

Zytologische Entnahmeinstrumente – eine Vergleichsstudie

H. Sander, S. Sander, C. Walczak

(Veröffentlicht in: Klinische Zytologie – 19. Fortbildungstagung 2007, Schenck U, Schenck UB (Hrsg); 51-57; W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/München; ISBN 978-3-88603-928-5)

Einleitung

Die unbefriedigende Sensitivität des zytologischen Einzelabstriches (40-80%) ist bekanntlich in hohem Maße abstrichbedingt: in etwa 70% der falsch-negativen zytologischen Befunde lassen sich auch retrospektiv keinerlei Zielzellen der histologisch verifizierten (prä)kanzerösen Läsion im zytologischen Abstrich nachweisen. Eine nachhaltige Verbesserung der zytologischen Sensitivität ist daher weniger von Innovationen der Zytologie selbst (z.B. Dünnschicht-Zytologie) zu erwarten. Vielmehr müssen wir unser Augenmerk auf die Wahl geeigneter Entnahmeinstrumente und auf die Technik der Zellentnahme und des Ausstriches durch den einzelnen Arzt richten. Diesbezüglich besteht Nachhol- und Schulungsbedarf durch uns Zytologen.

Im Oktober 2005 beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (GemBA) eine Ergänzung der „Krebsfrüherkennungs-Richtlinien Frauen“, in dem fürderhin für den zytologischen Abstrich „in der Regel Spatel und Bürste“ zu benutzen sind.

Da es sich um „Richtlinien“ und nicht um „Empfehlungen“ handelt, war der bis dahin in der Bundesrepublik Deutschland vorrangig benutzte Watteträger (Mitteilung der KBV) auch aus forensischer Sicht nicht mehr anwendbar, wengleich zahlreiche Zytologen aus unterschiedlichen Gründen den Watteträger weiterhin favorisierten (u.a. Prof. Link, „9 Goldene Regeln“).

Auch die Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte (AZÄD) versuchte, durch Eingaben und Expertisen diese Richtlinien auf andere geeignete Entnahmeinstrumente auszuweiten. Die Entscheidung des GemBA beruhte auf einer Meta-Analyse Cochrane-Database (Martin-Hirsch et. al. 2006) und war daher aus wissenschaftlicher Sicht nicht zu beanstanden.

Allerdings wurde vielfach kritisiert, dass der „Spatel“ nicht näher definiert war. Streng genommen konnte der Szalay-Spatel nicht gemeint sein, da er als Simultaninstrument für Ekto- und Endozervix die zusätzliche Anwendung einer Bürste nicht erforderte. Gegenüber einem simplen Mundspatel mit kon-

vexen Enden erschien am ehesten der bereits 1949 von Ayre entwickelte Spatel geeignet, da er sich den anatomischen Gegebenheiten der Ektozervix weitgehend anpasst.

Neben den Zytologen erhoben insbesondere die Gynäkologen als Anwender zum Teil erhebliche Proteste, wobei sich die Kritik vorrangig an der mangelnden Praktikabilität sowie der Akzeptanz seitens der Patientinnen (iatrogene Blutungen, Schmerzen bei der Entnahme) entzündete (siehe Umfrage im Rahmen der PapCone-Studie).

Aufgrund der vielseitigen Kritik signalisierte der GemBA seine Bereitschaft, die Richtlinien zu erweitern, falls durch entsprechende Studien andere Entnahmeinstrumente validiert und gegenüber Spatel/Bürste als gleichwertig anerkannt würden.

Für die Dünnschicht-Zytologie haben sich CervexBrush, Endo-CervexBrush und CervexBrush-Kombi offensichtlich als validierte Entnahmeinstrumente durchgesetzt (vgl. Referat Dr. Neumann). Entsprechend fundierte Studien bezüglich des konventionellen Abstrichs liegen für diese Instrumente derzeit nicht vor. Es dürfte zweifelhaft sein, ob CervexBrush mit seinen versetzten Plastikborsten wirklich eine qualitativ ausreichende und damit repräsentative Übertragung des gewonnenen Zellmaterials auf den Objektträger gewährleistet.

Prinzipiell findet ein Simultaninstrument für die gleichzeitige Zellentnahme von der Endo- und Ektozervix bei den Anwendern eine höhere Akzeptanz als Instrumente mit fraktionierter Entnahme. Die getrennte Zellentnahme aus dem Zervikalkanal und von der Portiooberfläche (Spatel/Bürste) führt nach unserer Erfahrung im übrigen bei zahlreichen Gynäkologen zur Verwendung von 2 Objektträgern mit einer entsprechend höheren Arbeitsbelastung seitens des zytologischen Labors ohne nachweislich bessere Detektion (Sensitivität) präkanzeröser Läsionen.

Nach welchen Kriterien ist ein Entnahmeinstrument generell zu beurteilen?

Gynäkologe:

- Handhabung/Praktikabilität
- Zeitaufwand
- Kosten
- Entsorgung

Patientin:

- Schmerzen, Blutungen

Zytologie:

- Beurteilbarkeit
- Zellmenge
- Zellüberlagerung
- Quetschartefakte
- Degeneration
- Fixation
- Blutbeimengung
- „Endozervikalzellen“ (zervikale Drüsenzellen)
(als Surrogatmarker für die Erfassung der U- Zone)
- Spezifität
(Anteil der wiederholungsbedürftigen/ unklaren/ zweifelhaften Befunde;
Pap“IIW“, Pap III)
- Sensitivität
(Anteil / Detektion präkanzeröser Läsionen des Plattenepithels und (!)
des zervikalen/ endometrialen Drüsenepithels)

An der UniversitätsFrauenklinik Göttingen wurde ein Simultaninstrument (PapCone) für den zytologischen Abstrich entwickelt und zum Patent angemeldet (Huschmand), das prima vista einen Großteil des oben genannten Anforderungsprofils zu erfüllen schien. Es handelt sich hierbei um ein Rundstielinstrument mit einem komprimierbaren Schaumstoffkegel, der zu 2/3 in den CK eingeführt wird, während das proximale Drittel die Ektozervix erfasst. Die speziell aufgeraute Oberfläche entnimmt aus dem CK die exfoliierten Drüsen- und Plattenepithelien, ohne das einschichtige Drüsenepithel aus seiner desmosomalen Haftung resp. von der Basalmembran herauszureißen.

Vor dem Hintergrund der ergänzten Krebsvorsorge-Richtlinien bestand insbesondere seitens der niedergelassenen Frauenärzte/ Frauenärztinnen der Wunsch, dieses Entnahmeinstrument in einer Studie zu validieren und hinsichtlich der genannten Kriterien mit Spatel/ Bürste zu vergleichen. Nach entsprechender Genehmigung durch die Ethik-Kommission nahmen 40 Gynäkologen (einschließlich der Poli-Klinik der Universitäts-Frauenklinik Göttingen) an der Studie teil. Die Abstrichentnahme erfolgte in der Zeit von Mai bis August 2006 monatlich alternierend mit Spatel/ Bürste und PapCone; insgesamt 31 000 Abstriche wurden in die Studie eingebracht.

Ergebnisse

Einsenderangaben (%):	S/B	PC
ektozervikale Blutung	7,5	1,3
endozervikale Blutung	5,5	1,2

Bewertung: verminderte Patientinnen- und Ärzte-Compliance durch iatrogene Blutung bei S/B.

	S/B	PC
Zell-Überlagerungen	4,1	2,5
Zell-Degeneration	1,3	0,7
Blut-Überlagerungen	3,5	0,8
geringe Zellquantität	49,1	41,6
hohe Zellquantität	4,7	8,1

Bewertung: höhere Rate an Zellüberlagerungen/ Degeneration und Blutarealen bei S/B = eingeschränkte Beurteilbarkeit; deutlich höhere Zellmengen bei PC = repräsentativeres Abstrichmaterial.

Endozervikalzellen (%):	S/B	PC
	71	65

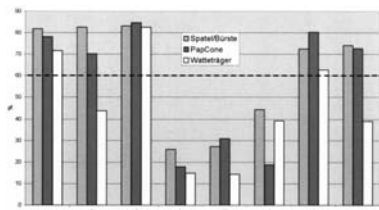
Bewertung: leicht verminderter CK-Zellanteil bei PC, jedoch „protektiver“ Wert des CK-Zellnachweises nicht belegt.

Pap-Gruppen-Verteilung (%):	S/B	PC
wiederholungsbedürftig (II W) zweifelhaft (III)	2,1	2,6
positiv (Pap IIID-V)	1,0	1,1

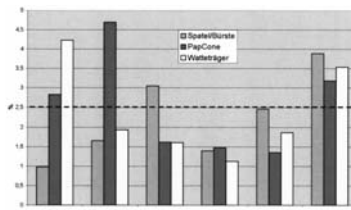
Bewertung: kein wesentlicher Unterschied bei Kontrollabstrichen, keine unterschiedliche Detektion von (Prä)Kancerosen.

Individuelle Streubreite (der Entnahme- und Ausstrichqualität in Abhängigkeit vom Abstrichinstrument):

Endozervikalzellen (%)

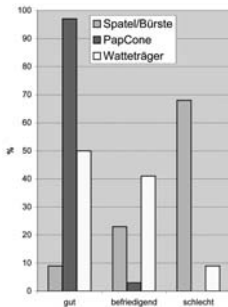


Pap II W (%)

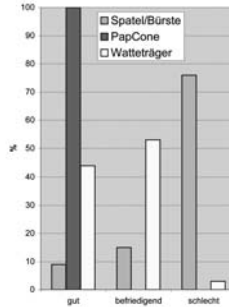


Teilnehmerbefragung:

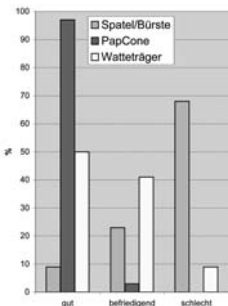
Praktikabilität bei Entnahme



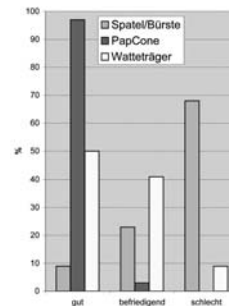
Praktikabilität beim Ausstrich



Zeitaufwand für Abstrich



Patientinnen-Akzeptanz



Schulnote

S/B	PC	WT
4,7	1,5	2,5

Grundsätzliche Ablehnung:

S/B	PC	WT
76%	0%	3%

Diskussion

Der weitaus überwiegende Anteil der Studienteilnehmer gab der Kombination von Spatel und Bürste hinsichtlich Handhabung/Praktikabilität eine vorrangig schlechte Benotung gegenüber einer eindeutigen Bevorzugung von PapCone. Dieses eindeutige Votum könnte nur dann unberücksichtigt bleiben, wenn PapCone gegenüber Spatel/Bürste hinsichtlich der aufgezeigten Qualitätskriterien unterlegen wäre.

Tatsächlich ist der Anteil der Abstriche mit „Endozervikalzellen“ erwartungsgemäß bei PapCone um ca. 6% erniedrigt. Zervikale Drüsenzellen gelten als brauchbare Surrogatmarker für die Erfassung der U-Zone, dem Prädilektionsort der zervikalen Onkogenese. Andererseits ist der „protektive“ Wert des Endozervikalzell-Nachweises für den Einzelabstrich in der Literatur nicht ausreichend belegt, resp. widersprüchlich. Ein Abstrich ohne CK-Zellen ist nicht per se eingeschränkt repräsentativ, ein Abstrich mit CK-Zellen beweist nicht eo ipso eine vollständige Erfassung der T-Zone.

Der Nachweis von Zervikalzellen ist somit vorrangig eine statistische Größe zur Beurteilung der Gesamt-Abstrichqualität eines Arztes.

Die Rate von IIW- und III-Befunden wird sicherlich beeinflusst durch die Wahl der Entnahmeinstrumente.

Geringe Zellmengen, Auftragsartefakte, Zellüberlagerungen usw. bestimmen erheblich den Anteil kontrollbedürftiger oder zweifelhafter zytologischer Befunde. Diesbezüglich konnte zwischen PapCone und Spatel/Bürste kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden.

Als ideal wäre ein Entnahmeinstrument einzustufen, das jede präkanzeröse Läsion der Zervix uteri sicher erfasst und mikroskopisch zur Darstellung bringt. Bereits aus anatomischen Gründen wird ein derartiges Instrument nicht zu erfinden sein.

Eine eindeutige Überlegenheit ergäbe sich allerdings bereits bei einer erhöhten Detektionsrate positiver zytologischer Befunde (Pap IIID-V). PapCone erwies sich gegenüber der Verwendung von Spatel und Bürste diesbezüglich als zumindest ebenbürtig.

Schlussfolgerung

Aufgrund der großen Streubreite der Entnahme- und Ausstrichqualität der verschiedenen Einsender lässt sich eindrucksvoll dokumentieren, dass ein gutes Entnahmeinstrument in der flüchtigen Handhabung eines Arztes wirkungslos ist. Vice versa kann ein eingeschränkt taugliches Instrument bei korrekter Anwendung überaus effektiv sein. Die Diskreditierung des Watteträgers ist nicht zuletzt auf dieses Problem zurückzuführen. Spatel/Bürste und PapCone erwiesen sich qualitativ als ebenbürtig mit einer eindeutigen Bevorzugung von PapCone seitens der Anwender. Neben der Wahl geeigneter Entnahmeinstrumente steht aber m.E. die Sensibilisierung der Gynäkologen für eine sorgfältige Entnahme- und Ausstrichqualität unter Berücksichtigung der individuellen anatomischen Gegebenheiten im Vordergrund, wenn man die abstrichbedingte Sensitivität der Zytologie nachhaltig verbessern will.

Wir Zytologen stehen in der Verantwortung, unsere Einsender in dieser Beziehung zu unterrichten und zu schulen. Die Qualitätssicherung der Zytologie beginnt in der gynäkologischen Praxis.

Die Vergleichsstudie wurde ohne direkte oder indirekte finanzielle Firmenunterstützung durchgeführt.

Produkthaftung

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2007 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München
Printed in Germany

ISBN 978-3-88603-928-5
