

Münchener Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko

K. Marquardt & P. Ziemke

Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen

ISSN 0172-8113

Pathologe

DOI 10.1007/s00292-017-0382-x



ONLINE FIRST

Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen

Neoplasien der Haut

Paradigmen und Schrittmacher einer neuen Tumordiagnostik

Mesenchymaler Magentumor – nicht immer GIST

Chancen und Risiken von CTC und cfDNA in der personalisierten Krebstherapie

Zystische Pankreastumoren 

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

+++ Zum IAP-Symposium 2015 +++ Zum IAP-Symposium 2015 +++ Zum IAP-Symposium 2015 +++

www.DerPathologe.de
www.springermedizin.de

 Springer Medizin

Your article is published under the Creative Commons Attribution license which allows users to read, copy, distribute and make derivative works, as long as the author of the original work is cited. You may self-archive this article on your own website, an institutional repository or funder's repository and make it publicly available immediately.

Pathologe
<https://doi.org/10.1007/s00292-017-0382-x>

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Redaktion
 H.A. Baba, Essen



K. Marquardt¹ · P. Ziemke²

¹Praxis für Pathologie, Schwerin, Deutschland

²Potsdam, Deutschland

Münchener Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko

Verlaufsbeobachtung bei auffälligen plattenepithelialen Befunden

Einleitung

Bei der Zervixkarzinomvorsorge werden definierte Krebsvorstufen gesucht. Zytomorphologische Diagnostik ermöglicht die Unterscheidung unterschiedlicher Schweregrade von Vorläuferläsionen (CIN1-3, „cervical intraepithelial neoplasia“), von denen nur die hochgradige Dysplasie des Plattenepithels (CIN3) konsentiert therapiebedürftig ist. Auffällige zytologische Befunde, die nicht die Kriterien dieser Präkanzerose erfüllen, zeigen ein unterschiedliches Risiko für die Patientin. Die Struktur der Münchener Nomenklatur für die zytologischen Befunde an der Cervix uteri spiegelt dieses Risiko wider. Dementsprechend gründet sich das Procedere bei auffälligen Befunden auf diese Gruppeneinteilung. Voraussetzung für eine realistische Risikostratifizierung ist die definitionsgemäße Anwendung der Münchener Nomenklatur, entnahmebedingte Einschränkungen sind bekannt.

Die Gruppen II-p und III-p sind als zweifelhafte plattenepitheliale Veränderungen mit differentialdiagnostischer Erwägung einer CIN1 (Gruppe II-p) bzw. einer CIN2, CIN3 oder eines Karzinoms (Gruppe III-p) definiert. Die Gruppe IIID mit Zellen einer leichten bzw. mäßigen Plattenepitheldysplasie (IIID1 bzw. IIID2) bildet Läsionen mit hoher bzw. mäßig hoher Regressionsneigung ab. Diese nicht unmittelbar therapiepflichtigen Befunde erfordern ein komplexes Patientenmanagement, wobei zytologische Kontrollen ebenso

wie kolposkopische und biopsische Untersuchungen die Patientinnen belasten und zu hohen Kosten führen.

Die vorliegende Arbeit untersucht, welchem Risiko eine Patientin mit den zytologischen Befundgruppen II-p, II-ID1, III-p und IIID2 unterliegt. Die Ergebnisse können als Datenbasis sowohl für das individuelle Procedere als auch für die Entwicklung von Abklärungsalgorithmen genutzt werden.

Material und Methoden

Von den in der Praxis für Pathologie Dr. Marquardt in Schwerin jährlich durchschnittlich 105.000 untersuchten Frauen wurden die Patientinnen mit einer Gruppe II-p, IIID1, III-p, IIID2, IVa-p, IVb-p und V-p für den Zeitraum vom 02.01.2014 (Einführung der Münchener Nomenklatur III) bis 31.03.2016 unter Ausschluss hysterektomierter Patientinnen konsekutiv aufgenommen (■ Tab. 1).

Von den 3396 erfassten Frauen wurden 4162 zytologische Befunde in die Analyse eingeschlossen. Zuvor erhobene zytologische Befunde, alle zytologischen Folgebefunde (12.797) sowie histologische Befunde (1537) im Verlauf bis 31.07.2017 wurden dokumentiert.

Als *positiver Endpunkt* war die zum Zeitpunkt einer Therapie histologisch gestellte Diagnose einer CIN2, CIN3 oder eines Karzinoms gefordert. Als Therapie wurde eine Exzision oder eine Laservaporisation angesehen. Als *negativer Endpunkt* waren entweder zytologisch zwei negative Abstrichbefunde nach mindestens 12 Monaten festgelegt oder histologisch (zum Zeitpunkt einer Therapie) eine CIN1 oder der fehlende Nachweis von CIN/Karzinom. Als negative zytologische Befunde wurden die Gruppen I, II-a und II-p gewertet (Befunde der Gruppe II-p sind negativ im Sinne des fehlenden Nachweises von Dysplasie- oder Karzinomzellen). Befunde der Gruppe IIID1

Tab. 1 Basisdaten

Befund	II-p	IIID1	III-p	IIID2	IVa-p	IVb-p	V-p
Erfasste Frauen (n)	834	1486	613	747	430	29	23
Auswertbar ^a (%)	605 (72,5)	1084 (72,9)	527 (86,0)	607 (81,3)	415 (96,5)	29 (100)	22 (95,7)
Ø Alter von – bis (Jahre)	32,0 16–78	31,5 15–89	40,2 18–90	32,5 17–78	33,9 20–85	48,8 27–77	62,1 30–95
Ø Verlauf von – bis (m)	24,4 3–43	21,1 1–43	15,6 1–43	14,3 1–43	1,8 1–22	1,5 1–12	1 1
Histologie (%)	9,1	20,6	51,8	66,1	99,0	100	100

^aFälle, die am Beobachtungsende persistierend, rekurrend oder de novo positive zytologische Befunde (≥IIID1) aufwiesen, wurden ausgeschlossen (256 Frauen); ebenso 206 Frauen mit zytologisch negativem Befund ohne Erfüllung der Einschlusskriterien

Tab. 2 Endpunkte (Anzahl Frauen) und kumulatives Risiko (%) in Korrelation zum Eingangsbefund

Eingangsbefund	II-p	IIID1	III-p	IIID2	IVa-p	IVb-p	V-p
<i>Endpunkt</i>							
<CIN2	561	899	283	228	8	0	0
≥CIN2	44	185	244	379	407	29	22
<CIN3	575	983	329	329	52	0	0
≥CIN3	30	101	198	278	363	29	22
<i>Risiko</i>							
CIN2+	7,27	17,07	46,30	62,44	98,07	100	100
CIN3+	4,96	9,32	37,57	45,80	87,47	100	100

CIN „cervical intraepithelial neoplasia“

Tab. 3 Endpunkte des klinischen Verlaufs (%) in Korrelation zum Eingangsbefund

Eingangsbefund	II-p	IIID1	III-p	IIID2	IVa-p	IVb-p	V-p
Zytologisch negativ	90,91	79,43	48,20	33,94	0,96	0	0
Histologisch ohne Läsion	0,83	1,38	3,04	2,14	0,72	0	0
CIN1	0,99	2,12	2,47	1,48	0,24	0	0
CIN2	2,31	7,75	8,73	16,64	10,60	0	0
CIN3	4,96	9,23	35,67	45,14	84,82	62,07	4,55
AIS	0	0	0,19	0	0,24	0	0
P-Ca ^a	0	0,09	1,71	0,66	2,41	37,93	95,45

^aPlattenepithelkarzinom

CIN „cervical intraepithelial neoplasia“

sind positive Zytologiebefunde und unter morphologischen Gesichtspunkten richtig positiv bei histologischem Nachweis einer CIN1. Die leichte Dysplasie ist in erster Linie Ausdruck einer HPV-Infektion, sie gilt nicht als Präkanzerose. Daher wird die Exzisionstherapie einer histologisch gesicherten CIN1 als Übertherapie gewertet, insofern wurde der Endpunkt CIN1 als „negativ“ definiert.

Im Beobachtungszeitraum konnten für 281 Frauen (8,3 %) keine weiteren Befunde ermittelt werden (115 bei II-p, 107 bei IIID1, 16 bei III-p, 32 bei IIID2, 10 bei IVa-p, 1 bei V-p).

Für die einzelnen zytologischen Eingangsbefunde wurde das kumulative Risiko für CIN2+ (CIN2, CIN3 und Karzinom) bzw. CIN3+ (CIN3 und Karzinom) ermittelt. Als mögliche Einflussfaktoren für den Verlauf wurden das Alter, pathologische Vor- und Folgebefunde (≥IIID1) und Persistenz der Eingangsbefunde einbezogen.

Die anonymisierten Patientendaten wurden in MS-Excel dokumentiert und

ausgewertet. Statistische Berechnungen erfolgten in MS-Excel bzw. online (<http://vassarstats.net>). Dabei wurde der χ^2 -Test nach Pearson eingesetzt. Zur Bestätigung der Hypothesen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

In Korrelation zur Befundgruppe bei Erfassung (Eingangsbefund) sind die zugehörigen Ergebnisse am Beobachtungsende sowie das kumulative Risiko für CIN2+ bzw. CIN3+ in **Tab. 2 und 3** zusammengestellt. **Abb. 1** zeigt den zeitlichen Verlauf des kumulativen Risikos für CIN2+ und CIN3+ für die bei Erfassung registrierten Befundgruppen.

Die Bewertung möglicher Einflussfaktoren erfolgt gruppenspezifisch mit Beschränkung auf die nicht unmittelbar therapiepflichtigen Befundgruppen.

Lebensalter

Das kumulative Risiko für einen Endpunkt CIN2+ oder CIN3+ für Patientinnen < bzw. ≥35 Jahre ist nach Befundgruppen in **Tab. 4** dargestellt. Gleichartige Ergebnisse für diese vier Befundgruppen finden sich bei Vergleich der Frauen < bzw. ≥30 Jahre.

Die Altersmittelwerte bei einem positiven Endpunkt CIN2+ und bei Verläufen mit negativem Endpunkt < CIN2 unterscheiden sich für die *Gruppe II-p* (33,4 vs. 31,9), *IIID1* (32,0 vs. 31,4) und *IIID2* (32,5 vs. 32,6) nicht wesentlich. Dagegen betragen sie für die *Gruppe III-p* 37,0 bei CIN2+ und 43,0 bei negativem Endpunkt < CIN2.

Vor- und Folgebefunde

Zytologisch positive Vor- und Folgebefunde erhöhen das Risiko für CIN2+ (**Tab. 5**).

Von den 44 Frauen mit *Gruppe II-p* als Eingangsbefund und CIN2+ als Endpunkt hatten 24 einen zytologisch positiven Vorbefund, 41 erhielten einen positiven Folgebefund.

Unter den 471 Patientinnen mit *Gruppe IIID1* ohne Vor- und Folgebefund hatte nur eine Patientin einen positiven Endpunkt. Das entspricht einem Risiko für CIN2+ von 0,21 %. Das Risiko für sämtliche Frauen mit *Gruppe IIID1* einschließlich derer mit positiven Vor- und Folgebefunden beträgt 17,1 % ($p < 0,0001$).

Ein Drittel ($n = 166$) der mit einer *Gruppe III-p* erfassten Frauen erhielt weder einen positiven zytologischen Vor- noch einen Folgebefund und zeigt ein signifikant ($p < 0,0001$) geringeres Risiko für CIN2+ (6,6 %) als alle mit diesem Befund erfassten Frauen (46,3 %).

Positive Vor- und Folgebefunde bedingen auch bei *Gruppe IIID2* eine signifikante ($p < 0,0001$) Risikosteigerung für CIN2+ von 8,1 auf 62,4 %.

Befundpersistenz

Frauen mit auffälligen Befunden *ausschließlich* derselben Befundgruppe während der Beobachtungszeit zeigen abhängig von der Befundanzahl ein unterschiedliches Risiko für CIN2+

Pathologe <https://doi.org/10.1007/s00292-017-0382-x>
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K. Marquardt · P. Ziemke

Münchener Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko. Verlaufsbeobachtung bei auffälligen plattenepithelialen Befunden

Zusammenfassung

Ziel. Die vorgestellte Untersuchung bewertet das Risiko kontrollbedürftiger zytologischer Befunde, die nicht unmittelbar therapiepflichtig sind. Auf der Basis der Münchener Nomenklatur III soll ein Beitrag zur Entwicklung risikoadaptierter Abklärungsalgorithmen geleistet werden.

Methoden. 3396 Frauen mit Gruppe II-p, IIID1, III-p, IIID2, IVa-p, IVb-p und V-p von Januar 2014 bis März 2016 („Eingangsbefunde“) wurden in einer Praxis für Pathologie (KM, Schwerin) erfasst. Das Lebensalter, zuvor erhobene zytologische Befunde, alle zytologischen Folgebefunde sowie histologische Befunde bis Juli 2017 wurden dokumentiert. Für die Eingangsbefunde wurde das kumulative

Risiko für CIN2+ bzw. CIN3+ ermittelt, ferner das Risiko bei persistierenden Befunden.

Ergebnisse. Für die Eingangsbefunde der Gruppen II-p, IIID1, III-p und IIID2 beträgt nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 24,4, 21,1, 15,6 bzw. 14,3 Monaten das Risiko für CIN2+ (%) 7,3, 17,1, 46,3 bzw. 62,4. Das Risiko für CIN3+ (%) liegt bei 5,0, 9,3, 37,6 bzw. 45,8. Bei persistierenden Befunden derselben Gruppe ohne Auftreten anderer pathologischer Befundgruppen steigt das Risiko für CIN2+ signifikant vom ersten zum zweiten II-p-, IIID1-, III-p- und IIID2-Befund (0 bzw. 3,6; 0,21 bzw. 3,6; 7,2 bzw. 58,3 und 8,1 bzw. 64,7 %). Das Risiko für CIN2+ und CIN3+ ist bei Gruppe III-p für Frauen <35 Jahre

sowie <30 Jahre hoch signifikant höher als für die älteren Frauen. Bei den Gruppen II-p, IIID1 und IIID2 finden sich keine signifikanten Altersunterschiede.

Schlussfolgerungen. Die Münchener Nomenklatur III klassifiziert zytologische Befunde nach ihrem Risiko. Die Befundgruppen sind unter Berücksichtigung der individuellen zytologischen Anamnese eine solide Basis für ein risikoadaptiertes klinisches Management.

Schlüsselwörter

Zervixzytologie · Zervixkarzinomscreening · Münchener Nomenklatur III · CIN · Abklärungsalgorithmen

Munich Nomenclature III: classification according to risk. Follow-up for conspicuous squamous findings

Abstract

Aim. The present study evaluates the risk of progression of cytologic diagnoses which do not require immediate therapy but do need follow-up. The presented data can contribute to risk-adapted management strategies, according to Munich Nomenclature III.

Methods. Between January 2014 and March 2016, 3396 women were diagnosed as group II-p, IIID1, III-p, IIID2, IVa-p, IVb-p, and V-p and represent the study population. Follow-up information on all subsequent cytologic and histologic findings were collected up to July 2017. For the initial cytologic diagnosis, the cumulative risk of CIN2+ or CIN3+ and the

risk for persistent pathologic findings was calculated.

Results. The cumulative risk of CIN2+ for initial findings II-p, IIID1, III-p, and IIID2 is calculated as 7.3, 17.1, 46.3, and 62.4%, respectively, after a mean observation period of 24.4, 21.1, 15.6, and 14.3 months. The cumulative risk of CIN3+ (%) is determined as 5.0, 9.3, 37.6, and 45.8. For persistent cytologic diagnoses II-p, IIID1, III-p, and IIID2, the risk of CIN2+ increases significantly after the second result (0 to 3.6, 0.21 to 3.6, 7.2 to 58.3, and 8.1 to 64.7%). Risk of CIN2+ and CIN3+ for group III-p is significantly higher for women <35 years and <30 years compared with women of higher

age. There are no significant age-dependent differences for findings II-p, IIID1, and IIID2.

Conclusions. The Munich Nomenclature III classifies cytologic findings according to risk. The diagnostic groups of the Munich Nomenclature III provide a solid basis for a risk-adapted clinical management, if the cytologic history of the individual patient is taken into account.

Keywords

Cervical cytology · Cervical cancer screening · CIN · Munich Nomenclature III · Management strategies

bzw. CIN3+ (■ Tab. 6). Das Risiko für CIN2+ in Abhängigkeit von der Zeit zeigt ■ Abb. 2.

Der Vergleich von Frauen mit einmaligem ($n = 280$) gegenüber mehrmaligem ($n = 32$) II-p-Befund (durchschnittlich 1,11/Frau) zeigt für CIN2+ und CIN3 eine Risikosteigerung auf 3,6 % (ein Fall einer 63-Jährigen mit CIN3 nach 2-mal Gruppe II-p).

Unter den 726 Frauen mit ausschließlich Gruppe IIID1 hatten 258 Frauen (35,5 %, durchschnittlich 1,55/Frau) mehrfach diesen Befund. Das Risiko

für CIN2+ steigt signifikant sowohl bei Vergleich eines einmaligen (0,21 %) mit 2-maligem (3,6 %) als auch bei Vergleich von zweimaligem mit mehr als 2-maligem (15,4 %) IIID1-Befund ($p = 0,003$ bzw. 0,0007).

Mehrfachbefunde der Gruppe III-p sind bei 76 von 243 Frauen aufgetreten (31,3 %, durchschnittlich 1,39/Frau). Das Risiko für CIN2+ steigt signifikant ($p < 0,0001$) von 7,2 % (einmal III-p) auf 58,3 % (2-mal III-p) und nicht signifikant auf 62,5 % (>2-mal III-p).

Mehrfachbefunde der Gruppe IIID2 wurden bei 85 von 171 Frauen vergeben (49,7 %, durchschnittlich 1,92/Frau). Das Risiko für CIN2+ steigt von einem zu zwei gleichen Befunden signifikant ($p < 0,0001$) von 8,1 auf 64,7 % und beträgt bei >2 Befunden 66,7 %.

Diskussion

Die Aktualisierung der seit 1975 gültigen und 1991 nur marginal veränderten Münchener Nomenklatur führte zu der für Deutschland seit 01.07.2014 gelten-

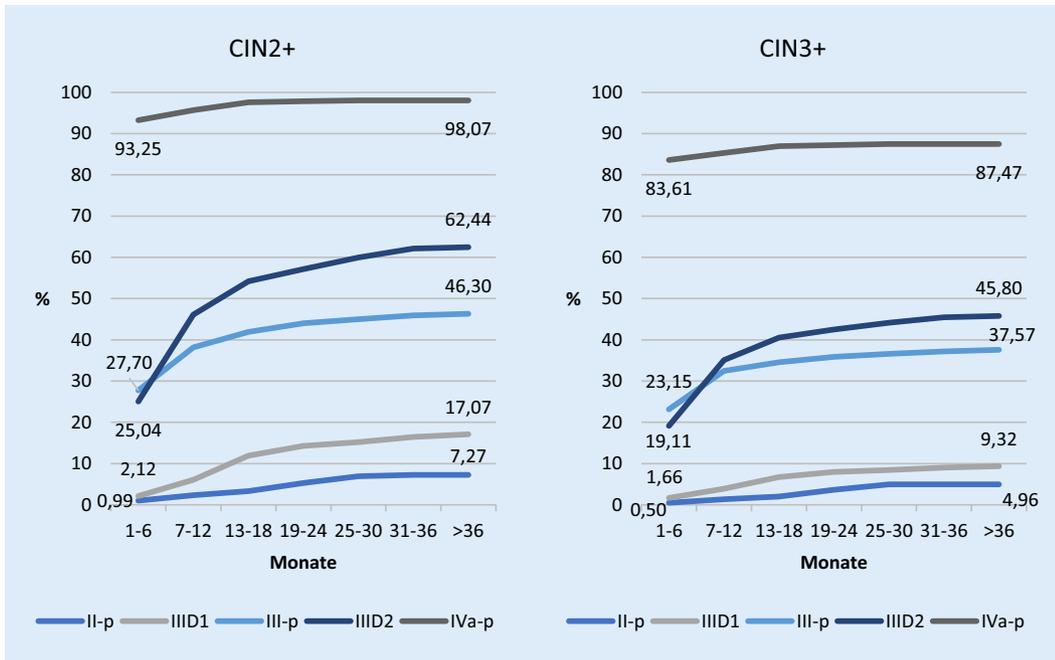


Abb. 1 ◀ Kumulatives Risiko der Eingangsbefunde im Verlauf

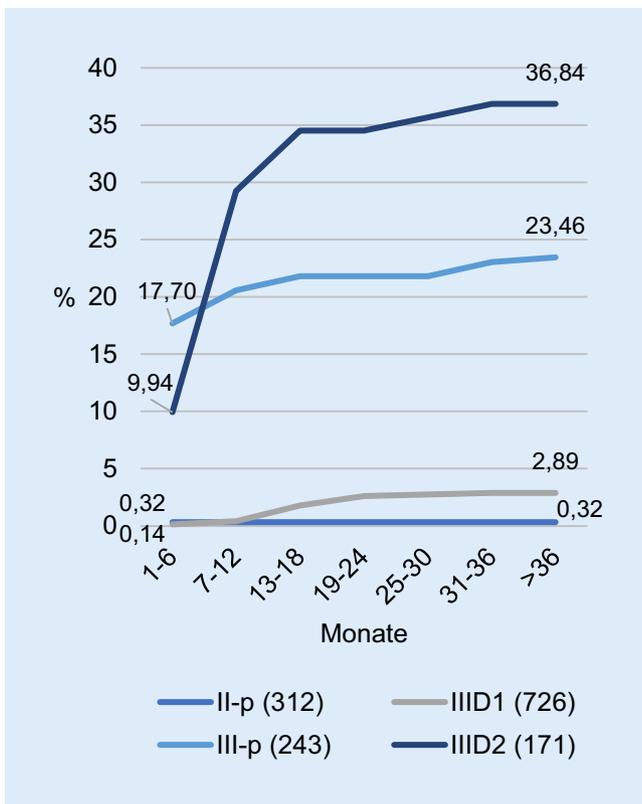


Abb. 2 ◀ Kumulatives Risiko für CIN2+ bei *ausschließlich* derselben Befundgruppe im Verlauf

den Münchner Nomenklatur III [1]. Zur Beurteilung der Effektivität dieser Nomenklatur stehen bisher Daten aus der entsprechend der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie [3] verbindlichen Jahresstatistik zur Verfügung. Neben der quantitativen Verteilung

der Befundgruppen ist daraus die zytologisch-histologische Korrelation ersichtlich. Zur Beurteilung des Risikos eines zytologischen Befunds kann die Jahresstatistik allerdings nur für die unmittelbar therapiepflichtigen Gruppen IV und V herangezogen werden. Von den Frauen

mit zunächst kontrollbedürftigen zytologischen Befunden des Plattenepithels (II-p, IIID1, III-p, IIID2) erfährt nur ein Bruchteil im jeweiligen Berichtsjahr eine histologische Abklärung, über deren Art (Biopsie oder Exzision bzw. Diagnostik oder Therapie) und damit Aussagekraft keine Informationen vorliegen [7]. Es entsteht so in zweierlei Hinsicht ein verzerrtes Bild für das Risiko der Frauen mit diesen Befundgruppen. Erstens zeigt die Jahresstatistik [6] im Gegensatz zu patientenbezogenen Verlaufsbeobachtungen eine unrealistisch niedrige Abklärungsrate. Zweitens erscheint der Anteil von CIN2+ bei abgeklärten Befunden der Gruppen II-p, IIID1 und III-p durch den alleinigen Bezug der histologischen Diagnosen auf die im Berichtsjahr vergebene Befundgruppe unrealistisch hoch, wie sich beim Vergleich unserer Längsschnittergebnisse mit Daten der Jahresstatistik [6] zeigt.

Prognoserelevante, für das Management von Patientinnen mit den Befundgruppen II-p, IIID1, III-p und IIID2 anwendbare Aussagen zum Risiko für hochgradige Plattenepitheldysplasien sind nur ableitbar, wenn Verlaufsbeobachtungen analysiert und Einflussfaktoren einbezogen werden. Die möglichen Risikobewertungen bilden die statistische Wahrscheinlichkeit von Regression bzw. Progression aktueller zytomorphologischer

Befund	Ø Alter (Jahre)	Altersgruppe (Jahre)	Frauen (n)	Risiko (%)		Signifikanz (p)	
				CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
II-p	32,0	<35	424	7,55	5,42	0,6892	0,4201
		≥35	181	6,63	3,87		
IIID1	31,5	<35	774	16,80	9,04	0,7083	0,6242
		≥35	310	17,74	10,00		
III-p	40,5	<35	250	56,40	46,40	<0,0001	<0,0001
		≥35	277	37,18	29,60		
IIID2	32,6	<35	415	63,37	46,99	0,4939	0,3865
		≥35	192	60,42	43,23		

Befund	Vorbefunde (n)	Risiko (%)	Folgebefunde (n)	Risiko (%)	Vor- und Folgebefunde (n)	Risiko (%)
II-p	Ohne (386)	5,18	Ohne (460)	0,65	Ohne (312)	0,32
	Mit (219)	10,96	Mit (145)	28,28	Mit (71)	30,99
IIID1	Ohne (820)	12,68	Ohne (533)	1,13	Ohne (471)	0,21
	Mit (264)	30,68	Mit (551)	32,49	Mit (202)	21,29
III-p	Ohne (355)	42,25	Ohne (254)	19,69	Ohne (166)	6,63
	Mit (172)	54,65	Mit (273)	71,06	Mit (84)	65,48
IIID2	Ohne (310)	57,42	Ohne (181)	30,94	Ohne (87)	8,05
	Mit (297)	67,68	Mit (426)	75,82	Mit (203)	74,88

Befund	II-p	IIID1	III-p	IIID2
n	312	726	243	171
Risiko CIN2+	Alle	0,32	2,89	23,46
	1	0	0,21	7,19
	2	3,57	3,59	58,33
	>2	0	15,38	62,50
Risiko CIN3+	Alle	0,32	1,10	17,28
	1	0	0,21	7,19
	2	3,57	2,40	38,33
	>2	0	3,30	43,75

Befunde ab. Obwohl eine individuelle Vorhersage nicht möglich ist, eignen sich die ermittelten Risikowerte als Basis für das Patientenmanagement.

Bei Darstellung des kumulativen Risikos für die einzelnen zytologischen Befundgruppen (Abb. 1) bestätigt das unterschiedliche Niveau der Kurven, dass die Münchner Nomenklatur III eine risikobasierte Klassifikation ist. Der deutliche Niveauunterschied des Risikos für Gruppe IIID1, IIID2 und IVa-p dokumentiert die Notwendigkeit, drei Dysplasiegrade zu unterscheiden. Außerdem

wird die unterschiedliche Dynamik über die Beobachtungszeit erkennbar: Der geringe Anstieg des Risikos rechtfertigt das abwartende Procedere bei Gruppe II-p und IIID1. Für die höhere Progressionsneigung der Gruppe IIID2 spricht der steilere Anstieg des Risikos für CIN3+, während der flache Verlauf bei Gruppe IVa-p das per se bestehende hohe Risiko für CIN3+ demonstriert.

Lebensalter

Für die Befundgruppen II-p, IIID1 und IIID2 findet sich im Vergleich der Altersgruppen <35 und ≥35 sowie <30 und ≥30 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des kumulativen Risikos für CIN2+ und CIN3+. Für die Gruppe III-p ist hingegen eine Altersabhängigkeit mit hoch signifikant höherem positiven prädiktiven Wert für Frauen <35 und <30 Jahren im Vergleich zu den älteren Frauen erkennbar (Tab. 4). Die Erklärung dafür dürften größere Interpretationsprobleme bei unreiferen Zellbildern sein.

Ausgehend von diesen Ergebnissen ließe sich nicht begründen, Frauen >30 oder >35 Jahre mit II-p- und IIID-Befunden aktiver abzuklären als jüngere Frauen. Andererseits lassen unsere Daten auch bei jüngeren Frauen mit Gruppe III-p eine stringente Abklärung fordern.

Vor- und Folgebefunde

Unsere Analyse bestätigt die Erfahrung, dass bei derselben Patientin oft unterschiedliche Befundgruppen vergeben werden. Ein Wechsel zwischen den Gruppen II-p und IIID1, zwischen III-p und IIID2 sowie zwischen den Subgruppen IIID1 und IIID2 ist am häufigsten zu beobachten. Diese Verläufe haben biologische Ursachen – wie Regression und Progression der Dysplasien sowie gleichzeitig vorliegende verschiedene Dysplasiegrade – und/oder kommen entnahmebedingt vor. Nach einem positiven Vorbefund stellt sich bei einem nachfolgend unauffälligen (Gruppe II-a) oder rückläufigen Befund stets die Frage, ob eine Befundregression oder aber ein Verfehlen der Läsion oder ihres Punctum maximum bei Entnahme ursächlich ist.

Als Ausdruck des gruppenspezifischen biologischen Risikos weisen Befunde ausschließlich derselben Befundgruppe bei Darstellung des kumulativen Risikos im zeitlichen Verlauf eine unterschiedliche Höhe und Steigung der resultierenden Kurven auf (Abb. 2). Da aber positive zytologische Vor- und/oder Folgebefunde (≥IIID1) das kumulative Risiko für CIN2+ in den Gruppen II-p,

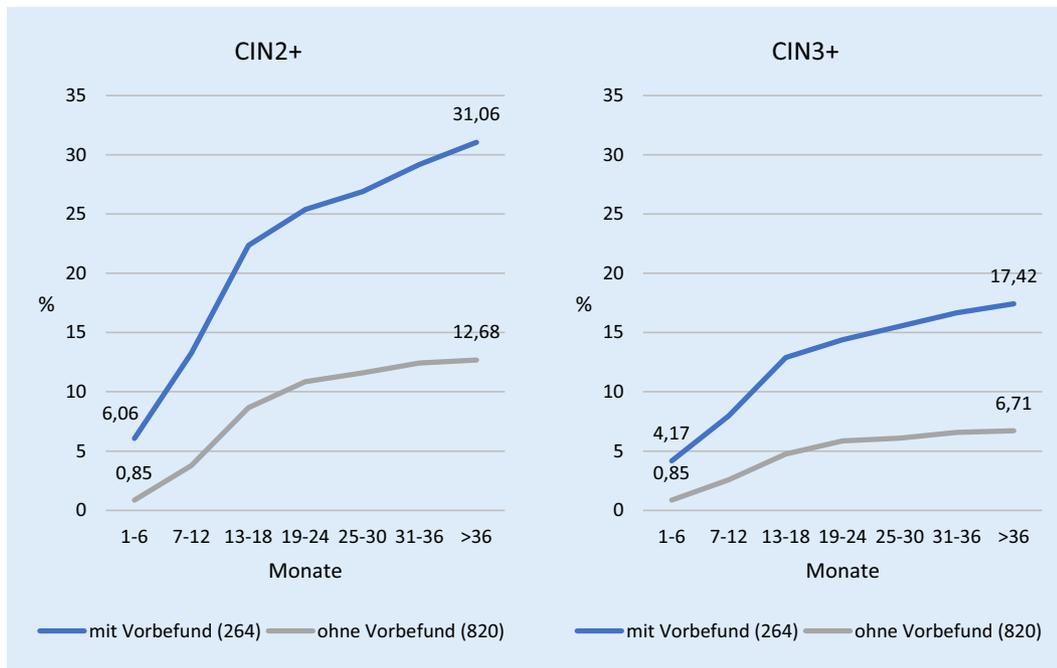


Abb. 3 ◀ Kumulatives Risiko für Gruppe IIID1 mit und ohne zytologischen Vorbefund (\geq IIID1)

IIID1, III-p und IID2 auf unterschiedlichem Niveau jeweils signifikant steigern (▣ Tab. 5), müssen sie in die individuelle Risikoanalyse eingeschlossen werden. In der Früherkennungspraxis trifft dies für Vorbefunde zu: Für das Procedere anlässlich eines auffälligen Befundes werden die zytologische Anamnese und der zeitliche Ablauf berücksichtigt (▣ Abb. 3).

Positive Befunde nachfolgender Untersuchungen können erst bei einer retrospektiven Risikobewertung einbezogen werden. Unsere Daten zeigen, dass bei Verläufen mit einem positiven Endpunkt CIN2+ nahezu alle Patientinnen nach Niedrig-Risiko-Eingangsbefunden II-p und IIID1 anlässlich nachfolgender Kontrolluntersuchungen bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 24,4 bzw. 22,1 Monaten mit höhergradig pathologischen Befundgruppen auffielen. Die Frage, ob eine CIN2+ bereits zum Zeitpunkt des ersten auffälligen Befundes einer Gruppe II-p bzw. IIID1 vorlag oder sich erst im Verlauf entwickelte, ist nicht zu beantworten. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die geübte Praxis eines beobachtenden Zuwartens bei diesen Befunden gerechtfertigt ist. Therapiepflichtige Läsionen werden rechtzeitig gefunden: im Verlauf bei Gruppe II-p kein Karzinom und nur eine zytologisch nicht diagnostizierte CIN3 unter 605 Frauen;

bei Gruppe IIID1 unter 1084 Frauen eine Patientin mit nachfolgender Gruppe IV-a und mikroinvasivem Zervixkarzinom.

Die Fälle sowohl ohne Vorbefunde als auch ohne Folgebefunde lassen die Bewertung des Risikos eines *einmaligen* Befunds der entsprechenden Befundgruppe zu: Dieses Risiko für CIN2+ ist bei den Gruppen II-p bzw. IIID1 auch nach längerer Beobachtungszeit (23,6 bzw. 20,5 Monate) sehr gering (0 bzw. 0,21 %).

Befundpersistenz

Bei Patientinnen mit mehrfachen Befunden *ausschließlich* derselben Gruppe steigt das Risiko (▣ Tab. 6). Bei den Patientinnen mit einmaligem II-p-Befund trat keine CIN2+ auf, bei 2-mal vergebenen Gruppe II-p bestand ein 3,6%iges Risiko. Bei Gruppe IIID1 findet sich eine signifikante Risikosteigerung für CIN2+ sowohl bei Vergleich eines einmaligen mit 2-maligem IIID1-Befund als auch eines 2-maligem mit mehr als 2-maligem Befund. Gründe für ein aggressives Procedere, z. B. mit kurzfristiger Abklärungskolposkopie, sind aus unseren Daten deshalb auch bei 2-maligem II-p oder IIID1-Befund nicht abzuleiten. Erst eine mehr als zweifache Befundwiederholung bei Gruppe IIID1 erfordert ein angepasstes Management [2, 5]. Aller-

dings ist dabei – wie bei allen anderen Befundkonstellationen – der Zeitfaktor einzubeziehen. Unseren Beobachtungen liegt bei Gruppe IIID1 in der Regel ein Kontrollintervall von sechs Monaten zugrunde (bei IIID2 meist 3 Monate). Bei IIID1-Persistenz hat eine junge Patientin nach 12 bis 18 Monaten 3–4 dieser Befunde erhalten und wird daraufhin zur Abklärung überwiesen. Erscheint sie erst 12 Monate nach der ersten Gruppe IIID1 zur Kontrolluntersuchung und erhält erneut einen IIID1-Befund, ist bereits zu diesem Zeitpunkt (zweiter IIID1-Befund, aber vermutlich Befundpersistenz über 12 Monate bei suboptimaler Compliance) wegen des vergleichbaren Risikos die Kolposkopie zwecks Ausschluss einer hochgradigen Läsion zu erwägen. Bei Patientinnen mit Mehrfachbefunden ausschließlich der Gruppen III-p und IIID2 ergibt sich eine signifikante Risikosteigerung für CIN2+ vom ersten zum zweiten Befund, darauf folgende gleichartige Befunde haben für das Risiko nur noch einen nicht mehr signifikanten Steigerungseffekt. Daraus lässt sich eine Indikation zur Abklärung beim zweiten Befund einer Gruppe III-p oder IIID2 ableiten.

Jahresstatistik vs. Verlaufsbeobachtung

Nach der bundesweiten Jahresstatistik ergibt sich für die *Gruppe II-p* bei einer Abklärungsrate von lediglich 0,70 % für CIN2+ ein Risiko von 24,7 % [6]. Im Gegensatz dazu liegt das aus unseren Daten mittels Beobachtung über durchschnittlich 24,4 Monate bei einer Abklärungsrate von 9,1 % errechnete kumulative Risiko für CIN2+ bzw. CIN3 bei 7,3 % bzw. 5,0 %. Verlaufsbeobachtungen sind uns aus Deutschland für plattenepitheliale Befunde nicht bekannt. Eine Studie aus den USA gibt für ASC-US ein 5-Jahres-Risiko von 6,9 % für CIN2+ und 2,6 % für CIN3+ an [4]. Der Vergleich dieser Daten sollte, ebenso wie für Gruppe IIID1/LSIL berücksichtigen, dass diese Befundkategorien nicht vollständig kongruent sind.

Bei *Gruppe IIID1* beträgt das Risiko für CIN2+ bzw. CIN3+ laut gesamtdeutscher Jahresstatistik [6] bei einer mit 4,9 % angegebenen Abklärungsrate 42,2 % bzw. 18,0 % und ist damit etwa doppelt so groß wie in unserer patientenbezogenen Verlaufsbeobachtung (17,1 % bzw. 9,3 % bei einer Abklärungsrate von 20,6 % nach durchschnittlich 22,1 Monaten). Das von US-Autoren bei Auswertung nach 5 Jahren ermittelte Risiko für LSIL betrug 16 % für CIN2+ und 5,2 % für CIN3+ [4].

Während den positiven Befundgruppen IIID1 und IIID2 jeweils ein Schweregrad der CIN in der Histologie entspricht, ist das Spektrum für Befunde der *Gruppe III-p* wesentlich breiter gefächert: Hier werden zweifelhafte zytologische Befunde mit differentialdiagnostischer Erwägung einer CIN2, einer CIN3 oder eines Plattenepithelkarzinoms eingeordnet, wobei der Zytologe im Wortgutachten die in Betracht kommende Entität konkretisieren soll. Diese Definition spiegelt sich in der Verteilung der histologischen Diagnosen bei den abgeklärten Fällen wider. Wie bei den Befundgruppen II-p und IIID1 fällt beim Vergleich der Daten aus der Jahresstatistik [6] mit denen der Verlaufsbeobachtung zunächst ein extremer Unterschied der Abklärungsraten bzw. der Raten der histologischen Abklärungsbefunde auf: 18,1 % vs. 51,8 %. Dieser Unterschied erklärt sich durch

die höhere Abklärungsrate der III-p-Befunde bei einer Beobachtungsfrist über das Berichtsjahr hinaus. Ein Vergleich zwischen Jahresstatistik und Verlaufsbeobachtung hinsichtlich des Risikos für CIN2+ (69,7 % vs. 46,3 %) und CIN3+ (55,5 % vs. 37,6 %) zeigt, dass das biologische Risiko für die Läsionen überschätzt wird, wenn man sich allein auf die Jahresstatistik stützt, und dass diese keinerlei Aussage über das Risiko eines einmaligen III-p-Befunds erlaubt. Dieses ist nach unserer Untersuchung mit 7,2 % sehr gering.

Die Unterschiede für das Risiko bei *Gruppe IIID2* sind bei einer wiederum extrem unterschiedlichen Histologierate (Jahresstatistik 16,6 %, Verlaufsbeobachtung 66,1 %) geringer: für CIN2+ 78,7 % vs. 62,4 %, für CIN3+ 40,7 % vs. 45,8 %. Dies erklärt sich am ehesten durch die kürzere Beobachtungszeit dieser Befunde, die häufiger innerhalb eines Jahres zur Abklärung gelangen (durchschnittliche Verlaufszeit 14,3 Monate).

Fazit für die Praxis

- **Unsere Ergebnisse einer Verlaufsbeobachtung bestätigen, dass die Münchner Nomenklatur III zytologische Befunde risikoabhängig klassifiziert.**
- **Der signifikante Unterschied des Risikos für Gruppe IIID1, IIID2 und IVa-p dokumentiert die Notwendigkeit, drei Dysplasiegrade zu unterscheiden.**
- **Nahezu alle Patientinnen mit CIN2+ nach Niedrig-Risiko-Eingangsbefunden II-p und IIID1 fielen bei nachfolgenden Kontrolluntersuchungen mit höhergradig pathologischen Befunden auf, sodass die geübte Praxis eines beobachtenden Zuwartens bei diesen Befunden gerechtfertigt ist.**
- **Da positive zytologische Vorbefunde das Risiko für CIN2+ auf unterschiedlichem Niveau jeweils signifikant steigern, müssen sie in die individuelle Risikoanalyse eingeschlossen werden.**
- **Nach unseren Daten ließe sich nicht begründen, ältere Frauen (>30 bzw. >35 Jahre) mit II-p- und IIID-Befunden aktiver abzuklären als**

jüngere Frauen. Bei Gruppe III-p hingegen ist auch für jüngere Frauen eine stringente Abklärung zu fordern.

Korrespondenzadresse



Dr. K. Marquardt
Praxis für Pathologie
Güstrower Str. 34,
19055 Schwerin, Deutschland
katrin.marquardt.schwerin@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Marquardt und P. Ziemke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al (2013) Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 11:2–7
2. Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al (2015) Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 56:10–13
3. Kassenärztlichen Bundesvereinigung (2014) Mitteilungen. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri. Aktualisierte Fassung. *Dtsch Aertztebl* 33–34:1434–1435
4. Katki HA, Schiffman M, Castle PE et al (2013) Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 17(501):36–42
5. Kühn W, Gieseck F (2015) Die aktuellen Empfehlungen der AG CPC zur Kolposkopie. *Gyn* 20:25–47
6. Marquardt K, Kossowski I, Pfandzelter R (2017) Bundesweite Jahresstatistik Zervix-Zytologie – welche Informationen liefert die Münchner Nomenklatur III? *Frauenarzt* 58:706–712
7. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A et al (2011) The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 128:1354–1362