

KREBSFRÜHERKENNUNG

Zervixzytologie: Der repräsentative Abstrich

Katrin Marquardt

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland ist eine Erfolgsgeschichte. Die dennoch auftretenden Erkrankungsfälle machen jedoch deutlich, dass wir uns auf diesem Erfolg nicht ausruhen dürfen. Was also kann der Gynäkologe in der Praxis tun, um die Möglichkeiten der konventionellen Zytologie optimal auszuschöpfen?

Wesentlicher Bestandteil des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms ist es, nach Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms zu fahnden. Durch die systematische Anwendung des PAP-Tests bei allen teilnehmenden Frauen gelang es, die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs in Deutschland um zwei Drittel zu reduzieren. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sinkt die Inzidenz nach wie vor, auch wenn sie nicht mehr so steil abfällt wie zu Programmbeginn. Für das Jahr 2010 rechnet das Institut mit 5.500 Neuerkrankungen (1) – das sind 5.500 Zervixkarzinome, die theoretisch vermeidbar wären.

Die Daten aus der „Qualitätssicherung Gynäkologische Zytologie Mecklenburg-Vorpommern“ (2) zeigen, dass etwa 60% der Karzinome bei Frauen auftreten, die mindestens fünf Jahre nicht zytologisch untersucht worden waren und etwa 30% bei Patientinnen mit mindestens einer, jedoch nicht jährlicher Untersuchung in den fünf Jahren vor Diagnose des Karzinoms. Weniger als 10% der Karzinome sind „Screening-Versager“ in dem Sinne, dass sie sich trotz regelmäßiger gynäkologisch-zytologischer Untersuchung entwickelten. Während die Patientinnen ohne vorherige Untersuchung zu 53% prognostisch ungünstige Karzinome ab FIGO II aufweisen, entsprechen die Tumorstadien nach unregelmäßiger Screening-Teilnahme zu 78% und

nach regelmäßiger Teilnahme zu 87% einem Stadium 1.

Man darf sicherlich von vergleichbaren Verhältnissen in den anderen Bundesländern ausgehen, leider sind entsprechende Daten bisher kaum publiziert. Bei gleichbleibender Teilnahme am Früherkennungsprogramm wären somit 60% der Karzinome nicht vermeidbar, darunter die sich unter den Nicht-Teilnehmerinnen konzentrierenden fortgeschrittenen Karzinomstadien.

Um die Karzinome bei den am Screening teilnehmenden Frauen zu vermeiden, muss die Qualität der zytologischen Untersuchung auf allen Ebenen verbessert werden. Die beiden Problemfelder sind bekannt: auf der einen Seite die gynäkologische Praxis mit Abstrichentnahme, Ausstreichen des Materials und Fixierung; auf der anderen Seite das zytologische Labor mit den technischen Schritten des Färbens und Eindeckens sowie schließlich mit dem Screeningprozess und der Interpretation auffälliger Zellen.

Abstrichentnahme

Das erste und wichtigste Glied in der diagnostischen Kette ist der Frauenarzt, der das Zellmaterial von der Cervix uteri entnimmt. Was er versäumt oder wegen biologischer Gegebenheiten versäumen muss, kann an keiner anderen Stelle korrigiert

werden. Die Entnahme des Zellmaterials war von Anfang an die Achillesferse der Zervixzytologie.

Da sich die Präkanerosen im Bereich der Junktionszone zwischen dem Plattenepithel der Ektozervix und dem Drüsenepithel des Zervikalkanals entwickeln, muss dieser Grenzbereich abgestrichen werden. In Abhängigkeit von der hormonalen Situation der Frau verschiebt sich die Junktionszone in der reproduktiven Lebensphase meist vom äußeren Muttermund auf die Portio, was zunächst als glanduläre Ektopie imponiert und gegebenenfalls eine Präkanerose auf der Portiooberfläche erwarten lässt. Ein Abstrich nur aus dem Zervikalkanal wäre hier kontraproduktiv. Ganz anders finden wir die Situation bei Frauen im späteren Lebensalter vor, bei denen sich die Epithelgrenze meist endozervikalwärts verlagert. Wird der Abstrich hier statt aus dem Zervikalkanal nur von der Portiooberfläche entnommen, kann eine endozervikale präkanzeröse Läsion nicht erreicht werden.

An den sogenannten „endozervikalen Zellen“ entzündet sich immer wieder die Diskussion. Die Schöpfer dieses Begriffes wollten die Bedeutung des Zellmaterials aus dem Zervikalkanal, insbesondere bei nicht einsehbarer Junktionszone, betonen. Jedoch verursacht er nicht selten Missverständnisse. Der Gynäkologe definiert verständlicherweise „endozervikale Zellen“ anatomisch begründet als Zellen aus dem Zervikalkanal, während der Zytologe aus morphologischer Sicht Drüsenzellen so benennt. Als Folge dieser unterschiedlichen Auffassung kommt es vor, dass der zytologische Befund das Fehlen endozervikaler Zellen attestiert – es fehlen Drüsenzellen –, obwohl der Frauenarzt bewusst einen Abstrich aus der Endozervix entnommen hat. Eine Erklärung für diesen nur scheinbaren Widerspruch ist meist eine hoch in den Zervikalkanal verlagerte Epithelgrenze – z.B. nach einer Abrasio oder Konisation.

Umgekehrt wird der Zytologe dem frauenärztlichen Kollegen das Vorhandensein endozervikaler Zellen auch dann bescheinigen, wenn gar keine endozervikale Entnahme erfolgt war, jedoch eine drüsige Ektopie abgestrichen wurde – zytologisch ist nicht erkennbar, ob das Drüsenepithel von der Portiooberfläche oder aus dem Zervikalkanal stammt.

Für einen sicheren Ausschluss einer Präkanzerose benötigt der Zytologe neben ausreichend gut erhaltenen Plattenepithelzellen von der Portio (originäre Plattenepithelzellen und Metaplasiezellen) auch Drüsenepithelzellen. Diese gestatten die Diagnose von Vorstufen des selteneren Adenokarzinoms, dienen in erster Linie aber als Beweis dafür, dass die für die Karzinomentstehung relevante Zone im Abstrich erfasst wurde.

Stenosen des Zervikalkanals erschweren die endozervikale Materialentnahme und machen sie gelegentlich unmöglich. Einen gewissen Anteil von Patientinnen mit kaum sondierbarem äußerem Muttermund hat jede

Frauenarztpraxis zu verzeichnen, jedoch lässt der außerordentlich große Unterschied dieses Anteils in den einzelnen Praxen (z.B. im Verlauf eines Jahres vor allem bei großen Patientenzahlen) nur den Schluss zu, dass durchaus subjektive Faktoren bei der Entnahmetechnik eine Rolle spielen.

Nach Einstellung der Portio ermöglicht eine orientierende Kolposkopie eine Aussage zur Lage der Junctionszone und befördert damit die Entscheidung, welches Entnahme-Instrument für die vorgefundene anatomische Situation adäquat erscheint (denn es gibt leider kein Universalinstrument für jede Frau).

Vor der Abstrichentnahme sollte die Portio gegebenenfalls vorsichtig (z.B. mit einem Mulltupfer) von Schleim befreit werden, der ansonsten die Beurteilung der Epithelzellen erschwert oder sogar ganz verhindert (s. Abb. 1). Granulozytenreicher Schleim stört den Zytologen durch die Basophilie wesentlich mehr als mäßige Blutbeimengungen, die infolge der Orangeophilie der Erythrozy-

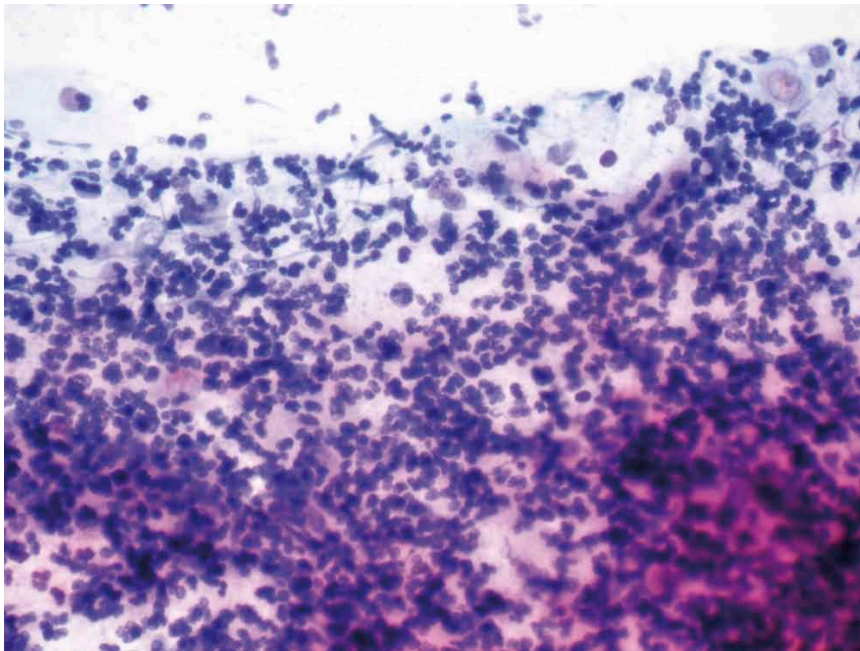


Abb. 1: Solche Bilder resultieren nach Abstrichentnahme bei stärkeren Entzündungen oder auch bei unzureichender Entfernung von granulozytenreichem Schleim. Die Epithelzellen sind praktisch nicht beurteilbar, weil sie massiv durch Granulozyten überlagert werden: PAP-Gruppe 0 (nicht verwertbar) (PAP-Färbung, 400fache Vergrößerung)

ten die Epithelzellen trotzdem gut beurteilen lassen (s. Abb. 2).

Eine Blutung bei der Entnahme, wie sie z.B. bei atropher Schleimhaut oder entzündlicher Ektopie vorkommt, ist bei uns nur selten ein Grund für die Empfehlung eines Wiederholungsabstrichs. Um größere Beimengungen von Erythrozyten oder Granulozyten zu vermeiden und ein möglichst hoch aufgebautes Epithel vorzufinden, ist eine Entnahme des Abstrichs in der Zyklusmitte anzustreben. Vielen Frauen ist nicht bekannt, dass dieser Termin zur Früherkennungsuntersuchung günstig ist und dass eine Entnahme unter der Menstruation oder bei einer Kolpitis die Aussagekraft der Untersuchung reduziert bzw. einen Kontrollabstrich wegen nicht repräsentativen Materials nötig macht. Andererseits ist eine Abstrichentnahme unter nicht idealen Bedingungen – bei einer Patientin mit pathologischer Blutung oder Entzündung, die zum ersten Mal in der Praxis erscheint – zu begrüßen, um auf diese Weise auch bei kurativen Untersuchungen Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms zu entdecken, wie es in der Praxis gar nicht selten der Fall ist.

Nicht erst seit der Richtlinie zur Entnahme des Materials von 2005 ist die Abnahme mit einem Watteträger obsolet. Dieser kann nur bereits abgeschilferte und damit schon zugrunde gehende oberflächliche Zellen gewinnen, von denen außerdem auch noch der größte Teil am oder im Wattetupfer verbleibt und der Untersuchung unter dem Mikroskop entgeht. Neben der Möglichkeit, die Portio mit einem Spatel (Ayre-Spatel) und den Zervikalkanal mit einer Bürste (Cyto-Brush) abzustreichen, bieten sich Kombinationsinstrumente an, die beide Regionen in einem Arbeitsgang erfassen (Szalay-Spatel, *Cervex-Brush*) und ausgezeichnet beurteilbares Material gewinnen. Einschränkungen ergeben sich zum Beispiel bei einer sehr ausgedehnten Ektopie – die Epithelgrenze bzw. das angrenzende Portioepithel

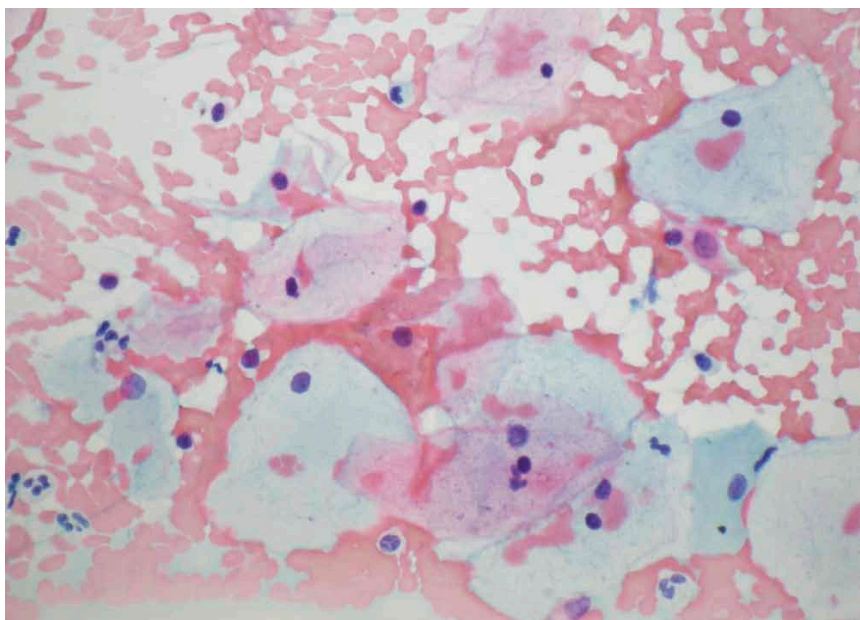


Abb. 2: Blutungen bei Abstrichentnahme können die zytologische Beurteilung erschweren, sind aber nur selten Grund für eine Empfehlung zur Abstrichkontrolle: PAP-Gruppe II (PAP-Färbung, 400fache Vergrößerung)

muss dann mit einem weiteren Abstrich bedacht werden.

Der Szalay-Spatel wird mit dem Dorn in den Zervikalkanal eingeführt, bis die Schulter auf der Portio aufliegt, und dann einmal unter sanftem Druck um 360° gedreht. Die Zervixbürste soll in den Zervikalkanal eingeführt, aber nicht gedreht werden, um das sehr empfindliche Drüsenepithel nicht zu lädieren und damit seine mikroskopische Beurteilung nicht zu beeinträchtigen. Bei klaffendem Muttermund und relativ weitem Zervikalkanal ist unbedingt auf einen Wandkontakt des Entnahme-Instruments zu achten, da ansonsten trotz Sondierung des Zervikalkanals keine Drüsenepithelzellen gewonnen werden.

Ausstreichen und Fixieren

Das Ausstreichen des Instruments auf dem Objektträger sollte ein gleichmäßig dünnes Präparat ohne starke Zellüberlagerungen zum Ziel haben, um das Durchmustern der Zellen nicht unnötig zu erschweren (s. Abb. 3). Dabei sollte der Spatel am besten parallel über den Objektträger geführt werden, ohne zu starken Druck auszuüben und dabei Quetschartefakte zu

induzieren. Die Bürste sollte über den Objektträger ausgerollt werden. „Rührbewegungen“ mit dem Material sind zu vermeiden, weil die Dysplasiezellen dabei ihre typische gruppen- bzw. straßenförmige Lagerung verlieren und so – insbesondere, wenn sie in nur geringer Anzahl vorliegen – dem Betrachter eher entgehen können.

Ohne Zeitverzug sollte augenblicklich die Fixierung des ausgestrichenen Materials erfolgen. Auch zu diesem Arbeitsschritt gibt es unterschiedliche Auffassungen. Wir empfehlen eine sofortige Alkoholfixierung in einer Glasküvette für mindestens 20 Minuten. Dieses Verfahren ist bei korrekter Anwendung (regelmäßiges Erneuern der Lösung) störungsfrei und kostengünstig. Bei sachgerechter Benutzung können auch Fixiersprays akzeptable Ergebnisse erzielen. Eine unzureichende Fixierung kann eine Beurteilung der Zellen, gerade der diagnostisch wegweisenden Zellkerne, unmöglich machen.

Die für den Zytologen aus fehlerhaftem Ausstreichen und mangelhafter Fixierung resultierenden Probleme werden durch die Dünnschichtzyto-

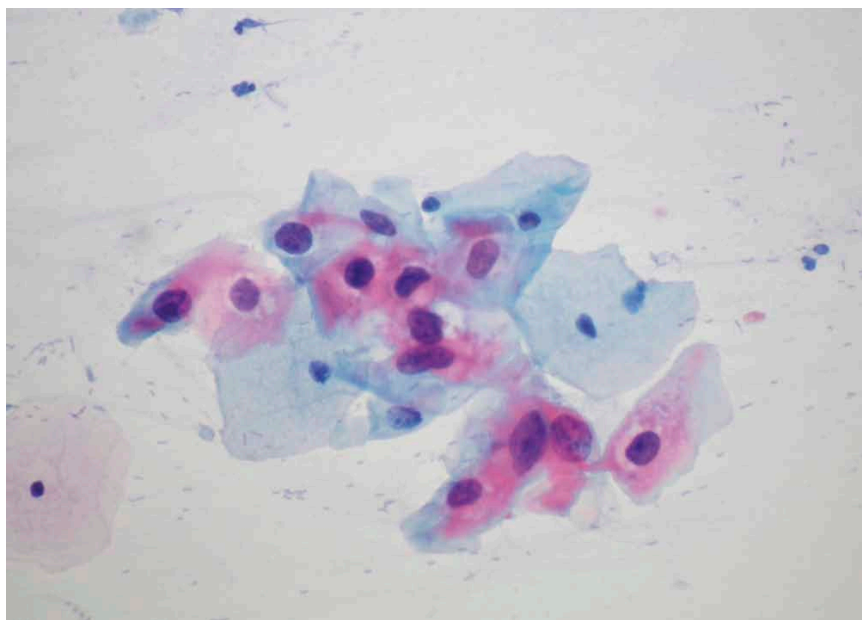


Abb. 3: Konventionelles zytologisches Präparat nach Schleimentfernung, Materialentnahme mit dem Szalay-Spatel, gleichmäßigem Ausstreichen und sofortiger Küvettenfixierung: PAP-Gruppe IIID (PAP-Färbung, 400fache Vergrößerung)

logie weitgehend gelöst. Ein weiterer unbestrittener Vorteil dieser sehr aufwändigen und damit kostenintensiven Verfahren ist die Möglichkeit, aus dem gewonnenen Material nicht nur die zytologische Untersuchung, sondern eventuell weitere Tests (HPV-Test, *CINtec PLUS* u.a.) vornehmen zu können, ohne die Patientin nochmals einzubestellen. Jedoch haben sich die wesentlichen Hoffnungen, die zunächst mit der Dünnschichttechnik verknüpft worden waren, nicht erfüllt: Es werden nicht mehr relevante Läsionen gefunden als mit einer qualitativ hochwertigen konventionellen Zytologie (3–5). Die Publikation einer deutschen Studie zur Dünnschichtzytologie („Rhein-Saar-Studie“) steht noch aus.

Detektion und Interpretation im zytologischen Labor

Wie kann man herausfinden, wie gut ein zytologisches Labor arbeitet? Jeder Zytologe ist spätestens seit der Qualitätssicherungs-Vereinbarung Zervix-Zytologie von 2007 verpflichtet, eine Jahresstatistik zu erstellen, aus der die Anzahl der untersuchten Frauen und Präparate, die Häufigkeit der einzelnen PAP-Gruppen und bei

Abklärungsoperationen die Korrelation der zytologischen Befunde mit den histologischen Diagnosen hervorgehen. Aus diesen Daten kann man Hinweise auf Schwachpunkte gewinnen. Das wichtigste Instrument zur Kontrolle der eigenen Qualität ist unseres Erachtens die retrospektive Bewertung vorangegangener Abstriche bei aktuellen positiven Befunden.

Eine solche Befundung im Nachhinein haben wir für die Jahre 2000 bis 2009 für die Zervixkarzinompatientinnen vorgenommen. Dabei stellten sich Fehler heraus, die in vier Kategorien eingeteilt werden können:

- In der ersten Kategorie finden sich Fälle, bei denen im Vorfeld Abstriche ohne erkennbare Qualitätsmängel befundet wurden, die auch retrospektiv keine auffälligen Zellen aufweisen – hier sind Entnahmefehler zu vermuten.

- Als zweite Variante muss bei retrospektiver Befundung das Vorhandensein atypischer Zellen konstatiert werden, die jedoch durch viele Granulozyten oder Blut oder Epithelzellüberlagerung nicht entdeckt wurden – es kombinieren sich Entnahme-, Ausstrich- und Screenfehler.

■ In einer dritten Gruppe finden sich gut beurteilbare Abstriche mit nur ganz vereinzelt atypischen Zellen, die meist klein sind und blasse Kerne besitzen – Fehler beim Screening verknüpfen sich mit nicht optimaler Entnahme.

■ Die vierte Variante betrifft als auffällig erkannte Zellen, die aber differenzialdiagnostisch falsch eingeordnet wurden: Interpretationsfehler des Zytologen.

Außer diesen typischen methodenimmanenten Fehlern zeigte sich jedoch noch ein weiteres Versagen des Systems, das man als „Managementfehler“ bezeichnen könnte: Nicht wenige unserer Patientinnen mit Voruntersuchungen (46% bei regelmäßiger Teilnahme und 37% bei unregelmäßiger Teilnahme in den letzten fünf Jahren vor der Karzinomdiagnose) hatten durchaus auffällige Befunde der PAP-Gruppen III, IIID und sogar IV und V oder vorausgehende als nicht repräsentativ befundene Abstriche. Warum diese Patientinnen nicht rechtzeitig kontrolliert bzw. therapiert werden konnten, ist im Nachhinein oft nicht mehr zu klären.

Fazit für die Praxis

Aus unseren Erfahrungen ziehen wir folgende Schlussfolgerungen:

■ Entnahmefehler, Screenfehler und Interpretationsfehler können durchaus reduziert, aber nicht komplett vermieden werden. Eine jährliche Teilnahme kompensiert Fehler in der diagnostischen Kette.

■ Das Management auffälliger und nicht repräsentativer Abstriche muss verbessert werden, was durch eine Aufwertung der Kolposkopie (Entnahme unter kolposkopischer Sicht, Abklärung zweifelhafter und positiver Befunde), durch den Einsatz von Zusatzmethoden (*CINtec PLUS* zur Differenzialdiagnose und zur Prognosebewertung, HPV-Test zur Differenzialdiagnose) und nicht zuletzt durch eine enge Kooperation unserer Fachgebiete (z.B. Recall-System) möglich ist.

Das 40-jährige Jubiläum unseres Früherkennungsprogramms fällt in eine Zeit, in der intensiv über Änderungen desselben Programms diskutiert wird: über zusätzliche oder alternative Screeningmethoden, über Screeningintervalle und über das Prozedere der Abklärung auffälliger Befunde. Grundlage einer solchen Diskussion sollte eine sorgfältige Analyse des Status quo sein, um Fehlerquellen zu erkennen und Fehler vermeiden zu können. Die konventionelle Zytologie hat trotz ihrer bekannten Schwächen bewiesen, was sie bei entsprechender Expertise aller Beteiligten vermag. Diese Expertise kann nur erworben, nicht aber „vererbt“ werden. Eine entsprechende Weiterbildung und Fortbildung der Kollegen mit Thematisierung der Kernprobleme ist unabdingbar, um den uns anvertrauten Frauen die größtmögliche Sicherheit zu geben.

Literatur

1. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin 2010.
2. Marquardt K, Broschewitz U, Büttner HH et al.: Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. *Frauenarzt* 48 (2007) 1086–1088.
3. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P et al.: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111 (2008) 167–177.
4. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM et al.: Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursor. *JAMA* 302 (2009) 1757–1764.
5. Confortini M, Bergeron C, Desai M et al.: Accuracy of liquid-based cytology. *Cancer Cytopathol* 118 (2010) 203–208.



Autorin

**Dr. med.
Katrin Marquardt**
Pathologin
Güstrower Str. 34
19055 Schwerin
gynpatho-schwerin@arcor.de