IIW %
Spatel/Bürste	97	3	3,09
PapCone	195	4	2,05
Gesamt	292	7	2,39

Tab. 7: Pap IIW-Rate bei Mukorrhoe

#### Fazit:

Ein nennenswerter Einfluss eines verstärkten zervikalen Fluors auf eine eingeschränkte Beurteilbarkeit (Pap IIW) kann generell ausgeschlossen werden. Insbesondere hat die Mukorrhoe keine nachteiligen Auswirkungen auf PapCone im Sinne eines „Schwammeffektes“.

#### 3.3.3 Hysterektomien

Da sich die Fragestellungen dieser Studie auf die Zervix uteri fokussieren, mussten die hysterektomierten Patientinnen bei den entsprechenden Auswertungen ausgeschlossen werden. Ein erhöhter Anteil hysterektomierter Patientinnen bei einem Instrument könnte zum Beispiel dessen Endozervikalzellausbeute fälschlich vermindern.

Zahlen Gesamtkollektiv	Abstriche gesamt	totale HE	totale HE (%)	suprazervikale HE	suprazervikale HE (%)
Spatel/Bürste	12511	907	7,25	22	0,18
PapCone	19615	1489	7,6	45	0,23
Gesamt	32126	2396	7,46	67	0,21

Tab. 8: Gesamtkollektiv (Hysterektomien)

Das PapCone-Kollektiv enthielt 7,6% totale und 0,23% suprazervikale Hysterektomien, Spatel/Bürste 7,25% bzw. 0,18%. Eine Auswertungsverfälschung durch ungleiche Hysterektomie-Anteile schließen wir somit aus.

Interessanterweise wurde bei 54 Patientinnen mit totaler HE die Kombination PapCone/Bürste verwendet. Dies beschränkte sich vorrangig auf zwei Studienteilnehmer. Sämtliche 54 Patientinnen wurden aufgrund dieser Implausibilität aus der Studie eliminiert.

#### 3.3.4 Plausibilitätsprüfung

Wie bereits im Kapitel 2.6 erwähnt, enthielt die Gesamtheit der für die vorliegende Studie relevanten Befunde eine marginale Anzahl von 54 Abstrichen, die ausgeschlossen werden mussten.

Für eine fehlerfreie statistische Auswertung mussten wir sicherstellen, dass ein Abstrich mit der Angabe „PapCone“ bzw. „Spatel/Bürste“ nachweisbar mit dem genannten Instrument übereinstimmte. Zur Überprüfung einer möglichen Diskonkordanz zwischen Einsenderangabe und Geräteverwendung konnten wir auf 3 Kontrollkriterien zurückgreifen:

- 1) die ausgewählten Entnahmeinstrumente wurden monatlich alternierend in den 40 Arztpraxen angewendet (lediglich im September 2-wöchentlich alternierend). So konnte einer Entnahmemethode ein umrissener Zeitraum innerhalb der 5-monatigen Studie zugewiesen werden. Abstriche, die laut Entnahmeprotokoll mit einem für diesen Monat nicht vorgesehenem Instrument entnommen wurden, schlossen wir aus der abschließenden Statistik aus.
- 2) jeder studienrelevante Abstrich musste durch ein Entnahmeprotokoll des Arztes begleitet sein. Dieses Protokoll enthielt unter anderem Angaben über das verwendete Instrument. Abstriche ohne ein korrekt ausgefülltes Protokoll wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen
- 3) bereits die makroskopische Betrachtung des Objektträgers lässt eine Diskriminierung zwischen Spatel/Bürste und PapCone zu, so dass jeder Abstrich optisch auf die Übereinstimmung mit den Einsenderangaben überprüft werden konnte. Bei Diskrepanz (z.B. fraktionierter Abstrich und mitgeteilte PapCone-Verwendung) erfolgte eine Rücksprache mit der betreffenden Praxis sowie der Ausschluss des Abstriches aus der statistischen Auswertung.

Implausible Einsendungen blieben somit für die weiteren Untersuchungen unberücksichtigt.

### 3.3.5 Fakultative Einsenderangaben

Die fakultativen Angaben der Studienteilnehmer fanden keine Auswertung, wurden jedoch bei der Abfassung der Einsenderumfrage, die 1 Jahr nach Studienabschluss erfolgte, berücksichtigt.

### 3.4 Zytologische Auswertungen:

Neben den einsenderseitigen Angaben im Entnahmeprotokoll hatten wir Zugriff auf die laboreigenen Befunde, die mit dem System DC-Pathos für jeden Abstrich verwaltet und gespeichert werden. Diese Angaben übertrugen wir in unsere eigene Datenbank. Damit ließen sich zytologische Beurteilungen hinsichtlich glandulärer Atypien, Degeneration, Pap-Gruppen und Endozervikalzell-Status auswerten. Auch hierfür wurden die hysterektomierten Patientinnen ausgeschlossen.

#### 3.4.1 Glanduläre Atypien

Mit „glanduläre Atypien“ und „AIS“ (Adeno-Ca in situ) werden Präkanzerosen des zervikalen Drüsenepithels bezeichnet. Es schien uns wichtig zu erfahren, ob ein Entnahmeinstrument eine erhöhte Detektionsrate aufwies. Aufgrund der geringen Inzidenzen ist diesbezüglich kein erkennbarer Unterschied festzustellen (Tab. 9).

glanduläre Atypien	Spatel/Bürste	PapCone	PapCone/Bürste
n	14	19	5
%	0,12	0,12	0,28

Tab. 9: Glanduläre Atypien

### 3.4.2 Degenerationen

Degenerative Veränderungen, die zu einer mehr oder weniger starken Einschränkung der zytologischen Diagnostik führen, weisen dagegen deutliche quantitative Unterschiede in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument auf.

Wenngleich Zelldegenerationen auch auf entzündliche, atrophische oder mechanische (z. B. Pessar) Ursachen zurückzuführen sind, haben insbesondere Entnahmeinstrument und Ausstrichtechnik des Arztes einen wesentlichen Einfluss auf degenerative Zellveränderungen, die sich in Form von Quetschartefakten, Nacktkernen usw. darstellen.

Instrumentenbedingte Zellalterationen beeinträchtigen die bereits entzündlich und atrophisch veränderten sowie neoplastischen Zellen zusätzlich und können damit die diagnostische Sicherheit erheblich einschränken. Wie Tab. 10 zeigt, ist PapCone diesbezüglich das eindeutig „sanftere“ Gerät: bei PapCone-Verwendung wurden degenerative Veränderungen in über 50% seltener diagnostiziert als bei Spatel/Bürste (0,5% versus 1,23%).

Degenerationen	Spatel/Bürste	PapCone	PapCone/Bürste
n	142	82	18
%	1,23	0,50	1,00

Tab. 10: Degenerationen

Da die Altersverteilung bei der Verwendung der verschiedenen Entnahmeverfahren identisch war (vgl. Abb. 12), müssen unterschiedliche Häufigkeiten von degenerativen Veränderungen vornehmlich auf das verwendete Instrument bezogen werden.

Die deutlich erhöhte Degenerationsrate bei Verwendung von Spatel/Bürste dürfte im Wesentlichen auf die starre Beschaffenheit des Spatels zurückzuführen sein, während der flexible Griff und der komprimierbare Schaumstoff von PapCone eine unsanfte Zellübertragung auf den Objektträger verhindert. Die bereits erwähnte erhöhte Blutungsrate beim Abstrich von Portio und Endozervix (vgl. Tab. 5) ist ebenfalls auf die Materialbeschaffenheit von Spatel/Bürste zurückzuführen.

### 3.4.3 Pap-Gruppen

Die gynäkologische Exfoliativzytologie wird im deutschsprachigen Raum nach der „Münchener Nomenklatur II“ in verschiedene Pap-Gruppen eingeteilt (vgl. Kapitel 2.10).

Die Pap-Gruppen unterscheiden negative Befunde (Gruppe I/II), unklare/verdächtige Abstriche (Gruppe III) sowie präkanzeröse Zellbilder (Gruppe IIID/IVa) und atypische Zellveränderungen, die auf ein invasives Karzinom hinweisen (Gruppe IVb/V). Nicht auswertbare Abstriche werden als Pap 0 bezeichnet. Unter „Pap IIW“ sind negative, aber dennoch kontrollbedürftige Befunde zu verstehen.

Insgesamt wurden 29.663 Abstriche (nicht hysterektomierte Patientinnen) untersucht, von denen 11582 auf Spatel/Bürste, 16287 auf PapCone und 1794 auf PapCone/Bürste entfielen.

Dabei findet sich eine weitgehend identische Verteilung der Pap-Gruppen unabhängig von der Wahl des Entnahmeinstruments. Insbesondere ist keinem Instrument eine erhöhte Detektionsrate von Präkanzerosen (IIID/IVa) zuzusprechen.

Pap-Gruppen	Pap 0	Pap II	Pap IIW/III	Pap IIID-V
Spatel/Bürste	0,02	97,20	1,92	0,86
PapCone	0,02	96,94	2,19	0,84
PapCone/Bürste	0,06	96,99	2,13	0,84

Tab. 11: Pap-Gruppen in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument (%)

### 3.4.4 Endozervikalzellen

Der Nachweis von Endozervikalzellen gilt allgemein als Kriterium zur Erfassung der proximal des Drüsenepithels gelegenen Transformationszone als Prädilektionsort der Zervixkarzinogenese. Wenngleich der „protektive“ Wert des Endozervikalzell-Nachweises für den Einzelabstrich nicht eindeutig belegt ist, dürfte eine Endozervikalzell-Anteil von unter 60% aller Abstriche auf Mängel des Entnahmeinstruments resp. der Entnahmetechnik hinweisen.

Beide Entnahmeverfahren unterschritten diese qualitative Untergrenze nicht, wenngleich Spatel/Bürste bezüglich dieses Kriteriums geringgradig überlegen ist (Tab. 12).

Alter [Jahre]	<20	21-40	41-60	>60	gesamt	%
Spatel/Bürste	364	3448	2600	839	7251	65,6
PapCone	459	3745	2666	754	7624	60,1
PapCone/Bürste	40	348	312	151	851	65,2

Tab. 12: Endozervikalzell-positive Befunde

Es sei in diesem Zusammenhang allerdings nochmals darauf verwiesen, dass die Feinstatistik der einzelnen Altersgruppen diesbezüglich deutliche Verschiebungen aufweist (vgl. Kap. 3.1.3)

### 3.5 Zytomorphologische Detailauswertung (Teilkollektiv):

Neben der Auswertung der zytologischen Daten von 29.663 Abstrichen der zugrunde liegenden Studie bildeten wir für weitere spezielle Fragestellungen ein Teilkollektiv mit insgesamt 8710 Präparaten, um detaillierte zytomorphologische Kriterien zu überprüfen. Dieses Teilkollektiv entfiel zu etwa gleichen Teilen auf beide Abstrichverfahren (Tab. 13).

Abstrichgerät	n
PapCone	4092
PapCone/Bürste	377
Spatel/Bürste	4241
Insgesamt	8710

Tab. 13: Teilkollektiv

Die Präparate wurden von mir und einer erfahrenen Zytologie-Assistentin untersucht, das Vorgehen wurde unter „Material und Methode“ (Kapitel 2.10) beschrieben.

Folgende Kriterien wurden einer Detailauswertung unterzogen:

- 1) Quetschartefakte
- 2) Zellüberlagerungen

- 3) Blutbeimengung
- 4) Zellmenge

### 3.5.1 Quetschartefakte

Quetschartefakte können durch zu starken Ausstrichdruck hervorgerufen werden und stehen mit der Materialbeschaffenheit des Ausstrichinstruments in Zusammenhang. Quetschartefakte imponieren zytomorphologisch in Form von stark elongierten oder zerrissenen beziehungsweise lytischen Zellen, die sich somit einer differential-zytologischen Diagnostik entziehen.

Diagnostisch relevante Quetschartefakte traten bei beiden Ausstrichverfahren erfreulicherweise in unter 1% der Fälle auf, wengleich PapCone diesbezüglich eine eindeutige Überlegenheit aufweist (Tab. 14).

Quetschartefakte	n	%
Spatel/Bürste	36	0,85
PapCone	13	0,32
PapCone/Bürste	5	1,33

Tab. 14: Quetschartefakte

Abb. 18 zeigt ein typisches Zellbild mit Quetschartefakten. Die größtenteils lytisch degenerierten und elongierten Zellen lassen keine suffiziente Zytoplasma- und Kernbeurteilung zu.

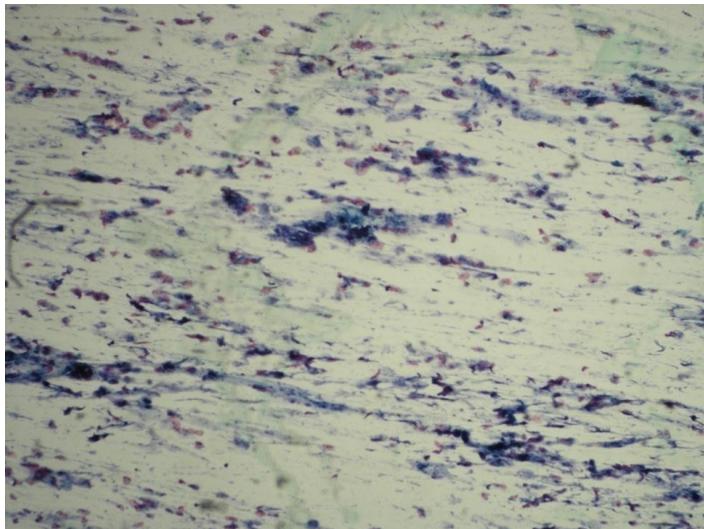


Abb. 18: Quetschartefakte

### 3.5.2 Zellüberlagerungen

Zellüberlagerungen können die zytologische Feindiagnostik erheblich beeinträchtigen, da dreidimensionale Zellverbände oder Haufen (Cluster) wesentliche zytologische Kriterien nicht erkennen lassen. Hierzu gehört die Beurteilung der Kern-Plasma-Relation und die für bestimmte Präkanzerosegrade typische Zelllagerung („indian file“, „Straßenlagerung“, „Gänsemarschformation“) Auch ein durch Clusterbildung hervorgerufenenes „Overlapping“ der Zellkerne verhindert eine detaillierte Kernbeurteilung.

Zellüberlagerungen traten bei PapCone mit 2,5 % wesentlich seltener auf als bei Spatel/Bürste mit 4,1% (Tab. 15).

Zellüberlagerungen	n	%
Spatel/Bürste	172	4,1
PapCone	104	2,5
PapCone/Bürste	6	1,6

Tab. 15: Zellüberlagerungen

Beim Ausrollen des PapCone-Abstriches zeigt sich im idealen Fall oftmals eine nahezu „monolayerartige“ Zellverteilung, die an die Dünnschicht-Zytologie erinnert. Diese gleichmäßige Verteilung lässt sich bereits makroskopisch erkennen (Abb. 19).

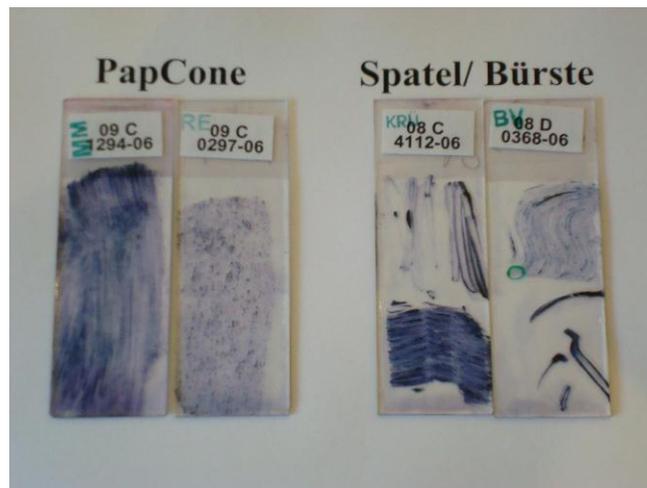


Abb. 19: makroskopischer Vergleich PapCone versus Spatel/Bürste

Die linke Seite der Abbildung zeigt typische PapCone-Ausstriche mit der gleichmäßigen Zellverteilung über das gesamte Präparat. Auf der rechten Seite finden sich typische Beispiele für den fraktionierten Abstrich mit Spatel und Bürste mit individuell stark schwankendem Ausstrichmuster. Man erkennt bereits makroskopisch größere Schichtdicken und Auftragungsartefakte.

Abb. 20 a und b geben die mikroskopischen Verhältnisse wieder:

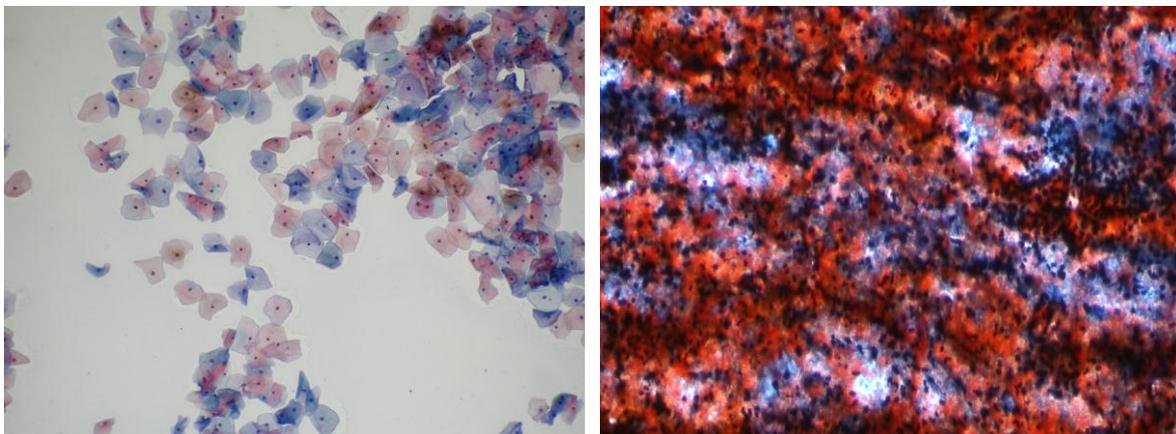


Abb. 20 a: „monolayerartige“ Zellverteilung Abb. 20 b: massive Zellüberlagerung

In Abb. 20a ist eine gleichmäßige, „monolayerartige“ Verteilung der Zellen über das gesamte Präparat zu erkennen, die Einzelzelle ist hinsichtlich des Zytoplasmas und der Kernstrukturen exakt beurteilbar. Derartige Zellbilder sind charakteristisch für PapCone-Ausstriche. Abb. 20b ist ein Beispiel für eine massive Zellüberlagerung, die keine Detailbeurteilung der Einzelzelle zulässt.

Auch die gleichzeitige Anwendung von PapCone/Bürste ist der Kombination von Spatel/Bürste überlegen, so dass die vermehrten Zellüberlagerungen eindeutig dem Spatel anzulasten sind. Eine Erklärung hierfür wäre, dass der starre Spatel den Muttermund bei einer 360°-Drehung abschabt und das dabei gewonnene Zellmaterial an seiner Abstrichkante anhäuft; dieser angesammelte Zellhaufen lässt sich beim Ausstrich verständlicherweise nicht mehr gleichmäßig über das Präparat verteilen.

### 3.5.3 Blutbeimengung

Starke Blutbeimengungen beziehungsweise Überlagerungen führen zu diagnostischen Einschränkungen, indem die zu beurteilbaren Zellen überdeckt werden. Zytologisch hinderliche Blutbeimengungen waren bei PapCone nahezu vernachlässigbar (0,76%), traten dagegen bei Verwendung von Spatel/Bürste mit 3,5% um den Faktor 4 häufiger auf. Selbst bei gleichzeitiger Verwendung von PapCone und Bürste kam eine relevante Blutbeimengung nur halb so oft vor wie bei Spatel/Bürste (Tab. 16).

Blutbeimengungen	n	%
Spatel/Bürste	148	3,5
PapCone	31	0,76
PapCone/Bürste	7	1,9

Tab. 16: (diagnostisch relevante) Blutbeimengungen

Die Blutbeimengungen dürften somit vorrangig auf den starren Spatel und die dadurch bedingte Traumatisierung des Portioepithels zurückzuführen sein. Diese Bewertung entspricht auch den erwähnten Einsenderangaben: ektozervikale Blutungen, also spatelbedingte Blutungen traten weit häufiger auf als endozervikale, also bürstenbedingte (vgl. Abb. 17).

Im Rahmen der Detailauswertung (Teilkollektiv) verglichen wir die laut Einsenderangaben aufgetretenen Blutungen mit der zytologischen Befundung. Das hierzu herangezogene Teilkollektiv (8710 Fälle) enthielt 638 vom Gynäkologen vermerkte Blutungen (281 zervikale und 375 ektozervikale Blutungen). Im selben Kollektiv wurden 215 Abstriche mit diagnostisch relevanten Blutüberlagerungen vermerkt, allerdings korrelierten nur 18 Fälle mit den Einsenderangaben.

#### Fazit:

1. nicht jede makroskopische, iatrogen ausgelöste Blutung führt zu einer diagnostisch einschränkenden Blutüberlagerung im zytologischen Abstrich.
2. die induzierte Blutung tritt offensichtlich mit einer geringen Zeitlatenz auf und wird somit nicht unmittelbar auf das Entnahmeanstrument übertragen.
3. makroskopisch sichtbare Blutungen und mikroskopisch störende, diagnoseeinschränkende Blutüberlagerungen zeigen keine strenge Korrelation.

### 3.5.4 Zellmenge

Die auf dem Objektträger für die zytologische Diagnostik zur Verfügung stehende Zellmenge ist sicherlich ein wesentliches Kriterium für die Aussagefähigkeit eines Abstrichs. Geringe Zellquantität schränkt verständlicherweise die Repräsentativität eines Abstriches ein. Hohe Zellmengen lassen hingegen erwarten, dass sie das gesamte Geweberealm von Ekto- und Endozervix widerspiegeln.

Laut Literatur enthält ein „guter“ Abstrich zwischen 40-60.000 Zellen. Zellmengen unter 10.000 gelten als eingeschränkt repräsentativ und damit wiederholungsbedürftig (wie im Kapitel 2.10 beschrieben, entspricht dies bei unserer Auszählung mittels Lochschablone einer Zellzahl von durchschnittlich max. 7 Zellen pro Blickfeld).

Wie aus Tab. 17 hervorgeht, ist Spatel/Bürste bezüglich der Zellausbeute dem Entnahmeinstrument PapCone eindeutig unterlegen:

Zellzahl %	Zellmenge 0	Zellmenge 1	Zellmenge 2
Spatel/Bürste	<b>49,1</b>	46,2	4,7
PapCone	41,6	50,2	<b>8,1</b>
PapCone/Bürste	32,1	58,1	9,8

Tab. 17: Zellmenge bei verschiedenen Entnahmeinstrumenten

„Code 0“ (geringe Zellmenge) fand sich bei 49,1% der Spatel/Bürste-Abstriche gegenüber 41,6% bei PapCone.

„Code 1“ (genügend/normale Zellmenge) wurde bei 46,2% der Spatel/Bürste-Abstriche und bei 50,2% der PapCone-Abstriche vergeben.

„Code 2“ (hohe Zellmengen) wurde lediglich bei 4,7% der Spatel/Bürste-Abstriche, hingegen bei 8,1% der PapCone-Abstriche vergeben.

#### **Fazit:**

Geringe Zellmengen sind eingeschränkt repräsentativ und erhöhen zwangsläufig die Falsch-negativ-Rate der Zytologie. Im zytologischen Befundungsalltag müssen jedoch Abstriche mit geringen Zellmengen toleriert werden, soweit sie eine kritische Zellzahl von ca. 10.000 nicht unterschreiten (eine derartige Einschätzung ist dem Befunder bei der mikroskopischen Untersuchung auch ohne Zellauszählung möglich). Erst unterhalb dieses quantitativen Cut-offs sieht sich der Zytologe gezwungen, eine Wiederholungsempfehlung im Sinne eines Pap IIW auszusprechen. Es ist in der zytologischen Behandlungsroutine nicht realistisch, den idealen Abstrich zu fordern, so dass zwangsläufig Abstriche mit niedrigen Zellmengen (10-15.000) toleriert werden müssen, soweit nicht andere Faktoren (Degeneration, Überlagerung, usw.) die zytologische Beurteilung zusätzlich einschränken. Eine inflationäre Vergabe von Pap IIW-Befunden ist aus nahe liegenden Gründen nicht durchzusetzen, da Kosten und Compliance (Patient und Arzt) dagegen sprechen. In der zytologischen Routine muss somit der „suboptimale“ Abstrich akzeptiert werden, wenngleich er sicherlich keinen unerheblichen Anteil an der mangelnden Sensitivität der Zytologie hat.

Umso wichtiger ist somit die Wahl von Entnahmeinstrumenten, die von sich aus eine hohe Zellausbeute bei der Zellentnahme (Abstrich) und Zellübertragung auf den Objektträger (Ausstrich) gewährleisten. PapCone erweist sich in dieser Hinsicht der Kombination von Spatel/Bürste deutlich überlegen.

Dieses Ergebnis ist nicht per se zu erwarten gewesen. PapCone ist wegen seines komprimierbaren Schaumstoffkegels gegenüber der starren Bürste eher ein „sanftes“ Instrument, was bereits in der geringen Blutungsrate oder der verminderten Erzeugung von Quetschartefakten zum Ausdruck kommt. Dementsprechend wäre durchaus zu erwarten gewesen, dass sowohl Zellausbeute wie Zellübertragung unbefriedigend wären. Die diesbezüglich deutliche Überlegenheit erklärt sich jedoch wie folgt:

- 1) die aufgeraute Schaumstoffoberfläche nimmt die exfoliierten Zellen in hohem Maße auf, ohne allerdings das Epithel zu erodieren (keine oder seltene Blutung)
- 2) durch die spezielle Ausstrichtechnik („Rückwärtsrollen“) werden die natürlichen Adhäsionskräfte des Objektträgerglases ausgenutzt, so dass die abgestrichene Zellmenge weitgehend vollständig übertragen wird.

### **3.6 Einzelauswertung der Ärzte:**

Während sich die bisherigen Auswertungen der Ergebnisse auf die Gesamtzahl der Einsendungen aller Studienteilnehmer bezogen, stellt sich die wichtige Frage, ob einzelne Ärzte „Normabweichungen“ aufweisen. Dies hätte zur Folge, dass Einsender „A“ mit Entnahmeinstrument „A“ hervorragende Ergebnisse erzielt, während Einsender „B“ mit Instrument „A“ nicht zurecht kommt und somit für ihn Instrument „B“ zu favorisieren ist. In diesem Fall wäre das betreffende zytologische Labor in der Pflicht, dem jeweiligen Arzt eine Individualberatung bei der Instrumentenauswahl zukommen zu lassen. Dies wäre eine zwar mühsame, für die unerlässliche Verbesserung der zytologischen Sensitivität jedoch wesentliche Aufgabe eines zytologischen Einsenderlabors!

Für diese Fragestellung wurden wiederum die Endozervikalzellen sowie die Pap IIV-Befunde als Surrogatkriterien für Ab- und Ausstrichtechnik herangezogen.

Neben den in der Studie benutzten Geräten wurde für diese Fragestellung zusätzlich der zuvor gebräuchliche Watteträger im historischen Vergleich mit einbezogen. Sämtliche Studienteilnehmer benutzten vor Einführung der neuen GemBa-Richtlinien ausschließlich den Watteträger für den zytologischen Abstrich. Die entsprechenden Daten stammen daher aus der Zeit von April bis September 2005.

#### **3.6.1 Endozervikalzellen**

Spatel und Bürste zeigten sich in der Endozervikalzellausbeute bezogen auf das gesamte Kollektiv geringgradig überlegen. Verteilt man diesen Gesamteindruck allerdings auf die 40 teilnehmenden Ärzte, so entsteht kein einheitliches Bild, vielmehr ist eine außerordentliche Streubreite in der Qualität bei der individuellen Anwendung der verschiedenen Entnahmeinstrumente zu erkennen (Abb. 21). Die Universitätsfrauenklinik ließen wir bei dieser Bewertung unberücksichtigt, da in der Poliklinik zahlreiche Ärzte Abstriche entnehmen. Dies wäre bei einer Individualbeurteilung nicht schlüssig.

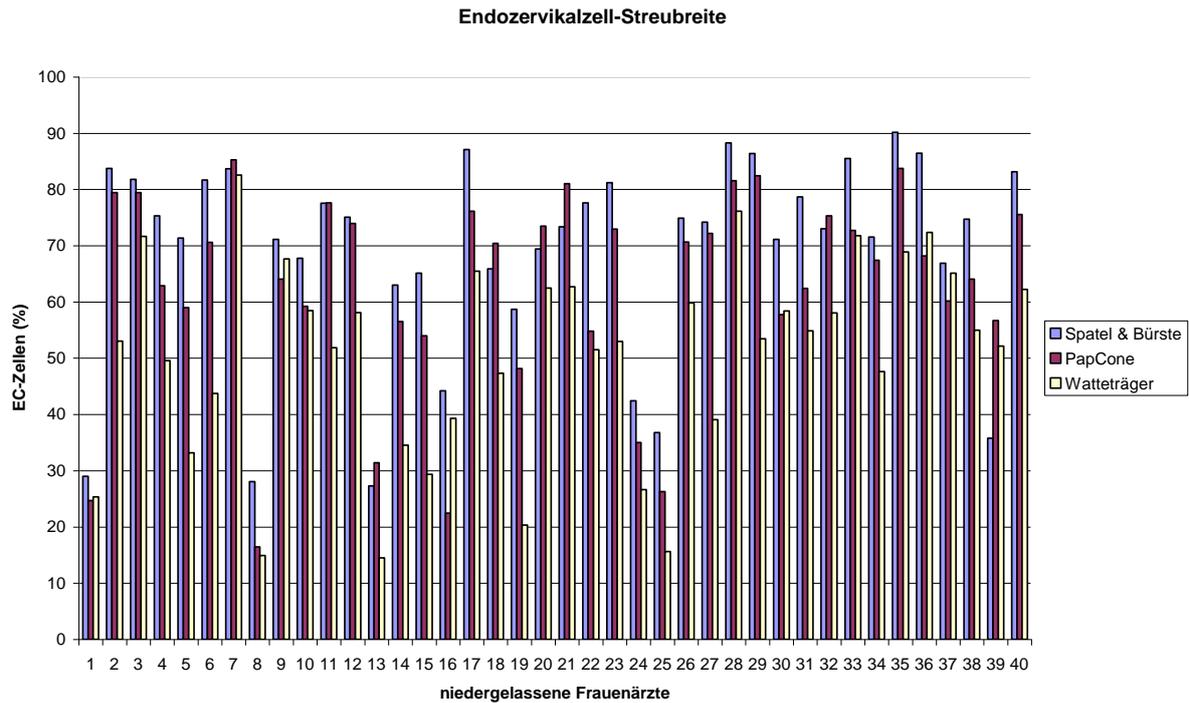


Abb. 21: Endozervikalzellen: individuelle Streubreite

### 3.6.2 Pap IIW-Befunde

Die erhebliche individuelle Streubreite bezüglich der Endozervikalzell-Ausbeute spiegelt sich in gleicher Weise in der Pap IIW-Rate wieder (Abb. 22):

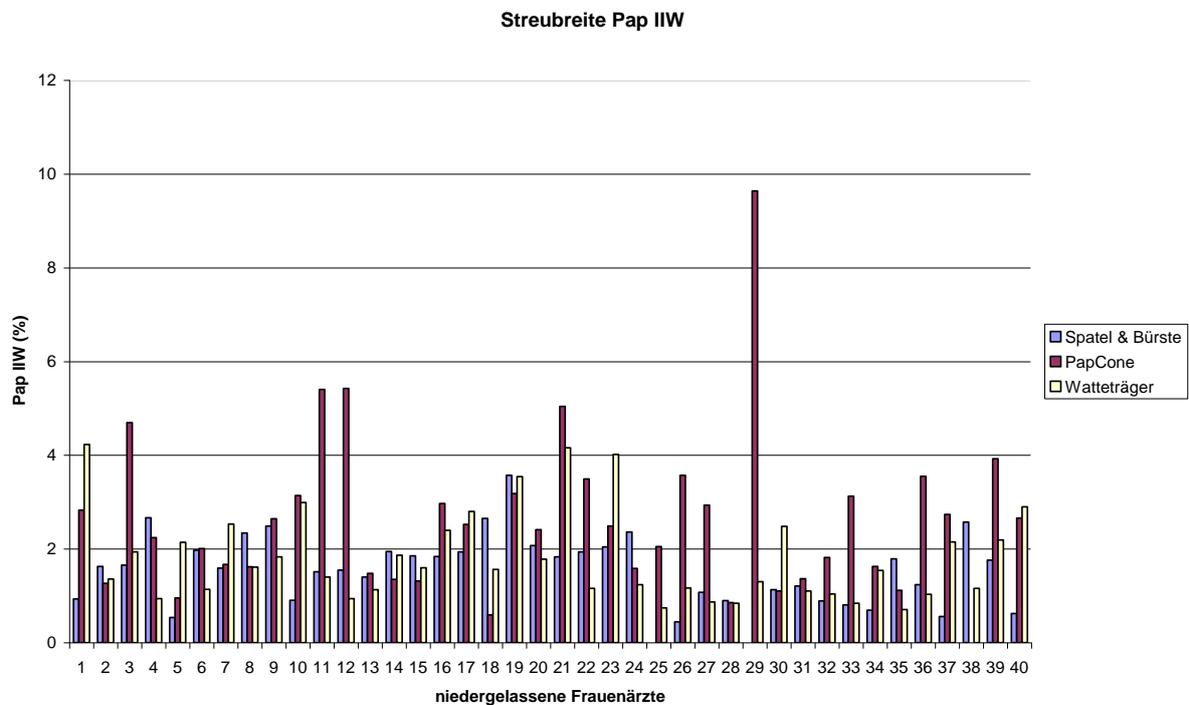


Abb. 22: Pap IIW: individuelle Streubreite

Einige Studienteilnehmer erzielten mit allen drei Abstrichvarianten eine außerordentlich schlechte Endozervikalzellausbeute. Dies weist weniger auf einen instrumentenbedingten Fehler, als vielmehr auf eine grundsätzlich falsche Entnahme- und Ausstrichtechnik hin. Studienteilnehmer, die mit keiner Abstrichmethode akzeptable Endozervikalzellwerte erzielten, wurden von uns ausdrücklich darauf hingewiesen und erneut in die korrekte Handhabung von Spatel/Bürste und PapCone eingeführt.

Außerdem lassen die in den Abbildungen 21 und 22 dargestellten individuellen Qualitätsunterschiede die Schlussfolgerung zu, dass es kein Idealinstrument für alle Ärzte (und jede anatomische Gegebenheit) gibt. Vielmehr ist festzustellen, dass das jeweilig optimale Gerät individuell, und zwar durch Beratung seitens des zytologischen Labors festzulegen ist. Es kommt allerdings erschwerend hinzu, dass bei dieser Individualberatung meist eine Kompromisslösung zu suchen ist, da das „Idealinstrument“ für den betreffenden Arzt nicht unbedingt die höchste Endozervikalzell-Ausbeute und gleichzeitig die niedrigste Pap IIW-Rate bedeutet.

### **3.6.3 Lernkurven**

Bevor im Oktober 2005 die Krebsfrüherkennungsrichtlinien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss geändert wurden, war der Watteträger deutschlandweit das favorisierte Entnahmeinstrument.

Folglich äußerten die Fachverbände (Berufsverband der Frauenärzte, AZÄD usw.) die berechtigte Sorge, dass die Umsetzung der neuen Richtlinien zumindest vorübergehend eine Qualitätseinbuße zur Folge haben müsste, da die Anwender zumeist keinerlei praktische Erfahrung in der Anwendung von Spatel und Bürste hatten. Die zytologischen Laboratorien beklagten in der Folge meist eine verminderte Abstrichqualität, da die Einsender völlig ungeübt in der Anwendung des für sie ungewohnten Instruments (Spatel/Bürste) waren. Es war seitens des GemBa bzw. der KBV versäumt worden, Anwendungsseminare anzubieten, um die Ärzte in die korrekte Handhabung einzuweisen.

In Vorbereitung auf die Studie wurde daher unsererseits eine detaillierte „Gebrauchsanweisung“ sowohl für Spatel/Bürste wie für PapCone erstellt. Zudem wiesen wir durch Besuch jeder Einzelpraxis die Ärzte in die korrekte Handhabung der Instrumente detailliert und individuell ein. Mit Studienbeginn waren somit die Studienteilnehmer ausreichend eingeübt. Dennoch waren beide Abstrichverfahren bislang nicht in der Tagesroutine zur Anwendung gekommen, so dass sich für uns die Frage stellte, ob „Lernkurven“ bei längerer Anwendungserfahrung festzustellen sind.

Um einen diesbezüglichen Lerneffekt über den Zeitraum unserer Studie zu erkennen, verglichen wir den ersten Anwendungsmonat für das jeweilige Entnahmeinstrument mit dem zweiten Monat (die beiden Instrumente kamen monatlich alternierend zur Anwendung) bezüglich der Endozervikalzellrate (Abb. 23 und 24).

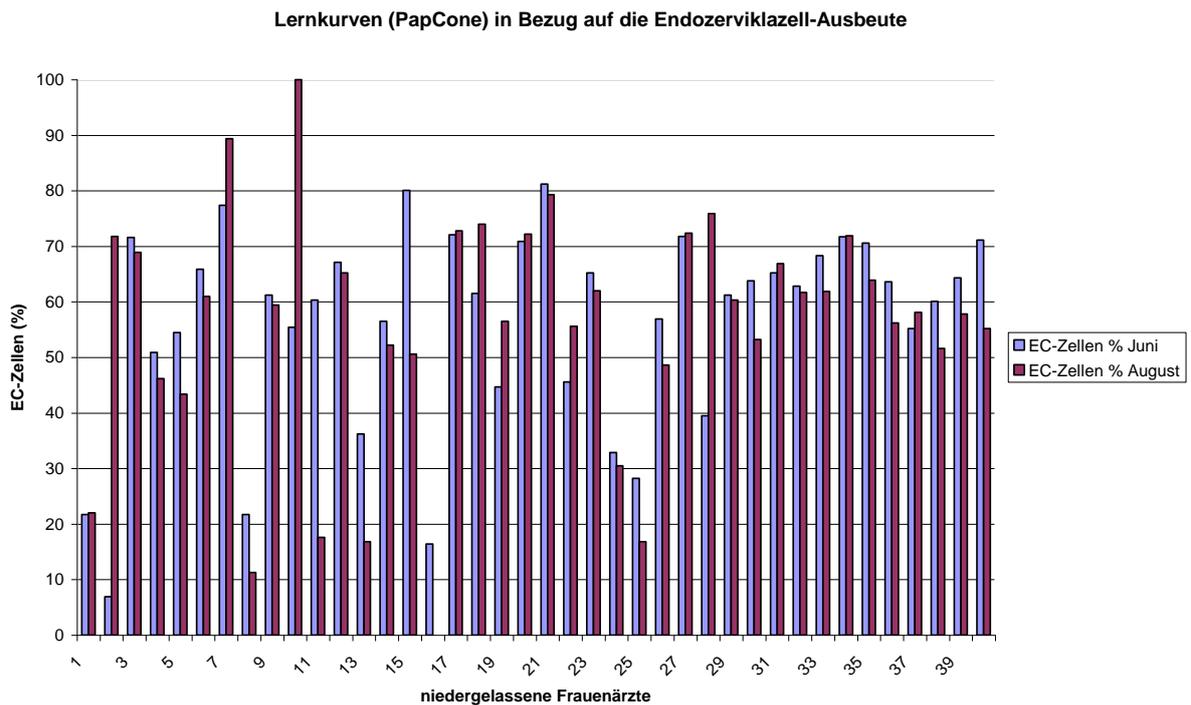


Abb. 23: „Lernkurve“ PapCone

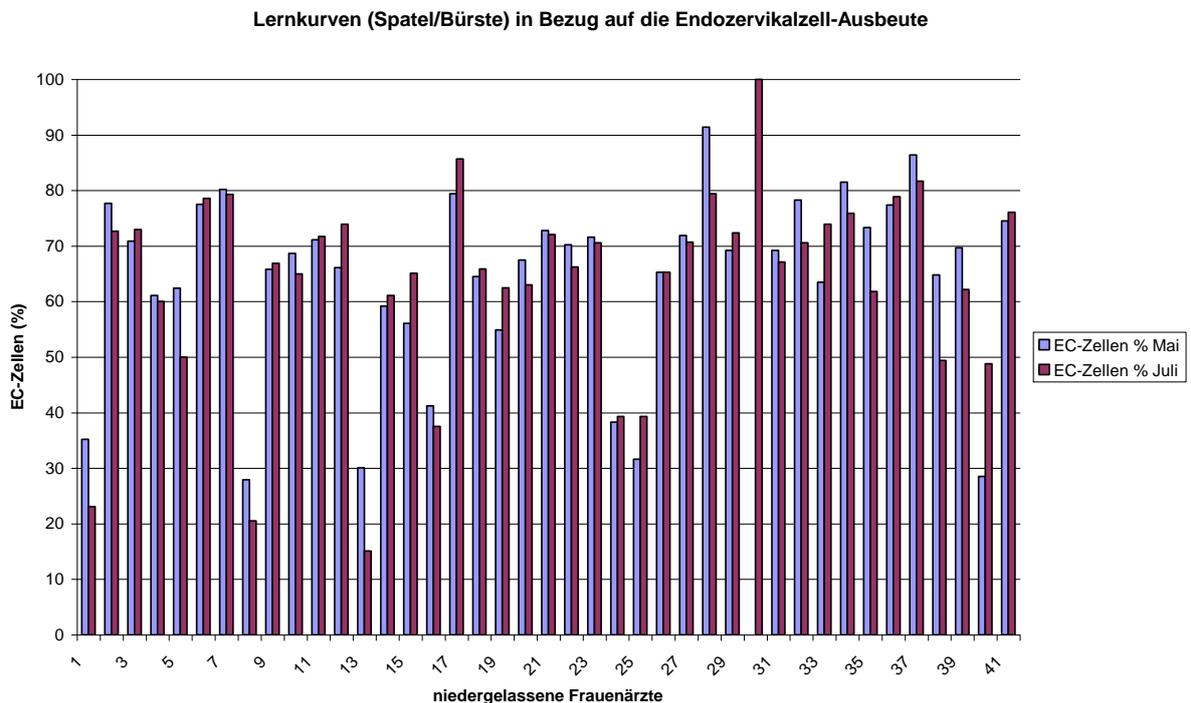


Abb. 24: „Lernkurve“ Spatel/Bürste

**Fazit:**

Wenngleich für einzelne Einsender eine positive Lernkurve zu erkennen ist, zeigen andere Einsender mit zunehmender Routine auch eine zunehmende Flüchtigkeit und damit

Verschlechterung ihrer Abstrichqualität. Eine durchgehend positive Lernkurve über alle Einsender ist bei keinem der beiden Entnahmegeräte zu erkennen.

Zusammenfassend lässt sich für die Betrachtung der einzelnen Teilnehmer sagen, dass trotz statistischer Gleichwertigkeit der beiden Entnahmemethoden außerordentliche Streubreiten in der Qualität bei der individuellen Anwendung bestehen. PapCone kann für Einsender A sehr vorteilhaft, für B durchaus nachteilig sein, dagegen Spatel und Bürste für A abzuraten und für B empfehlenswert.

Zudem wird die flüchtige Entnahme und der unsachgemäße Ausstrich, somit die unqualifizierte Abstrichtechnik durch die Wahl eines Entnahmeinstrumentes kaum beeinflusst beziehungsweise verbessert.

### **3.7 Einsenderbefragung:**

Wie bereits erwähnt, wurde auf dem Entnahmeprotokoll Raum für fakultativ zusätzliche Anmerkungen seitens der Einsender gelassen. Diese Anmerkungen blieben in der späteren Auswertung zwar unberücksichtigt, veranlassten uns jedoch ein Jahr nach Studienabschluss einen Fragebogen an die Teilnehmer zu versenden, in dem sie anonym Auskunft über Handhabung, Praktikabilität, Zeitaufwand und die Patienten-Akzeptanz geben sollten.

Binnen einer Woche erhielten wir 35 Rückläufe, die eine einhellige Meinung widerspiegelten. Der Fragebogen enthielt insgesamt 8 Fragen, die sich auf die Bewertung der Entnahmeinstrumente unter Einbeziehung des „historischen“ Watteträgers bezogen. Für die ersten 5 Fragenkomplexe war eine Bewertung nach den Kategorien „gut“, „befriedigend“ oder „schlecht“ vorgegeben.

Frage 6 war mit einer Schulnote von 1 bis 6 unterlegt, Frage 7 und 8 bezog sich auf Bevorzugung oder (grundsätzliche) Ablehnung eines Instrumentes.

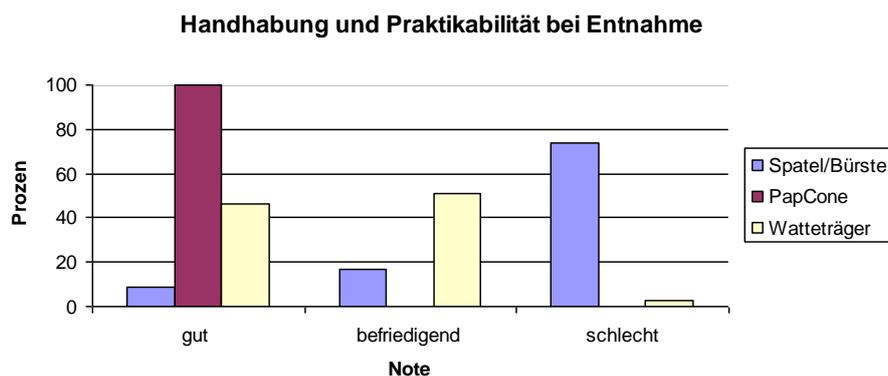
Es ist hervorzuheben, dass PapCone nicht nur in allen Bereichen besser bewertet wurde als Spatel und Bürste, sondern auch in einigen Bereichen nur knapp unter einer 100%igen Zustimmung lag und in keinem Fragenbereich eine schlechte Bewertung erhielt.

#### **Frage 1: Handhabung & Praktikabilität bei Entnahme**

Bei der Handhabung und Praktikabilität während der Entnahme wurde PapCone zu 100% als gut (also mit der besten Bewertung unserer Fragestellung) bewertet

Spatel und Bürste erreichten eine 9%ige ‚gute‘ Bewertung und eine 74%ige ‚schlechte‘ Bewertung.

Der Watteträger lag mit 46% ‚guter‘ Bewertung und lediglich 3% ‚schlechter Bewertung an Position Zwei.

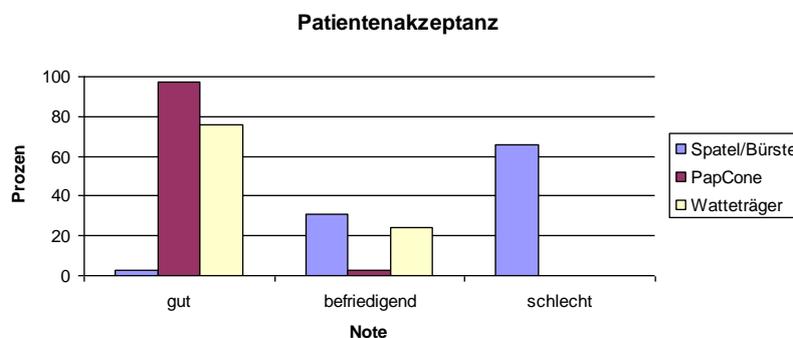
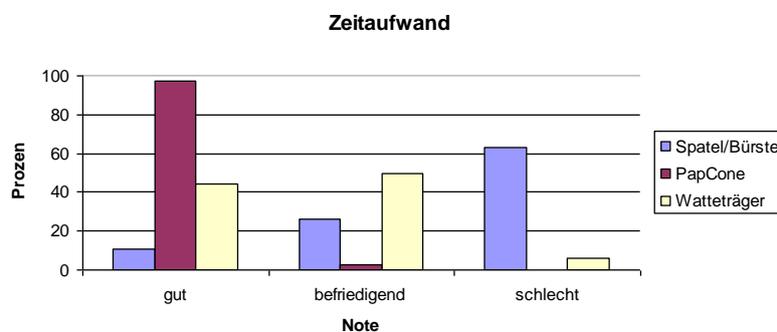
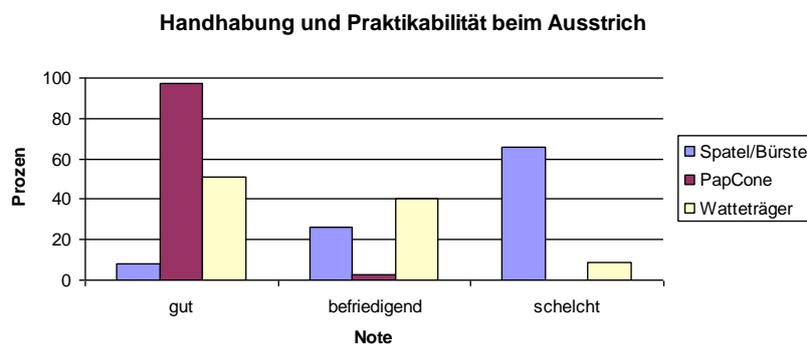


## Frage 2, 3 und 4: Handhabung & Praktikabilität bei Ausstrich auf den Objektträger, Zeitaufwand und Patientenakzeptanz

Bei den Punkten, die Bezug auf die Praktikabilität beim Ausstrich, den Zeitaufwand und die Patienten-Akzeptanz nahmen, wurde PapCone mit 97% als gut und kein Mal als schlecht bewertet (3% befriedigend).

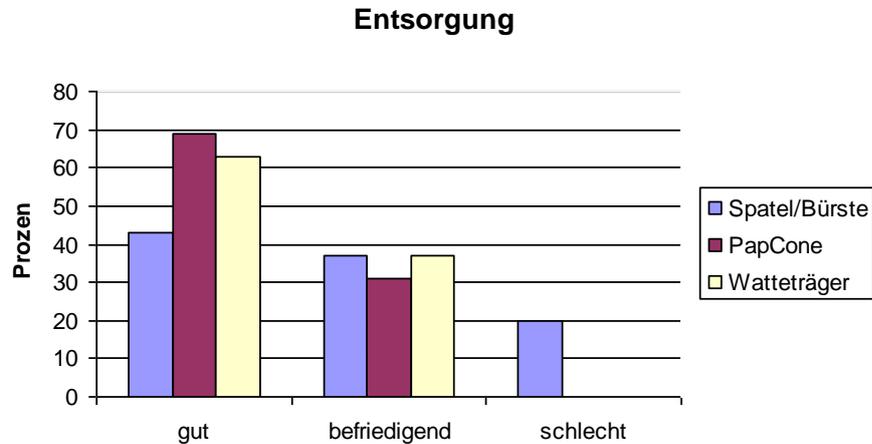
Spatel und Bürste hingegen zeichnen sich mit maximalen 11% guter Bewertung und minimalen 63% schlechter Bewertung durch eine niedrige Arzt- und Patienten-Akzeptanz aus. Der Watteträger schwankt in diesen Punkten um eine 50%ige ‚gute‘ Bewertung.

Lediglich bei der Patienten-Akzeptanz mit 74% ‚guter‘ Bewertung und 0% ‚schlechter‘ liegt er über seinem sonstigen Durchschnitt.



### Frage 5: Entsorgung

Auch die Frage der Entsorgung fällt zu Gunsten von PapCone und Watteträger aus (siehe Diagramm).



Frage 6: Geben sie den Entnahmeinstrumenten eine Schulnote

Frage 7: Welches Instrument würden Sie bevorzugt einsetzen?

Frage 8: Lehnen sie ein Instrument grundsätzlich ab?

Am augenscheinlichsten werden die Unterschiede in diesen letzten drei Fragestellungen.

PapCone zeichnet sich mit der Schulnote 1,5, einer 94%igen bevorzugten Anwendung und keiner grundsätzlichen Ablehnung sowohl im Vergleich mit den anderen beiden Instrumenten, als auch in der alleinigen Betrachtung klar als beliebtes Instrument aus.

Die Kombination aus Spatel und Bürste erhielt die Schulnote 4,6 und wurde von 74% der Befragten grundsätzlich abgelehnt. Lediglich 3% der Teilnehmer würden Spatel und Bürste gerne weiterhin verwenden.

Der Watteträger liegt wie in den vorherigen Bewertungspunkten auch hier zwischen den Bewertungen von Spatel/Bürste und PapCone.

Spatel/Bürste	PapCone	Watteträger
4,7	1,5	2,5

Frage 6: Vergabe von Schulnoten

	Spatel/Bürste	PapCone	Watteträger
Sehr gern	3%	97%	20%
Bedingt	23%	3%	74%
Gar nicht	74%	0%	6%

Frage 7: Welches Instrument würden Sie bevorzugt einsetzen

Spatel/Bürste	PapCone	Watteträger
74 %	0 %	3%

Frage 8: Grundsätzliche Ablehnung eines Instruments

## 4. Diskussion

### 4.1 Spatel/Bürste und PapCone im Vergleich

#### 4.1.1 EC-Zellen

Grundvoraussetzung zur Validierung eines neuen Entnahmeinstrumentes ist die Festlegung geeigneter Surrogatmarker. Da zur Qualitätseinschätzung eines Entnahmeinstrumentes derzeit in der gängigen Literatur der Nachweis von Endozervikalzellen als Gütekriterium herangezogen wird, haben wir ebenfalls diesen Qualitätsmarker berücksichtigt. Hierbei sind verschiedene Gesichtspunkte zu beachten. Zum einen kann ein Abstrichkollektiv eines einzelnen Arztes herangezogen werden, um dessen ‚Abstrichqualität‘ abzuschätzen.

Wird innerhalb eines solchen Abstrichkollektivs eine Grenze von 60% endozervikalzellpositiver Abstriche unterschritten, so darf man Mängel bei der Entnahme oder beim Ausstrich unterstellen, die entweder durch eine unzureichende Technik des Arztes oder durch die Wahl falscher Entnahmeinstrumente verursacht werden können.

Zum anderen kann ein solches Abstrichkollektiv Ausstriche verschiedener Ärzte zusammenfassen, um so die Qualität verschiedener Entnahmeinstrumente zu beurteilen.

An dieser Stelle soll zunächst das gesamte Ärztekollektiv für die Beurteilung verschiedener Entnahmeinstrumente in Hinblick auf die Endozervikalzellausbeute herangezogen werden.

In der vorliegenden Studie schneiden Spatel/Bürste-Abstriche mit 65% endozervikalzellpositiver Abstriche über alle Altersgruppen verteilt geringgradig besser ab als das PapCone-Kollektiv mit 60%. Die Anwendung von PapCone und Bürste erzielt hingegen mit 65% gleich gute Ergebnisse wie die Kombination Spatel/Bürste.

Da sich die Zugänglichkeit endozervikaler Drüsenzellen im höheren Alter durch die physiologisch nach intrazervikal verschobene Transformationszone erschwert, ist es aufschlussreich, das Gesamtkollektiv in vier Altersgruppen zu unterteilen.

In Tabelle 18 lässt sich leicht erkennen, dass PapCone vor allem in der Gruppe der >60-jährigen unterlegen ist, während die Kombination PapCone/Bürste hier erwartungsgemäß die besten Ergebnisse liefert.

EC-Zellen in %	<20	21-40	41-60	>60
Spatel/Bürste	71,5	75	67,8	39,7
PapCone	67,7	70,5	61,6	31,7
PapCone/Bürste	75,5	76,7	68,1	44,4

Tab 18: CK-Zell-Nachweis in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument und Alter

Gründe für die vorliegenden Ergebnisse dürften vor allem in der Materialbeschaffenheit der Instrumente gesucht werden. Zum einen ist die Bürste komprimierbarer und schmaler als PapCone, so dass sie einen altersbedingt stenosierten Zervikalkanal noch penetrieren kann. Zum anderen werden durch die Anwendung der Bürste nicht nur exfoliierte CK-Zellen entnommen, vielmehr kann auch vitales Drüsengewebe aus seiner interzellulären, desmosomalen Haftung („Mikrobiopsien“) herausgerissen werden.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass alle Entnahmeinstrumente und Kombinationen bei Frauen bis zum 60. Lebensjahr die qualitative „Meßplatte“ von 60% überschreiten und für den Abstrich bei der Frau über 60 die zusätzliche Verwendung der Bürste empfehlenswert ist.

#### 4.1.2 Pap-IIW/III-Rate

Als weitere Gütekriterien für Abstrichinstrumente haben wir die wiederholungsbedürftigen (Pap IIW) und zweifelhaften (Pap III) zytologischen Befunde herangezogen, da hohe Pap IIW- bzw. Pap III-Raten einen unbefriedigenden zytologischen Ausstrich widerspiegeln. Dies kann zwar sowohl durch den Arzt als auch durch das Entnahmeinstrument verursacht sein. Da wir allerdings in einer ersten Betrachtung alle 40 Studienteilnehmer zusammengefasst beurteilen, sprächen hohe Pap IIW- und Pap III-Raten vorrangig für Mängel am Entnahmeinstrument selbst.

Zu den wichtigsten instrumentenbedingten Ursachen von Pap IIW- und Pap III-Befunden zählen zellarme Abstriche, Zellüberlagerungen, Quetschartefakte/Zelldegenerationen, Blutüberlagerungen und Fehlfixierungen (z.B. bei fraktionierten Abstrichen).

Wie Tabelle 19 zeigt, liegen keine nennenswerten Unterschiede in der Pap IIW-Rate vor. Im Allgemeinen wird die obere Grenze bei 4% über alle Abstriche angesetzt. Wird diese Grenze überschritten, sollte von schweren arzt- oder instrumentenbedingten Mängeln an der Abstrichqualität ausgegangen werden.

Pap IIW	Spatel/Bürste	PapCone	PapCone/Bürste
%	1,6	1,6	1,3

Tab. 19: Pap IIW-Rate in Abhängigkeit vom Entnahmeinstrument

Auch bei der detaillierteren Betrachtung des Kollektivs durch Unterteilung in 4 Altersgruppen wird diese Grenze von keinem Instrument überschritten. In den Altersgruppen <20, 21-40 und 41-60 weichen die Pap IIW-Raten der einzelnen Instrumente nur unwesentlich voneinander ab. Lediglich in der Gruppe der >60-jährigen schneidet PapCone mit einer Rate von 0,4% deutlich besser ab als Spatel/Bürste mit 1,9% Pap IIW. Gründe hierfür lassen sich wahrscheinlich vor allem in der Zellbeschaffenheit bei fortgeschrittenem Patientenalter suchen, da atrophische Zellen äußerst vulnerabel sind, so dass unsanftere Ausstrichtechniken leicht zu Degenerationen und Quetschartefakten führen, die die zytologische Auswertung einschränken können.

Da das gesamte Studienmaterial lediglich 103 Pap III-Befunde enthielt, ist die statistische Aussagefähigkeit dieser Befundgruppe eingeschränkt. Innerhalb dieses kleinen Kollektivs weisen Spatel/Bürste (0,4%) und PapCone (0,28%) allerdings nahezu identische Werte auf. Dies bestätigt sich auch in der altersbezogenen Analyse.

Es lässt sich also feststellen, dass sich die Raten kontrollbedürftiger Abstriche von Spatel/Bürste und PapCone nur unwesentlich unterscheiden und sich somit keine Bevorzugung eines Abstrichverfahrens ableiten lässt.

#### 4.1.3 Präkanzerosedetektion

Als drittes wichtiges Gütekriterium für die Qualität eines Abstrichinstrumentes muss die Präkanzerosedetektion aufgeführt werden. Da im deutschsprachigen Raum die zytologischen Abstriche nach der Münchener Nomenklatur II in verschiedene Pap-Gruppen unterteilt werden, beziehen wir uns in der folgenden Betrachtung auf die Gruppe der präkanzerösen Zellbilder (Pap IIID/IVa) und auf atypische Zellbilder, die auf ein invasives Karzinom hinweisen (Pap IVb/V).

Das Studienkollektiv weißt, wie im Ergebnisteil gezeigt, eine identische Verteilung der Entnahmeinstrumente auf die Kurativ- und Präventivzytologie auf. Somit kann ein erhöhter Anteil pathologischer Befunde infolge ungleicher Verteilung von Kurativ-Zytologien ausgeschlossen werden.

In dem Gesamtkollektiv von 29.663 Abstrichen weisen die drei Entnahmevarianten Spatel/Bürste, PapCone und PapCone/Bürste eine nahezu identische Detektionsrate der betroffenen Pap-Gruppen auf.

Es wäre durchaus vorstellbar, dass durch die Materialbeschaffenheit und das Design eines Abstrich-Instrumentes kleinere präkanzeröse Areale oder tief intrazervikal lokalisierte Läsionen besser detektiert werden könnten. Durch die statistische Gleichwertigkeit der Entnahmeverfahren in Bezug auf die Detektion von Präkanzerosen scheinen die in dieser Studie verwendeten Entnahmeinstrumente den Anforderungen allerdings gleichwertig gerecht zu werden.

#### 4.1.4 Zytologische Detailauswertung

Neben den zuvor genannten Qualitätsmerkmalen eines Abstrichs, die sich alle auf die Betrachtung eines größeren Kollektiv beziehen, sollte auch der einzelne Abstrich in Bezug auf sein zytomorphologisches Bild hin untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde in dieser Studie ein Teilkollektiv von 8710 Präparaten (4241 Spatel/Bürste, 4092 PapCone, 377 PapCone/Bürste) der zytomorphologischen Detailauswertung folgender Kriterien unterzogen:

- 1) Quetschartefakte
- 2) Zellüberlagerungen
- 3) Blutbeimengung
- 4) Zellmenge

Ganz im Gegensatz zu den bislang gleichwertigen Ergebnissen zeigen sich nunmehr nennenswerte Unterschiede. In allen 4 Kategorien ist die Kombination von Spatel und Bürste dem Simultaninstrument PapCone deutlich unterlegen.

Während PapCone lediglich in 0,32% der Fälle diagnostisch relevante Quetschartefaktraten aufwies, verzeichnet die Kombination von Spatel und Bürste mit 0,85% mehr als doppelt soviel Abstriche dieses zytologisch problematischen Bildes. Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei der Anzahl der Abstriche mit diagnostisch relevanten Zellüberlagerungen. Diese kamen bei Spatel/Bürste in 4,1% der Fälle vor, bei PapCone lediglich in 2,5%.

Am deutlichsten zeigt sich der Unterschied allerdings im Falle der Abstriche mit Blutbeimengungen, die genau wie die zuvor genannten Zellüberlagerungen zu diagnostischen Einschränkungen führen können. Zytologisch hinderliche Blutbeimengungen traten bei PapCone mit lediglich 0,76% auf, während sie bei Spatel/Bürste beachtliche 3,5% der Fälle ausmachten.

Quetschartefakte, Zellüberlagerungen und Blutbeimengungen in diagnostisch relevanter Größe können vor allem durch eine starre Materialbeschaffenheit hervorgerufen werden.

Ein Entnahmeinstrument, das zwar durch eine geringere Flexibilität möglicherweise vermehrt Quetschartefakte und iatrogene Blutungen induziert, könnte andererseits bei der Zellentnahme auch eine höhere Zellausbeute bedingen.

In dem vorliegenden Vergleich scheint sich diese Überlegung allerdings nicht zu bestätigen, da PapCone auch in der Analyse der Zellquantität der Spatel/Bürste-Kombination eindeutig überlegen ist. Im Teil „Material und Methoden“ wurde ausführlich

erläutert, wie die Berechnungen der einzelnen Zellmengengruppen zustande kommen; deshalb soll an dieser Stelle nur erwähnt werden, dass die Zellmenge 2 (als Kategorie mit den meisten Zellen pro Abstrich) bei Spatel/Bürste in lediglich 4,7% der Abstriche zu finden war, während PapCone mit 8,1% deutlich besser abschnitt.

Stellten sich die beiden Entnahmemethoden in Bezug auf die Endozervikalzellrate, die wiederholungsbedürftigen Abstriche und die Detektion von Präkanzerosen als statistisch gleichwertig dar, zeigten sich in der Detailbetrachtung der Einzelabstriche deutliche Vorteile für die Anwendung von PapCone.

## **4.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur und kritische Diskussion**

### **4.2.1 Endozervikalzellen als Surrogatmarker?**

Wie zuvor erwähnt, finden die Endozervikalzellen als Qualitätskriterium für den zytologischen Abstrich in einem Großteil der aktuellen Literatur Verwendung. Auch der GemBa erkennt diese Zellgruppe als besonderes Gütekriterium an. Entscheidungsgrundlage zur Richtlinienänderung war vorrangig ein Review von Cochrane Database (Martin-Hirsch et al), der erstmalig 1998 publiziert wurde und nach einem Update im Mai 2000 unter dem Titel „Collection devices for obtaining cervical cytology samples“ erschien (Martin-Hirsch 2005). In diesem Review war der Endozervikalzell-Nachweis vorrangiges Qualitätskriterium.

Grundlage dieses Reviews waren 36 Studien (13 randomisiert, 9 „teilrandomisiert“, 12 „quasi-randomisiert“, 2 nicht näher rubriziert) sowie 6 Vergleichsstudien. In der Zusammenfassung kommen die Autoren zu folgendem Ergebnis (übersetzt):

„das zytologische Screening der Zervix ist effektiv in der Detektion präkanzeröser Veränderungen. Der Pap-Test wird beeinflusst durch die Geschicklichkeit (des Arztes) und dem Design des benutzten Instruments. Inadäquate Abstriche können fehlerhafte Ergebnisse produzieren, verbunden mit Stress und Unannehmlichkeiten für die Frauen, die sich hierdurch einer Wiederholungsuntersuchung unterziehen müssen. Dieser Studienreview ergab, dass der üblicherweise benutzte Ayre-Spatel nicht so effektiv ist, wie der „extended-tip“ Spatel (gemeint: z.B. Szalay-Spatel). Die höchste Effektivität zeigte die Kombination von Cytobrush und „extended-tip“ Spatel“ (Martin-Hirsch 2005, S. 2).

Vorrangiges Kriterium dieses Reviews für die Abstrichqualität war, wie gesagt, der Nachweis von Endozervikalzellen mit folgender, zusammengefasster Begründung:

„Die Nachweisrate von Endozervikalzellen scheint ein valides und passendes Surrogat für die Detektion von Dyskaryosen und für adäquate Abstriche zu sein. Die Frage, ob die Kombination von „extended-tip“-Spatel und Bürste für die Detektion von Erkrankungen (Präkanzerosen) (tatsächlich) geeigneter ist als die alleinige Verwendung dieses Spezialspatels, muss in weiteren Studien evaluiert werden“ (Martin-Hirsch 2005, S. 1).

Der Review fokussiert somit die Qualität eines Abstriches vorrangig auf den Nachweis von Endozervikalzellen.

Ist dieses Auswahlkriterium richtig und unbestritten?

Es sei zunächst darauf hingewiesen, dass der Begriff „Endozervikalzellen“ streng genommen irreführend ist. Gemeint sind die zervikalen Drüsenzellen (Zylinderepithel der Zervix), die im Falle der Ektopie auch ektozervikal lokalisiert sind. Es ist demnach

hervorzuheben, dass sich im zytologischen Abstrich im Falle einer Ektopie „Endozervikalzellen“ nachweisen lassen, selbst wenn anatomisch gesehen aus der endozervikalen Region (Zervikalkanal) kein Abstrich entnommen wurde. Anders ausgedrückt:

Der Nachweis von „Endozervikalzellen“ beweist keine Entnahme aus der Endozervix.

Da sich jedoch der Terminus „Endozervikalzellen“ in der Literatur durchgesetzt hat und zudem auch auf dem offiziellen Krebsfrüherkennungs-Formular der KBV Verwendung findet, soll dieser Begriff im Folgenden trotz der dargestellten Einschränkung benutzt werden.

Da die Transformationszone als Prädilektionsort der Zervix-Karzinogenese (Woodman 1989) kaudal durch das Plattenepithel der originären Portio und kranial vom einschichtigen Zylinderepithel des Zervikalkanals begrenzt wird, scheint es anatomisch plausibel, die Zylinderepithelien als Surrogat-Marker für die Erfassung der vaginalwärts gelegenen Transformationszone zu nutzen.

Zahlreiche Studien bestätigen demnach den engen Zusammenhang zwischen Endozervikalzell-positiven Ausstrichen und einer erhöhten Detektionsrate von (Prä-) Kanzerosen (Elias 1983, Kristensen 1989, Rammou-Kinia 1991, Vooijs 1985).

Die Schlussfolgerung müsste also lauten: Endozervikalzellen sind Indikatorzellen für eine gute Qualität des Abstrichs (Martin-Hirsch 2005).

Diese Beurteilung blieb allerdings nicht unwidersprochen. In vielen Studien (Kivlahan 1986, Koonings 1992, Mitchell 1996, Mitchell 1993) konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von zellulären Atypien zwischen Endozervikalzell-positiven und Endozervikalzell-negativen Abstrichen festgestellt werden. Selbst bei einer Abstrichserie von CK-Zell-negativen Abstrichen schien die Sensitivität nicht beeinträchtigt zu sein.

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt daher die Schlussfolgerung:

1. Der Nachweis von CK-Zellen garantiert keinen repräsentativen Abstrich von der T-Zone (Kurman 1994)
2. Ein optimaler Abstrich von der T-Zone kann auch bei fehlendem Nachweis von CK-Zellen vorliegen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen
3. Der „protektive“ Wert des CK-Zellnachweises ist in der Literatur bislang nicht ausreichend belegt bzw. widersprüchlich, d. h. Abstriche ohne Endozervikalzellen bieten keinen schlechteren „Schutz“
4. Ein Abstrich ohne CK-Zellen ist demnach nicht „eingeschränkt repräsentativ“ und muss daher nicht per se wiederholt werden
5. Die Gewinnung von CK-Zellen zu erzwingen (z.B. Cyto-Brush), erbringt im Einzelfall mehr Nach- als Vorteile in folge verminderter Spezifität (Fiorella 1994)
6. Die Häufigkeit von Endozervikalzellen ist ein wichtiger Faktor für die Bewertung der Abstrichqualität von Screening-Programmen. Ob das Vorkommen von Endozervikalzellen für den Einzelabstrich von Bedeutung ist, scheint dagegen zweifelhaft
7. Nach derzeitiger Auffassung ist somit die Angabe des CK-Zellnachweises lediglich eine rein statistische Aussage über die Gesamtqualität der Abstriche eines Einsenders

Da seitens der KBV seit 1991 keine Jahresstatistik von den zytologischen Laboratorien angefordert wird, stehen institutsbezogene Statistiken zur prozentualen Häufigkeit von Endozervikalzellen nicht zur Verfügung. Das zytologische Labor des Pathologischen Instituts der TU München (Schenck) veröffentlichte hierzu folgende Angaben:

Gesamtkollektiv (nicht hysterektomiert)	65%
40-44 Jahre	75%
65-69 Jahre	45%

Schenck wies allerdings bezüglich der CK-Zellrate und der Altersverteilung der Patienten auf erhebliche entnehmerspezifische Unterschiede hin (Abb. 25 und 26) (Schenck 1997).

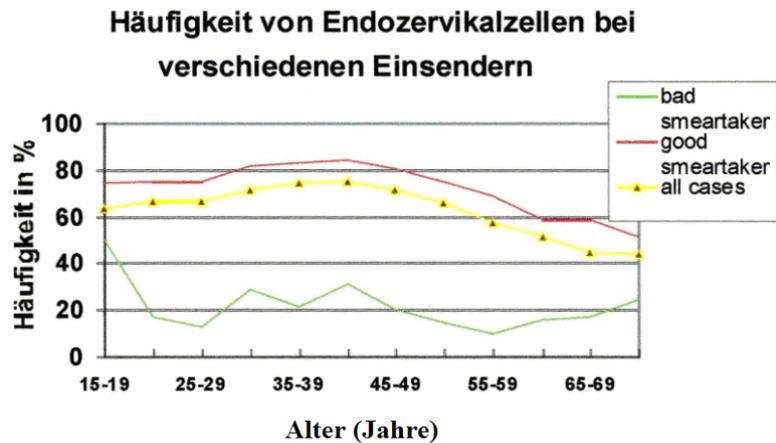


Abb. 25: Entnehmerspezifische CK-Zellrate (Schenck 1997)

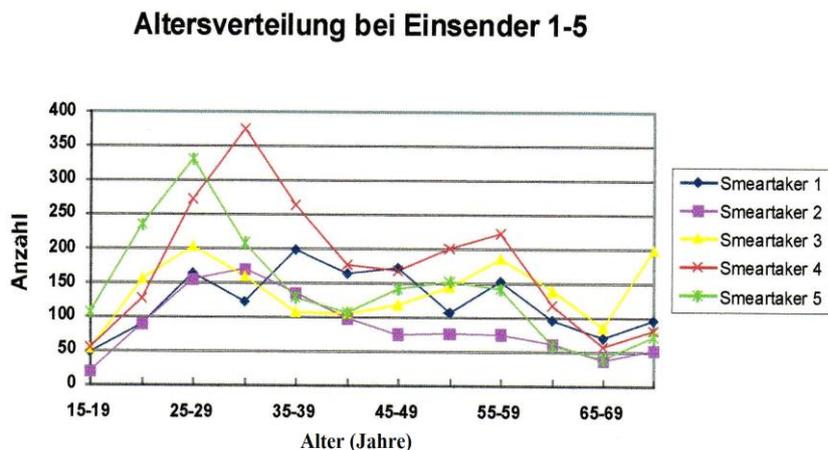


Abb. 26: Einsenderspezifische Altersverteilung (Schenck 1997)

Aus Abbildung 25 lässt sich ableiten, dass eine gynäkologische Praxis mit einer bevorzugt jüngeren Klientel per se eine gute CK-Zellrate aufweisen dürfte, ohne damit eine zugleich gute Abstrichtechnik belegen zu können. Somit muss ein Einsender mit einer überwiegend peri- oder postmenopausalen Klientel zwangsläufig eine „schlechtere“ CK-Zell-Statistik generieren. Ein diesbezüglicher Qualitätsvergleich verschiedener Praxen ist somit problematisch.

Trotz kontrovers diskutierter Qualität der Endozervikalzellen als Surrogatmarker und den dargestellten Einschränkungen beim Qualitätsvergleich verschiedener Praxen, scheint es berechtigt zu sein, Endozervikalzellen als ein Qualitätsmerkmal zur Validierung eines Instrumentes heranzuziehen. Nutzt man dieses Gütekriterium, so sollte von einer guten Endozervikalzellausbeute auszugehen sein, wenn über alle Altersgruppen eine Grenze von 60% erreicht bzw. überschritten wird.

#### **4.2.2 Sensitivität und Spezifität von Spatel/Bürste und PapCone**

In dieser Vergleichsstudie von Spatel/Bürste und PapCone zeigten sich weder in der Sensitivität, also in der Detektionsrate von Präkanzerosen, noch in der „diagnostischen Unschärfe“ (Pap IIW/III) nennenswerte Unterschiede.

Die Spezifität der Zytologie wird laut Literatur einhellig mit über 96% angegeben und ist somit kaum durch Entnahmeinstrumente als vielmehr durch die Erfahrung des zytologischen Endbefunders zu beeinflussen bzw. zu verbessern. In unserem Kollektiv von insgesamt 32.126 Abstrichen wurden keine falsch positiven Befunde bekannt, so dass die Spezifität nicht Gegenstand unserer Untersuchung war.

Die Sensitivität der Zytologie schwankt in der Literatur allerdings zwischen 20 und 80% und ist somit eindeutig verbesserungsbedürftig. Die dazu nötige Verringerung der Falsch-negativ-Rate des Einzelabstriches lässt sich neben innovativen Methoden (z.B. Dünnschicht-Zytologie) vornehmlich durch die Verbesserung des zytologischen Abstriches selbst erreichen. Wie in der Einleitung erwähnt, sind 70% der falsch-negativen Zytologien entnahmebedingt und nur circa 30% Laborfehler, so dass sich Bemühungen zur Sensitivitätsverbesserung vorrangig auf die Abstrichtechnik des Arztes und Auswahl optimaler Entnahmeinstrumente konzentrieren sollten.

Somit kommt der zuvor beschriebenen Detailauswertung des Einzelabstrichs einige Bedeutung zu: PapCone erzeugte ein weitaus besser beurteilbares „Zellbild“ als Spatel/Bürste und damit verbunden eine geringere Rate wiederholungsbedürftiger (IIW) bzw. zweifelhafter/„unklarer“ (III) Befunde bei weitgehend identischem Anteil von Abstrichen mit Endozervikalzell-Nachweis.

#### **4.2.3 Einzelauswertung der Ärzte mit hoher individueller Streubreite**

Bei der Anwendung mehr oder weniger validierter Instrumente muss auch der Einfluss des jeweiligen Arztes auf die Entnahme- und Abstrichqualität berücksichtigt werden.

Zwar zeigten sich in der Studie gleichwertige Ergebnisse für Spatel/Bürste und PapCone in der Betrachtung des Gesamtkollektivs. Dies könnte nun zu der Annahme führen, dass beide Abstrichverfahren für jeden Anwender ebenbürtig zu empfehlen seien. Zur Überprüfung dieser Annahme haben wir daher auch die einzelnen Studienteilnehmer hinsichtlich verschiedener Qualitätskriterien analysiert.

Diese Einzelbetrachtung lieferte ein gänzlich anderes und aufschlussreiches Bild:

Betrachten wir zunächst die individuelle Streubreite in Bezug auf Endozervikalzellausbeute und Pap IIW-Rate für Spatel/Bürste, PapCone und Watteträger (im historischen Vergleich).

Von den 40 Teilnehmern, die im Ergebnisteil vollständig dargestellt wurden, sollen an dieser Stelle nur 8 Ärzte herangezogen werden.

## Endozervikalzellen

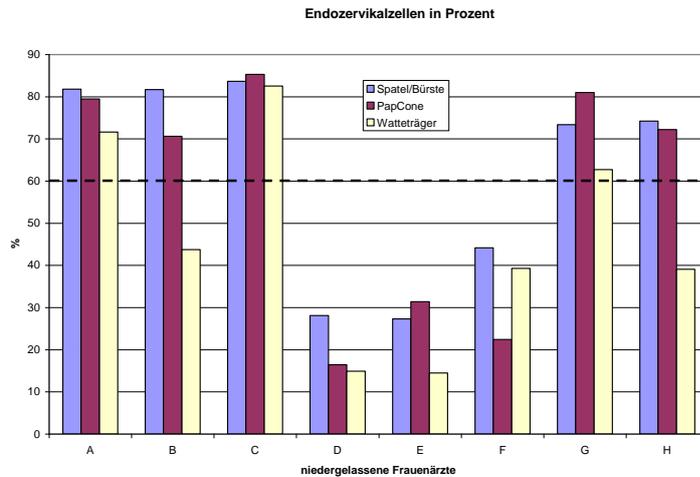


Abb. 27: Individuelle Streubreite Endozervikalzellen

Einsender „C“ weist mit einer Rate von über 80 % eine hervorragende Qualität auf, und zwar unabhängig vom Entnahme-Instrument.

Einsender „G“ erzielt mit PapCone, Einsender „B“ mit Spatel/Bürste die beste Ausbeute. Der im „historischen Vergleich“ herangezogene Watteträger schneidet durchweg schlechter ab als PapCone resp. Spatel/Bürste, so dass auch unsere Studie die Unterlegenheit des Watteträgers für den **endozervikalen** Abstrich belegt.

Von besonderem Interesse sind Einsender „D“, „E“ und „F“:

Zwar werden mit der Wahl eines bestimmten Entnahme-Instrumentes bessere Ergebnisse erzielt (zum Teil verdoppelt, siehe Einsender „F“), dennoch muss die Abstrichqualität aller drei Anwender als ungenügend eingestuft werden, da die gesetzte Grenze von 60 % z. T. deutlich unterschritten wird. Hier besteht Handlungs- und Schulungsbedarf seitens des zytologischen Labors.

## Pap IIW

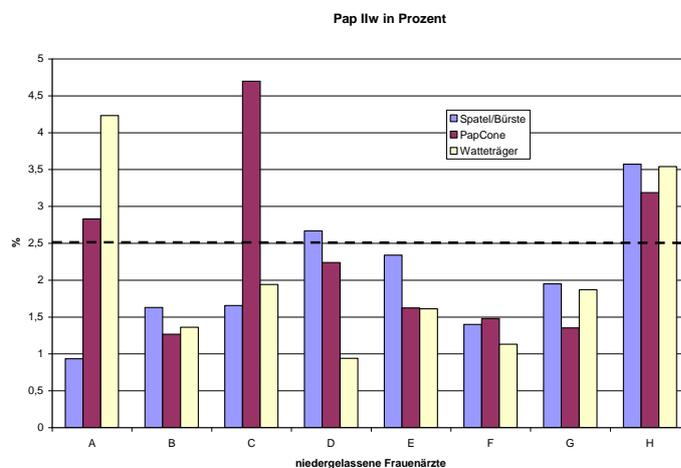


Abb. 28: Individuelle Streubreite Pap IIW

Der identische Sachverhalt findet sich in Abb. 28 bezüglich der Pap II W-Rate: Auch hier lässt sich durch die individuelle Wahl eines geeigneten Entnahme-Instrumentes die Quote von kontrollbedürftigen Abstrichen deutlich reduzieren (Einsender „A“ und „C“), während wiederum einzelne Anwender geräteunabhängig hohe Pap II W-Raten aufweisen (Einsender „H“).

Die unerwartet hohe individuelle Streubreite macht deutlich, dass das optimale Entnahmegesetz **individuell** festzulegen ist und sich eine rigide Fokussierung auf ein Abstrichverfahren für den einzelnen Arzt und damit vor allem für seine Klientel höchst nachteilig auswirken kann. Eine individuelle Beratung des Anwenders durch das zytologische Labor wäre somit der Idealzustand. Nach Studienauswertung wurden daher alle Studienteilnehmer über ihre individuellen Ergebnisse informiert und wenn nötig über Möglichkeiten zur Verbesserung der Abstrichqualität aufgeklärt. Man darf mit diesem Procedere für die Zukunft sicherlich eine deutliche Qualitätsverbesserung der zytologischen Abstriche erwarten.

### **4.3 Befragung der Einsender nach Studienabschluss**

Als letztes Beurteilungskriterium für den Vergleich von Spatel/Bürste und PapCone haben wir die subjektive Beurteilung durch die teilnehmenden Ärzte und ihr Patienten Klientel anhand eines Fragebogens genutzt. Es gab für vor allem voran zwei Gründe, diese Fragestellung mit einzubeziehen.

Zum einen ist die Verbesserung der Sensitivität, wie nun schon des Öfteren erwähnt, maßgeblich von der korrekten Ab- und Ausstrichtechnik des Arztes abhängig. Dies könnte zum Beispiel durch die Entwicklung leicht handhabbarer Entnahmeeinstrumente, Beratung durch das zuständige Labor und Schulung der Ärzte erreicht werden. Die Entscheidung welches Entnahmeeinstrument angenehm und leicht zu handhaben ist, wird zum Teil durch individuelle Vorlieben des Arztes bestimmt werden, wie die hohe individuelle Streubreiten der Abstrichqualität der verschiedenen Entnahmeeinstrumente zeigt. Nicht jedes Entnahmeeinstrument ist für jeden Arzt geeignet!

In unserem Fragebogen nach Studienabschluss zeigte sich allerdings, dass PapCone zu 100% mit der Bestwertung in der Frage nach Handhabung und Praktikabilität beim Abstrich und zu 97% mit der Bestwertung bei Handhabung und Praktikabilität beim Ausstrich abschnitt. Spatel/Bürste-Abstrich erhielten lediglich zu 9% die Bestwertung und zu 74% die schlechteste Wertung. Ähnlich verhielt es sich bei der Frage nach Handhabung und Praktikabilität beim Ausstrich (8% Bestwertung, 66% schlechteste Wertung). Zudem gaben 74% der Ärzte an, dass sie Spatel und Bürste grundsätzlich ablehnen, während 97% PapCone gerne wieder einsetzen würden.

PapCone zeichnet sich somit bei statistisch gleichwertiger Qualität im Vergleich zu Spatel und Bürste durch eine deutlich höhere Akzeptanz und Zufriedenheit unter den Ärzten aus.

Der zweite Grund unserer Befragungsaktion verfolgte die Absicht, die Compliance der Frauen/Patientinnen zu erfassen.

Kein noch so gutes Abstrichinstrument wäre erfolgreich, wenn die Untersuchung mit entnahmebedingten unangenehmen Begleiterscheinungen (Schmerzen, Blutung, Zeitaufwand) verbunden wäre. Teilnehmerate und Sensitivität der Methode bedingen den Erfolg eines Screening-Programmes gleichermaßen

In unserem Fragebogen zeichnet sich PapCone mit einer 97%igen Bestwertung bei Beurteilung der Patientenakzeptanz aus, Spatel und Bürste erreichen dies in lediglich 3% der Fälle, 66% bewerteten Spatel und Bürste mit der schlechtesten Note.

Eine solche Diskrepanz in der Bewertung der Patientenakzeptanz spricht klar für die Verwendung von PapCone.

Zusammenfassend zeigt sich bei dieser subjektiven Beurteilung von Arzt und Patientin eine klare Bevorzugung von PapCone.

#### **4.4 Ausblick: Kann PapCone als Entnahmeinstrument zugelassen werden?**

Aufgrund der insbesondere in Deutschland vermeldeten Sensitivität der Zytologie von unter 50% sah der Gemeinsame Bundesausschuss dringenden Handlungsbedarf.

Der Unterausschuss „Prävention“ befasste sich mit dem Beratungsthema „Früherkennung des Zervix-Karzinoms“ und kam auf Grund der vorrangig entnahmebedingten Sensitivitätsminderung zu dem Schluss, eine Richtlinienanpassung zur Qualitätssicherung des Pap-Tests vorzunehmen. Seit Oktober 2005 ist diese rechtsverbindlich. Als wesentlicher Teil der Änderungen der „Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“ sei hier die Ergänzung erwähnt, in der es heißt, dass der zytologische Abstrich „in der Regel mit Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“ vorzunehmen sei.

Somit ist seit Oktober 2005 nicht nur der bis dahin weitläufig verwendete Watteträger kein richtliniengetreues Entnahmeinstrument mehr, sondern auch alle anderen Formvarianten und Simultaninstrumente.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine statistisch gleichwertige Sensitivität und Spezifität von PapCone und der Kombination von Spatel und Bürste. Zudem verbesserte die Anwendung von PapCone eindrucksvoll das zytomorphologische Bild des Einzelabstrichs durch eine geringere Anzahl an Präparaten mit Quetschartefakten, Zellüberlagerungen und Blutbeimengungen bei gleichzeitig erhöhter Zellmenge. Insbesondere bei der Beurteilung durch die teilnehmenden Ärzte hob sich PapCone als Instrument mit hoher Patienten- und Arztcompliance hervor, während Spatel und Bürste eine durchweg schlechte Beurteilung zeigten.

Zusammenfassend erweist sich PapCone aus objektiver Sicht als geeignetes und ebenbürtiges Instrument zur zytologischen Abstrichentnahme, bei subjektiver Würdigung aus Sicht von Arzt und Patientin als überlegen. Somit wäre wünschenswert, PapCone und ähnlich validierter Entnahmeinstrumente in die zukünftigen Früherkennungs-Richtlinien einzubeziehen.

## 5. Zusammenfassung

Die gynäkologische Zytologie in Deutschland etablierte sich 1960 mit der Gründung der Deutschen Gesellschaft für Zytologie. Ende der 60er Jahre wurden die ersten Zytologie-Schulen gegründet und im Jahre 1971 wurde ein Krebsfrüherkennungs-Programm eingeführt, das bis heute ein weltweites Unikat ist, indem sich gesunde Frauen einer Krebsvorsorge als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen unterziehen können.

Durch diese Entwicklung konnte die Zervixkarzinom-Inzidenz zwischen 1963 und 2003 um etwa 70 % (von 36/100.000 auf 12/100.000) gesenkt werden (Becker 1997, Black 1997, Soost 1987, Soost 1990), einhergehend mit einer Mortalitätsenkung von 50 %.

Die Einführung der Krebsfrüherkennungs-Untersuchung war somit ein Meilenstein in der Bekämpfung des Zervix-Karzinoms und macht den Zervixabstrich zum „erfolgreichsten Krebstest aller Zeiten“ (Schenck 1999).

Dies darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass in Deutschland weiterhin jährlich 6.200 Neuerkrankungen und 1.700 Sterbefälle zu verzeichnen sind. Vorrangige Gründe hierfür sind die bedauerlich niedrige Teilnehmerrate von 50% (Kahl 1999, Schenck 2000) einerseits sowie eine unbefriedigende Sensitivität der Zytologie von 40-80%.

Diese mangelnde Sensitivität und die sich daraus ableitenden falsch-negativen zytologischen Befunden lassen sich wiederum zu etwa 70 % auf abstrichbedingte Ursachen zurückführen (Beilby 1982, Gay 1985, Hilgarth 1981, Martin-Hirsch 2005, McCrory 1999, Rammou-Kinia 1991, Soost 1990, Vooijs 1985).

Dies bedeutet, dass sich auch unter Kenntnis eines positiven histologischen Befundes retrospektiv keinerlei Zielzellen der präkanzerösen Läsion im zytologischen Abstrich nachweisen lassen (Morell 1982).

Aus den Ausführungen lässt sich folgerichtig ableiten, dass die Sensitivität der Zytologie weniger durch Innovationen (z. B. Dünnschicht-Zytologie) als vielmehr durch geeignete Entnahme-Instrumente und eine den anatomischen Gegebenheiten angepasste Entnahmetechnik nachhaltig zu verbessern wäre.

Aufgrund der in den letzten Jahren intensiv untersuchten Sensitivität der Zytologie und der hierfür vorrangig verantwortlichen Abstrichproblematik erkannte der Gemeinsame Bundesausschuss „dringenden Handlungsbedarf“ zur Ergänzung der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen“ (kurz: „Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“).

Wesentlicher Bestandteil dieser modifizierten Richtlinien war die Festlegung, dass der zytologische Abstrich „in der Regel mit Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“ zu entnehmen sei.

Die geänderten Richtlinien hatten eine z. T. massive Kritik der Zytologen und Anwender (Berufsverband der Frauenärzte) zur Folge.

Seitens der niedergelassenen Gynäkologen wurde vor allem die eingeschränkte Praktikabilität und die iatrogen induzierte Blutung bei der Zellentnahme beanstandet, so dass vielseitig die Forderung erhoben wurde, weitere Entnahme-Instrumente zu validieren und im Falle der Gleichwertigkeit gegenüber Spatel und Bürste in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien ergänzend einzubeziehen

Zum Zeitpunkt dieser Richtlinien-Ergänzung war an der Universitäts-Frauenklinik Göttingen (Huschmand) ein Simultan-Instrument, bestehend aus einem kegelartigen Schaumstoff, entwickelt worden, das insbesondere hinsichtlich seiner einfachen Handhabung bei Zellentnahme und Ausstrich imponierte und sich nach Aussagen der beurteilenden Zytologen durch seinen „monolayerartigen“ Zellreichtum auf dem Objektträger auszeichnete.

Aufgabe dieser Dissertation war, die Validität dieses Entnahmeinstrumentes (PapCone) in einer Vergleichsstudie mit anderen Instrumenten zu überprüfen.

Darüber hinaus hatte die Studie, an der neben der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Göttingen insgesamt 40 niedergelassene Gynäkologen/Gynäkologinnen aus Göttingen und seinem Umfeld teilnahmen, zum Ziel, weitere Aspekte der „Gebrauchsfähigkeit“ von PapCone im Vergleich zu Spatel/Bürste und im „historischen Vergleich“ zum Watteträger, dem bis zum Oktober 2005 gebräuchlichsten Entnahme-Instrument in Deutschland, zu überprüfen. Dies betraf im Wesentlichen die zytomorphologischen Qualitätskriterien sowie Compliance seitens der Ärzte und Patientinnen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine statistisch gleichwertige Sensitivität und Spezifität von PapCone gegenüber der Kombination von Spatel und Bürste. Zudem verbesserte die Anwendung von PapCone eindrucksvoll das zytomorphologische Bild des Einzelabstrichs in Form einer geringeren Anzahl von Präparaten mit Quetschartefakten, Zellüberlagerungen und Blutbeimengungen bei gleichzeitig erhöhter Zellmenge. Insbesondere bei der Beurteilung seitens der teilnehmenden Ärzte hob sich PapCone als Instrument mit hoher Patienten- und Arztcompliance hervor, während Spatel und Bürste eine durchweg schlechte Benotung erhielten.

Zusammenfassend erweist sich PapCone aus statistischer Sicht als geeignetes und ebenbürtiges Instrument zur zytologischen Abstrichentnahme, bei subjektiver Würdigung seitens der Anwender (Ärzte) und Patientinnen als überlegen. Es wäre daher wünschenswert, PapCone und ähnlich validierte Entnahmeeinstrumente in die zukünftigen Früherkennungs-Richtlinien einzubeziehen.

Im Idealfall sollte das zytologische Labor beratend zur Seite stehen, um unter den geeigneten Entnahmeeinstrumenten eine Auswahl zu treffen, die die individuell ermittelten Ergebnisse der jeweiligen Einsenderpraxis berücksichtigt.

Diese individuelle Beratung und die sich daraus ableitende Wahl eines geeigneten Abstrichinstrumentes könnten entscheidend zur Verbesserung der zytologischen Sensitivität beitragen.

## 6. Anhang

### 6.1 Informationsblatt für Gynäkologen über Ausstrichtechnik

#### Entnahmemethodik für die Studie

- 1) **PapCone:** s. Gebrauchsanweisung (und CD) Otto Bock
  - a) 2/3 CK, 1/3 Ektozervix („CK frisst PapCone“)
  - b) Drehung im CK (2 x 360°)
  - c) ggf. nicht erfasste „Erythroplakie“ zusätzlich abstreichen (selbes Instrument)
  - d) deutlicher Andruck auf Objektträger
  - e) „gegensinniges“ Ausrollen
- 2) **PapCone und Bürste:** Voraussetzung: CK für PapCone nicht eingängig
- 3) **Bürste:**
  - a) vollständige Penetration des CK
  - b) Drehung im CK (2 x 360°)
  - c) „gegensinniges“ Ausrollen
  - d) 1/3 der Objektträgerfläche
- 4) **Spatel:**
  - a) erst Spatel, dann Bürste!
  - b) Spitze des Ayre-Spatels am äußeren Muttermund ansetzen
  - c) Portio zirkulär abschaben (360°)
  - d) ggf. hintere Muttermundslippe zusätzlich abschaben (selbes Instrument)
  - e) Abstrichseite (!) auf Objektträger mit geringem Druck ausstreichen
  - f) 2/3 der Objektträgerfläche

# Beschreibung von Otto Bock zur Benutzung von PapCone:

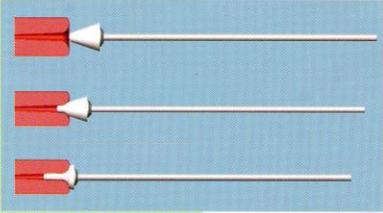
CE

Gebrauchsinformation für PapCone®



BEST IN FOAM

**Anwendungsgebiet:**  
PapCone® ist ein Entnahmeanstrument für den zytologischen Abstrich. Aufgrund der Abmessung, Form und Materialeigenschaft des speziellen Schaumstoffes ist eine gleichzeitige Entnahme aus dem Zervikalkanal wie von der Ektozervix möglich. Im CK hat PapCone® infolge seiner aufgerauten Oberfläche die Eigenschaft einer Bürste, ohne jedoch Zellen aus dem Gewebeverband herauszureißen und störende Blutungen hervorzurufen. Gleichzeitig erfasst PapCone® spatelartig die Portiooberfläche und ermöglicht im Gegensatz zum starren Spatel ein schonendes Ausstreichen der Zellen auf den Objektträger. PapCone® entspricht somit den seit Oktober 2005 geltenden Krebsfrüherkennungs-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und der Krankenkassen.



**Gegenanzeige:**  
Gründe, die gegen eine Anwendung von PapCone® sprechen, sind derzeit nicht bekannt. Über mögliche Funktionsstörungen oder auftretende Nebenwirkungen sind die Otto Bock Schaumstoffwerke GmbH umgehend zu informieren.  
**PapCone® ist latexfrei!**

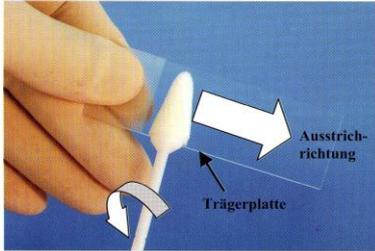
**WARNHINWEISE:**

- ♦ Anwendung nur durch geschultes, medizinisches Fachpersonal. 
- ♦ Körperflüssigkeiten können infektiös sein.
- ♦ Das Instrument darf nur für die oben beschriebenen Anwendungsgebiete eingesetzt werden.
- ♦ Örtliche Gesetze und Vorschriften sind zu beachten.
- ♦ PapCone® ist ein Einwegprodukt und nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.
- ♦ Nach Gebrauch nicht wieder verwenden: Infektionsgefahr und Verfälschung der Untersuchungsergebnisse! 
- ♦ Offensichtlich verschmutzte PapCone® sind zu entsorgen.
- ♦ Bei Schwangeren mit besonderer Vorsicht anwenden.

**Lagerung:**  
Vor Licht, Staub, Feuchtigkeit und starken Temperaturschwankungen schützen.  
PapCone® ist für eine Verwendungsdauer von 5 Jahren ausgelegt. In dieser Zeit garantieren die Otto Bock Schaumstoffwerke GmbH die biologische Verträglichkeit gemäß DIN EN ISO 10993-1:2003 und die Funktionstüchtigkeit.  
**ACHTUNG:** Nach dieser Zeit übernimmt der Hersteller keine Haftung für die Funktion oder für Folgeschäden.

**Produktbeschreibung:**  
PapCone® besteht aus einem Kunststoffgriff mit Trägerplatte und einem Probenenträger (Schaumstoffkegel). An einer Bruchkerbe kann der Probenenträger zur getrennten Entsorgung vom Griff getrennt werden.

**Anwendung:**  
Die Portio mit Specula darstellen. PapCone® unter Sicht bis zur Hälfte in den Zervikalkanal einführen und mehrfach drehen oder vor- und rückwärts bewegen. Für die Übertragung der Zellen PapCone® mit leichtem Druck auf dem Objektträger abrollen, während der Schaumstoffkegel gleichzeitig in die entgegengesetzte Richtung gedreht wird. Hierbei die Trägerplatte des Instruments an den Objektträger anlegen.  
Sollte die Transformationszone / Erythroplakie der Portiooberfläche ausnahmsweise nicht vollständig in der Peripherie erfasst werden, so kann dieser Randbereich mit einem zweiten PapCone® gesondert ausgestrichen werden.



**Ausstrichrichtung**  
**Trägerplatte**

**ACHTUNG:**  
Das verwendete PapCone® ist durch den Kontakt mit Körperflüssigkeiten potenziell infektiös und entsprechend den Vorschriften für infektiöse Abfälle zu entsorgen!



Otto Bock Schaumstoffwerke GmbH  
Max-Näder-Straße 15  
37115 Duderstadt

Telefon: +49 5527/848-1344 oder -1760  
Telefax: +49 5527/848-1380  
Email: papcone-order@ottobock.de  
www.ottobock-kunststoff.de

## 6.2 Einverständniserklärung

**Einverständniserklärung der Patientin zu der Studie  
Erhöhung der Sensitivität der Krebsvorsorge-Untersuchungen am Gebärmuttermund  
und -hals durch Optimierung des Abstrich-Entnahme-Instruments (PapCone®)**

**Dr. med. Heinz Sander**, Zytologisches Laboratorium Einbeck, Grimsehlstr. 8a, 37574 Einbeck, Tel.: +49-5561-71250, Email: heinzsander@t-online

**Prof. Dr. med. Günter Emons**, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel. +49-551-39-6501, Email: emons@med.uni-goettingen.de

**Dr. med. Martin Hellriegel**, Assistenzarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel. +49-551-39-6552, Email: martinhellriegel@yahoo.com

Patientinnenaufkleber

Zu der Abstrich-Untersuchung am Gebärmuttermund und -hals unter kontrollierten Bedingungen im Rahmen der o.g. Studie wurde ich, ....., von meiner/meinem Ärztin/Arzt vollständig aufgeklärt. Mir wurden Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchungen mit dem o.g. Titel ausführlich dargestellt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Meine Ärztin / mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an diesen Untersuchungen freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meine/n Ärztin/Arzt auswirken wird.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Studiendaten/Krankheitsdaten im Rahmen der Studie aufgezeichnet werden.

Ich habe eine Kopie der Informationen für Patientinnen und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum und Uhrzeit

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum und Uhrzeit

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Ärztin / des Arztes

### 6.3 Infoblatt für Patientinnen

**Informationen für Patientinnen zu der Studie**  
**Erhöhung der Sensitivität der Krebsvorsorge-Untersuchungen am Gebärmuttermund**  
**und -hals durch Optimierung des Abstrich-Entnahme-Instruments (PapCone<sup>®</sup>)**

Sehr geehrte Patientin!

Mit Ihrer freiwilligen Teilnahme an unseren Abstrichuntersuchungen am Gebärmuttermund und -hals ermöglichen Sie es uns, die bisher etablierten Entnahmetechniken der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen unter kontrollierten Bedingungen zu optimieren.

Mit der Einführung des zytologischen Krebsvorsorge-Abstrichs am 01.07.1971 wurde eine hocheffektive und nicht-invasive Methode zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses bzw. seiner Vorläufer etabliert. Durch die jährliche Teilnahme der Frauen an den Untersuchungen konnten so über 60% aller Karzinome im Frühstadium oder als Vorstufe diagnostiziert werden. In den Industrieländern wurden dadurch sowohl ein Rückgang von neu aufgetretenen Fällen als auch ein Rückgang der Todesursache durch den Gebärmutterhalskrebs verzeichnet.

Obwohl die Abstrichdiagnostik der erfolgreichste Krebstest aller Zeiten ist, gibt es eine Schwachstelle in der Krebsvorsorgeuntersuchung: Bei 20% der teilnehmenden Frauen kann durch die bisherige Abstrichdiagnostik ein harmloser Befund erhoben werden, obwohl dies nicht zutrifft. Bisher kann diese Rate durch die regelmäßige jährliche Teilnahme an den Untersuchungen innerhalb von 5 Jahren auf nahezu 0% für dieses Kollektiv reduziert werden. Dieses bedeutet einen mehr als ausreichenden Schutz vor dem sehr langsam entstehenden Gebärmutterhalskrebs. Ursachen für diese so genannten falsch-negativen Befunde sind nach den Untersuchungen der letzten Jahre zu zwei Dritteln Entnahmefehler durch mangelnde Technik und Instrumente. Diese versuchen wir im Rahmen der Studie zu optimieren.

Wir möchten Sie vor der Teilnahme an der Studie darauf hinweisen, dass der in unserer Abteilung durchgeführte Abstrich bei Ihnen daher nicht im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchungen abgenommen wird. Er ersetzt nicht die jährlichen Kontrollen bei Ihrem niedergelassenen Frauenarzt. Bei einem auffälligen Befund bei uns werden wir Sie selbstverständlich informieren. Die weiteren regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen können frühestens 4 Wochen nach unserer Abstrichentnahme durchgeführt werden.

Ihre Daten werden im Rahmen der Studiauswertung pseudonymisiert. Zugang zu den Originaldaten haben nur die Mitarbeiter der Universitätsfrauenklinik Göttingen und des Zytologischen Laboratoriums Einbeck.

Die Risiken und Nebenwirkungen bei der Abstrichentnahme in unserer Abteilung entsprechen den bisher etablierten Methoden. Insbesondere sollten hier Infektionen, Blutungen und das Nichterkennen von krankhaften Befunden erwähnt werden.

Ich habe die Patientinneninformation gelesen und verstanden und habe keine weiteren Fragen zu der o.g. Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum und Uhrzeit

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum und Uhrzeit

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Ärztin / des Arztes

## 6.4 Entnahmeprotokoll der Einsender

<table border="1"><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr></table>					<table border="1"><tr><td><b>Entnahmeprotokoll Einsender</b></td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr></table> <p>Stempel Einsender</p>	<b>Entnahmeprotokoll Einsender</b>			
<b>Entnahmeprotokoll Einsender</b>									

- Papcone
  - Erythroplakie „primär“ nicht vollständig erfasst
- Papcone / Bürste (= enger CK!) [1 Objektträger!]
- Spatel / Bürste [1 Objektträger!]
  - Erythroplakie „primär“ nicht vollständig erfasst
  
- ektocervikale Blutung
- CK-Blutung
- HE
- Mukorrhoe
- sonstiges: \_\_\_\_\_

## 6.5 Fragebogen

### 1. a) **Handhabung/Praktikabilität bei Entnahme**

PapCone gut  befriedigend  schlecht

Spatel/Bürste gut  befriedigend  schlecht

Watteträger gut  befriedigend  schlecht

### b) **Handhabung/Praktikabilität bei Ausstrich auf Objektträger**

PapCone gut  befriedigend  schlecht

Spatel/Bürste gut  befriedigend  schlecht

Watteträger gut  befriedigend  schlecht

### c) **Zeitaufwand für Abstrich**

PapCone gut  befriedigend  schlecht

Spatel/Bürste gut  befriedigend  schlecht

Watteträger gut  befriedigend  schlecht

### d) **Patienten-Akzeptanz** (z.B. Schmerzen/Blutung)

PapCone gut  befriedigend  schlecht

Spatel/Bürste gut  befriedigend  schlecht

Watteträger gut  befriedigend  schlecht

### e) **Entsorgung**

PapCone gut  befriedigend  schlecht

Spatel/Bürste gut  befriedigend  schlecht

Watteträger gut  befriedigend  schlecht

## 2. **Geben Sie den Entnahmeinstrumenten eine (Schul-) Note** ( von 1-6)

PapCone

Spatel/Bürste

Watteträger

**3. Welches Entnahmeinstrument würden Sie bevorzugt einsetzen?**

(1= sehr gern 2= bedingt 3= gar nicht)

PapCone

Spatel/Bürste

Watteträger

**4. Lehnen Sie ein Entnahmeinstrument grundsätzlich ab? (bitte ankreuzen)**

PapCone

Spatel/Bürste

Watteträger

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Altenhofen L: Hochrechnung der Akzeptanz von Gesundheitsuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei gesetzlich Versicherten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2005.
- [2] Anderson, G.H.; Benedet, J.L.; Le Riche, J.C.; Maticic, J.P.; Thompson, J.E.: Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988. *Obstet Gynecol* 1992, 80: 1-4
- [3] Antilla, A.; Ronco, G.; Clifford, G.; Bray, F.; Hakama, M.; Arbyn, M.: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *British journal of cancer* 2004, 91 (5): 935-941
- [4] Babes, A.: Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse méd.* 1928, 36: 451
- [5] Beck L. (Hsg.): Zur Geschichte der Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Verlag 1986
- [6] Becker, N.; Wahrendorf, J.: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. 3. Aufl. Springer Berlin 1997: 386-403
- [7] Beilby, J.O.W.; Bourne, R.; Guillebaud, J.; Steele, S.T.: Paired Cervical Smears: A Method of Reducing the False-Negative Rate in Population Screening. *Obstet Gynecol* 1982 (60): 46-48
- [8] Black, R.J.; Bray, F.; Felay, J.; Parkin, D.M.: Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997, 33: 1075-1107
- [9] Boyle, P.; Maisonneuve, P.; Autier, P.: Update on cancer control in women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000, 70: 263-303
- [10] Christopherson, W.M.; Lundin, F.R.; Mendez, W.M.; Parker, J.E.: Cervical Cancer Control. A study of Morbidity and Mortality Trends Over A Twenty-One-Year Period. *Cancer* 1976, 38: 1357-1366
- [11] Christopherson, W.M.; Parker, J.E.; Mendez, W.M.; Lundin, F.E.: Cervix Cancer Death Rates and Mass Cytological Screening. *Cancer* 1970, 26: 808-811
- [12] Elias, A.; Linthorst, G.; Bekker, B.; Vooijs, P.G.: The Significance of Endocervical Cells in the Diagnosis of Cervical Epithelial Changes. *Acta Cytol* 1983, 27: 225-229
- [13] Fiorella, R.M.; Casafrancisco, D.; Yokata, S.; Kragel, P.J.: Artificial Endocervical Atypia Induced by Endocervical Brush Collection. *Diagnostic Cytopathology* 1994, 11: 79-84
- [14] Gay, J.D.; Donaldson, L.D.; Goellner, J.R.: False-Negative Results in Cervical Cytologic Studies. *Acta Cytol* 1985, 29: 1043-1048

- [15] Hilgarth, M., R. Schultz: Ursachen und Ausmaß falsch negativer Befunde in der gynäkologischen Krebsvorsorge. *Frauenarzt* 5, 324 (1981)
- [16] Hufschmid, P. H.; Gisin, P.: Gynäkologie. Eine Diasammlung mit Begleittext. <ROCOM> 1980: Dia 27 und 28
- [17] Kahl, H.; Holling, H.; Kamtsiuris, P.: Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. *Gesundheitswesen*. 1999, 61: 163-168
- [18] Kasper, T. A.; Smith, E.S.O.; Cooper, P.; Clayton, J.; Todd, D.: An Analysis of the Prevalence and Incidence of Gynaecologic Cancer Cytologically Detected in a Population of 175.767 Women. *Acta Cytol* 1970, 14: 261-269
- [19] Kim, K.; Rigal, R.D.; Patrick, J.R.; Walters, J.K.; Bennett, A.; Nordin, W.; Claybrook, J.R.; Parekh, R.R.: The changing Trends of Uterine Cancer and Cytology. A Study of Morbidity and Mortality Trends over a Twenty Year Period. *Cancer* 1978, 42: 2439-2449
- [20] Kivlahan, C.; Ingram, E.: Papanicolaou Smears Without Endocervical Cells. Are They Inadequate? *Acta Cytol* 1986, 30: 258-260
- [21] Koonings, P.P.; Dickinson, K.; d'Ablaing III, G.; Schlaerth, J.B.: A Randomized Clinical Trial Comparing the Cytobrush and Cotton Swab for Papanicolaou Smears. *Obstetrics and Gynecol* 1992, 80: 241-245
- [22] Kristensen, G.B.; Holund, B.; Grinsted, P.: Efficacy of the Cytobrush versus the Cotton Swab in the Collection of Endocervical Cells. *Acta Cytol* 1989, 33: 849-851
- [23] Kurman, R.J.; Solomon, D.: The Bethesda System, For reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis, New York, Springer Verlag, 1994
- [24] La Vecchia, C.; Decarli, A.; Gallus, G.: Epidemiological data on cervical carcinoma relevant to cytopathology. *Appl Pathol* 1987, 5 (1): 25-32
- [25] Marquardt K., Büttner H.H., Broschewitz U., Barten M.: "Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland" *Frauenarzt* 45 (2004): 812-815
- [26] Martin-Hirsch, P.; Jarvis, G.; Kitchener, H.; Lilford, R.: Collection devices for obtaining cervical cytology samples (Review). *The Cochrane Library* 2005, Issue 4. Internet: <http://www.thecochranelibrary.com>
- [27] McCrory, D.C.; Matchar, D.B.; Bastian, L.; Datta, S.; Hasselblad, V.; Hickey, J.: Evaluation of cervical cytology. *Evidence Report/Technology Assessment* 1999, (Summ) 5: 1-6
- [28] Mitchell, H.S.; Giles, G.G.: Cancer diagnosis after a report of negative cervical cytology. *MJA* 1996, 164: 270-273

- [29] Mitchell, H.; Medley, G.: Cytological reporting of cervical abnormalities according to endocervical status. *Br. J. Cancer* 1993, 67: 585-588
- [30] Morell, N.D.; Taylor, J.R.; Snyder, R.N.; Ziel, H.K.; Saltz, A.; Willie, S.: False-Negative Cytology Rates in Patients in Whom Invasive Cervical Cancer Subsequently Developed. *Obstet Gynecol* 1982, 60: 41-45
- [31] Papanicolaou, G. N.: *New cancer diagnosis*. Proceedings of the Third Race Betterment Conference, January 1928. Race Betterment Foundation, Battle Creek, Michigan, 1928: 528-534
- [32] Parkin, D.M.; Bray, F.; Ferlay, J.; Pisani, P.: Global cancer statistics, 2002. *Cancer Journal for Clinicians* 2005, 55 (2): 74-108
- [33] Parkin, D.M.; Pisani, P.; Ferlay, J.: Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993, 54 (4): 594-606
- [34] Quinn, M.; Babb, P.; Jones, J.; Allen, E.: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based routinely collected statistics. *BMJ* 1999, 308: 904-908
- [35] Rammou-Kinia, R.; Anagnostopoulou, I.; Gomousa, M.: Comparison of Spatula and Nonspatula Methods for Cervical Sampling. *Acta Cytol* 1991, 35: 69-74
- [36] Robert-Koch-Institut:  
<http://www.rki.de/cln171/nn204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Neuerkrankungen/neuerkrankungennode.html?nnn=true>
- [37] Robert-Koch-Institut. (1999). <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.htm>
- [38] Schenck, U.: Überlegung zur Neugestaltung des Früherkennungs-Programms des Zervixkarzinoms. 15. Fortbildungstagung für klinische Zytologie, München 1999. Hrsg.: Schenck, U.; Schenck, U.B.; Kissel, K. Märkl-Druck München, 1999. S. 187
- [39] Schenck, U.; von Karsa, L.: Cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Cancer* 2000, 36: 2221-2226
- [40] Schenck, U.; Planding, W.: Häufigkeit von Endozervikalzellen im Untersuchungsmaterial des Zytologischen Instituts der Bayrischen Krebsgesellschaft. 10.Dreiländertagung für Zytologie / 20. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, Freiburg i. Breisgau, 02.-05. Oktober 1997. Hrsg.: Freudenberg, N.; Hilgarth, M.; Baltisser, I.; Dinges, H.P. Gustav Fischer Verlag, 1997. 238
- [41] Soost, H.J.; Baur, S.: Gynäkologische Zytodiagnostik. Lehrbuch und Atlas Georg Thieme Verlag, 5. Aufl. 1990
- [42] Soost, H.J.; Lange H.J.; Lehmacher W.; Ruffing-Kullmann, B.: Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau- eine 10-Jahres-Studie. *Dtsch. Ärzteverlag, Köln* 1987, 37: 95-101

- [43] Timonen, S.; Pyrörälä, T.: Incidence and mortality in cancer of cervix in Finland and mass screenings. *Acta Obstet. Gynec. Scand. Suppl.* 1977, 67: 13-19
- [44] Viana, O.: La diagnosi precoce del cancro uterino mediante lo striscio. *La Clinica Ostretica*, 1928, 30: 781
- [45] Vooijs, P.G.; Elias, A.; van der Graaf, Y.; Veling, S.: Relationship Between the Diagnosis of Epithelial Abnormalities and the Composition of Cervical Smears. *Acta Cytol* 1985, 29: 323-328
- [46] Woodman, C.B.J.; Yates, M.; Ward, K.; Williams, D.; Tomlinson, K.; Luesley, D.: Indicators of the Effective Cytologica Sampling Of The Uterine Cervix. *The Lancet* 1989: 88-89

## **Lebenslauf**

Ich, Sandra Sander, wurde am 7. November 1982 als Tochter von Dr. med. Heinz Sander und Lilian Sander in Northeim geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Salzderhelden von 1989 bis 1992 begann meine Zeit an der Orientierungsstufe in Einbeck, bevor ich das 1995 auf das hiesige Goethe-Gymnasium wechselte, an dem ich im Jahr 2002 die allgemeine Hochschulreife erwarb.

Im Wintersemester 2002/2003 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen und bin dort seither immatrikuliert. Den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum) legte ich erfolgreich im Frühjahr 2005 ab.

Das Praktische Jahr mit dem Wahlfach Anästhesie absolvierte ich von August 2008 bis Juli 2009 am Viktoria Hospital in Viktoria, Seychellen, am Universitätsklinikum Göttingen und am St. Ansgar-Krankenhaus in Höxter.

Den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich erfolgreich im Herbst 2009 ab.

Seit Januar 2010 arbeite ich als Weiterbildungsassistentin im Zytologischen Laboratorium Einbeck.