

Das Prozedere bei auffälligen Befunden

Kommentar zur Münchner Nomenklatur III

Für die Koordinationskonferenz Zytologie: H. Griesser¹, K. Marquardt¹, B. Jordan², V. Küppers³, F. Giesecking³, W. Kühn³

Als gemeinsame Vertretung der an der Zervixkarzinom-Früherkennung beteiligten wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie) und angeschlossenen Berufsverbände (Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland, Berufsverband der Frauenärzte, Bundesverband der Pathologen, Berufsverband zytodiagnostisch tätiger Akademiker in Deutschland) hat die Koordinationskonferenz Zytologie (KoKoZyt) die Münchner Nomenklatur III verabschiedet und im November 2013 publiziert (1). Seit 1. Juli 2014 ist diese aktualisierte Klassifikation für die zytologischen Befunde an der Cervix uteri gültig.

Die im Krebsfrüherkennungssystem tätigen Frauenärzte wünschen bei auffälligen zytologischen Befunden Empfehlungen des Zytologen zum Prozedere. Da der zytologische Befund stets im Zusammenhang mit weiteren Daten (Alter der Frau, Screening-Anamnese, Kolposkopie etc.) zu betrachten ist und außerdem das Management der Befunde infolge neuer diagnostischer oder therapeutischer Optionen einem Wandel unterliegt, kann ein verpflichtender Algorithmus nicht Bestandteil einer Nomenklatur sein.

Nach langjährigem Einsatz der zytologisch basierten jährlichen Früher-

kennungsuntersuchung sind bewährte Prinzipien zur Abklärung pathologischer Befunde etabliert. Gynäkologen und Zytologen arbeiten bei der Erkennung von Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms erfolgreich zusammen. Infolge neu etablierter Befundgruppen ergeben sich allerdings Fragen, die Anlass für den vorliegenden Kommentar sind.

Im Einzelfall ist zu entscheiden, ob der jeweiligen Frau mehr damit gedient ist, einer Empfehlung zu folgen, oder aber aus guten Gründen davon abzuweichen. Dieses grundsätzliche Abwägen erklärt die Formulierung „gegebenenfalls“ für die hier dargelegten Empfehlungen.

Das deutsche Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom ist 1971 eingeführt worden, ohne dass eine Evidenz für seinen Erfolg vorlag. Ebenso wie in den anderen Industrieländern wurde die Chance ergriffen, tausenden Frauen Siechtum und Tod infolge von Gebärmutterhalskrebs zu

Gültigkeit der Münchner Nomenklatur III

- **Anwendung** der Münchner Nomenklatur III ab 1. Juli 2014
- **Jahresstatistik 2014** letztmalig nach Münchner Nomenklatur II (im Hinblick auf die Abwärtskompatibilität von München III auf München II ohne Schwierigkeit möglich)
- **Jahresstatistik ab 2015** vollständig gemäß der Gruppeneinteilung in der Münchner Nomenklatur III

ersparen. Heute soll jede Maßnahme evidenzbasiert begründet werden, es gibt allerdings auch Plausibilitäten, die keiner Evidenz bedürfen.

Eine Übernahme von zumindest teilweise evidenzbasierten Empfehlungen aus anderen Ländern ist nicht sinnvoll, weil die Rahmenbedingungen in Deutschland andere sind. Insbesondere betrifft dies Screening-Intervalle und Altersgrenzen, Abstrich-Entnahme durch Assistenzpersonal versus fachärztliche Untersuchung, Verfügbarkeit einer qualifizierten/honorierten Kolposkopie oder auch Vorhandensein versus Fehlen eines zentralen Befundregisters.

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf der Expertise von im Screening-System erfahrenen Frauenärzten und diagnostisch tätigen Morphologen, das heißt auf Erkenntnissen und Erfahrungen sowohl in der direkten Betreuung von Patientinnen mit auffälligen Befunden als auch in der zytologischen und histologischen Befundung.

¹ Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)

² Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZAD)

³ Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC)

Addendum zur Münchner Nomenklatur III

Empfehlungen der Koordinationskonferenz Zytologie bei auffälligen zytologischen Befunden

Die Empfehlung des Zytologen ist das Ergebnis der Zusammenschau von zytologischem Befund und zusätzlichen patientenbezogenen Informationen. Der den Abstrich einsenden-

de Gynäkologe stellt die aus der zytologischen Einrichtungsgegebenen Empfehlungen in einen Kontext mit den anamnestischen Daten, klinischen Befunden und Wünschen der

betroffenen Frau. Patientinnen mit anamnestischen oder klinischen Auffälligkeiten sind trotz eines unauffälligen zytologischen Befundes einer weiteren Diagnostik zuzuführen.

Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix

Gruppe	Definition
0	Unzureichendes Material bei zytologisch unverdächtigen Vorbefunden und klinisch unauffälligem Befund zytologische Kontrolle innerhalb von 6 Monaten
I	Unauffälliger Befund Zytologie im Screening-Intervall
II-a	Unauffälliger Befund ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
II-p und II-g	erstmalig: zytologische Kontrolle in 12 Monaten in der Wiederholungsuntersuchung: zytologische Untersuchung in 6 Monaten, bei > 35-jährigen Frauen ggf. zusätzlich HPV-Test; wenn positiv: Procedere wie bei Gruppe IIID1
II-e	klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
III-p und III-g	Kolposkopie*, bei Erwägung von CIN2/3 oder AIS kurzfristige zytologische Kontrolle akzeptabel
III-e	weiterführende klinische Diagnostik
III-x	weiterführende klinische Diagnostik
IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung
IIID1	zytologische Kontrolle in 6 Monaten, bei Persistenz \geq 12 Monate: Kolposkopie*; spätestens nach 2 Jahren histologische Abklärung durch gezielte Biopsie
IIID2	zytologische Kontrolle in 3 Monaten, bei Persistenz \geq 6 Monate: Kolposkopie*; spätestens nach 1 Jahr histologische Abklärung durch gezielte Biopsie
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms Kolposkopie* und Therapie
V	Malignome weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie

* Kolposkopie: kolposkopische Untersuchung mit Verwendung von Essigsäure und Nutzung der gültigen Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011) (6)

Erläuterungen zum Vorgehen bei den Befundgruppen

Gruppe 0

Bei zytologisch unverdächtigen Vorbefunden und klinisch unauffälligem Befund ist eine zytologische Kontrolle innerhalb von 6 Monaten zu empfehlen.

Gruppe I

Ein unauffälliger zytologischer Befund tritt bei etwa 97 % aller untersuchten

Frauen auf. Auch bei Fehlen von Zellen der Transformationszone wird der Abstrich erst im üblichen Screening-Intervall wiederholt (2–5).

Gruppe II-a

Der häufigste Anlass für die Vergabe der Gruppe II-a ist eine Gruppe IIID oder eine Gruppe III im Vorbefund. Mit der

Gruppe II-a signalisiert der Zytologe ein erhöhtes Risiko für die Frau trotz eines aktuell unauffälligen Zellbildes. Darin kommt die Erfahrung zum Ausdruck, dass ein unverdächtiger Befund nach auffälligem zytologischem Vorbefund nur in einem Teil der Fälle die Regression einer zuvor bestehenden Läsion bedeutet. Nicht selten ist ein Defizit bei

der Materialentnahme möglich: Die Läsion konnte mit dem aktuellen Abstrich nicht erfasst werden. Um das damit verbundene Gefahrenpotenzial durch eine Kontrolluntersuchung zu minimieren, ist die Vergabe der Gruppe II-a sinnvoll (zweimal in Folge, dann Gruppe I).

Die Einordnung in diese Gruppe ist auch gerechtfertigt, wenn z. B. bei einer Patientin mittels Biopsie eine CIN2 diagnostiziert worden ist, ein abwartendes Prozedere vereinbart wurde und dann bei der zytologischen Kontrolle keine Dysplasiezellen nachweisbar sind (zweimal in Folge Gruppe II-a, dann Gruppe I). Ein weiterer Grund für eine Gruppe II-a ist beispielsweise die negative Zytologie nach einem histologischen Befund am Konisationspräparat mit Heranreichen einer CIN3 an einen Resektionsrand (zweimal in Folge, dann Gruppe I).

Nach der gültigen Kolposkopie-Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011) (6) korrelieren „major changes“ (auch als Grad 2-Veränderungen bezeichnet) mit einer höhergradigen Läsion (CIN2, CIN3). Werden derartige kolposkopische Befunde dem Zytologen mitgeteilt, ist bei unauffälliger Zytologie die Vergabe der Gruppe II-a angezeigt. Demgegenüber werden sog. „minor changes“ (Grad 1-Veränderungen) sowohl bei einer CIN1 als auch bei reaktiven Veränderungen wie einer Metaplasie beobachtet – ein unauffälliges zytologisches Bild in solchen Fällen sollte einer Gruppe I, nicht einer Gruppe II-a zugeordnet werden.

Kein Grund für die Vergabe einer Gruppe II-a bei unverdächtigem Abstrichbefund sind:

- eine Konisation mit R0,
- eine Nachsorge wegen Zervix- oder Vaginalkarzinom oder VAIN,
- ein positiver high risk-HPV-Test allein,
- ein Malignom in benachbarter Lokalisation (z. B. Endometrium-, Harnblasen-, Rektumkarzinom etc.).

Gruppe II-p und Gruppe II-g

Tritt die Gruppe II-p oder II-g erstmalig auf, genügt eine Abstrich-Kontrolle in 12 Monaten. Wird eine Gruppe II-p oder Gruppe II-g bei der Kontrolluntersuchung erneut vergeben, ist bei bis 35-jährigen Frauen eine zytologische

Kontrolle in 6 Monaten angezeigt, bei über 35-jährigen Frauen ist ein zusätzlicher HPV-Test zu erwägen. Wenn dabei high risk-Typen nachgewiesen werden, gleicht das Prozedere dem bei Gruppe IIID1.

Gruppe II-e

Ein Nachweis zytologisch unauffälliger Endometriumzellen im Zervix-Abstrich über 40-jähriger Frauen in der zweiten Zyklushälfte oder bei postmenopausalen Frauen bedarf einer Bewertung durch den Gynäkologen. Bei Vorliegen anamnestischer bzw. klinischer Auffälligkeiten wird er entscheiden, ob diagnostische Maßnahmen erforderlich sind.

Gruppe III-p und Gruppe III-g

Die Differentialdiagnose betrifft hier neben benignen Veränderungen eine CIN2, eine CIN3, ein Adenocarcinoma in situ oder ein Zervixkarzinom. Je nachdem, welche dieser Entitäten in Betracht kommt, unterscheiden sich die Empfehlungen des Zytologen. Wird das Vorliegen eines Karzinoms erwogen, ist eine Kolposkopie indiziert. Bei Erwägung einer CIN2, einer CIN3 oder eines Adenocarcinoma in situ ist zunächst eine zytologische Kontrolle akzeptabel (ggf. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung, eventuell in Kombination mit additiven Verfahren, z. B. HPV-Test oder molekulare/immunchemische Transformationsmarker). Spätestens bei erneut zweifelhaftem zytologischem Befund sollte eine Kolposkopie erfolgen (6, 7).

Gruppe III-e

Da bei diesem Befund differentialdiagnostisch auch ein Endometriumkarzinom in Betracht kommt, ist eine weiterführende klinische Diagnostik (Sonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio; sofern die extrazervikale Abklärung keinen Befund erbracht hat: Kolposkopie) anzustreben (8).

Gruppe III-x

Bei diesem zytologischen Befund ist keine Aussage zum Ursprung der malignitätsverdächtigen Zellen möglich, so dass eine weiterführende klinische Diagnostik geboten ist (Kolposkopie, Sonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio).

Gruppe IIID1

Bei dem Zellbild einer CIN1 ist eine zytologische Kontrolle in 6-monatigem Abstand zu empfehlen (auch bei schwangeren Frauen). Persistiert der Befund länger als 12 Monate, sollte eine Kolposkopie erfolgen. Nach 2-jähriger Persistenz sollte eine histologische Abklärung mittels gezielter Biopsie angestrebt werden.

Gruppe IIID2

Der Abstand zytologischer Kontrollen sollte beim Zellbild einer CIN2 3 Monate betragen. Bei länger als 6 Monate persistierendem Befund ist eine Kolposkopie zu empfehlen, spätestens nach 1 Jahr eine histologische Abklärung mit gezielter Biopsie (7).

In der Gravidität ist eine möglichst frühzeitige Erstvorstellung zur Kolposkopie anzustreben. Eine zytologisch-kolposkopische Kontrolle sollte einmal pro Trimenon erfolgen. Bei diskrepantem Befund zwischen Zytologie und Kolposkopie ist eine histologische Abklärung durch Biopsie anzuraten.

Gruppe IV

Das Zellbild einer CIN3 bzw. eines Adenocarcinoma in situ erfordert eine Kolposkopie und Therapie (7, 8). In der Gravidität sollte die Erstvorstellung möglichst frühzeitig stattfinden. Weitere zytologisch-kolposkopische Kontrollen sind aller 8–12 Wochen zu empfehlen (7). Bei Verdacht auf ein Karzinom ist eine histologische Abklärung durch Biopsie oder bei nicht einsehbarer Transformationszone durch LEEP erforderlich.

Gruppe V

Zellbilder maligner Tumoren sind eine Indikation für weiterführende diagnostische und für therapeutische Maßnahmen.

Fazit

Die Münchner Nomenklatur III wird bei korrekter Anwendung vor allem der neu definierten Gruppe II wie beabsichtigt die Treffsicherheit der zytologischen Untersuchung erhöhen. Grund dafür ist die Einordnung reaktiver bzw. degenerativer Zellveränderungen in die Gruppe I (statt wie bisher in Gruppe II). Die bekannte hohe Spezifität der positiven zytologischen Befunde wird somit nicht beeinträchtigt.

Die durch die Befundgruppe erkennbare Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Läsion kombiniert mit der Angabe des betroffenen Epithels erlaubt eine verbesserte Kommunikation zytologischer Befunde unter Zytologen, mit Gynäkologen, Pathologen und den betroffenen Frauen.

Bei korrekter Befundklassifikation durch den Zytologen und einem Befundmanagement entsprechend den hier vorgeschlagenen Empfehlungen können Läsionen risikoadaptiert abgeklärt sowie unnötige Verlaufsuntersuchungen und Therapiemaßnahmen vermieden werden.

Das Abklärungsprozedere und die Therapieentscheidungen werden von dem behandelnden Frauenarzt eigenverantwortlich dirigiert. Dieser Aufgabe ist er weder durch Empfehlungen des Zytologen noch durch evidenzbasierte Leitlinien enthoben.

Literatur

1. Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al.: Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2013; 11: 2-7.
2. Birdsong GG: Pap smear adequacy: is our understanding satisfactory... or limited? Diagn Cytopathol 2001; 24: 79-81.
3. Bos AB, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Hanselaar AGJM, van Oortmarssen GJ, Habbema JDF: Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. Am J Clin Pathol 2001; 115: 851-5.
4. Mitchell HS: Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. Cancer Cytopathol 2001; 93: 237-40.
5. Solomon D, Davey D, Kurman R et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-9.
6. Kühn W: Aktualisierte Internationale Nomenklatur zur Kolposkopie (Rio 2011) und deren Bedeutung für die klinische Praxis. Verh Dtsch Ges Zyt 2013; 28: 58-62.
7. www.ag-cpc.de, letzter Zugriff 06.12.2014
8. www.asscp.org/consensus2012, letzter Zugriff 06.12.2014

An der Überarbeitung der Empfehlungen zur Münchner Nomenklatur III haben in der Koordinationskonferenz Zytologie außer den Autoren – welche die Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ), die Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD) und die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC) vertreten – Mitglieder der folgenden Fachgesellschaften und Berufsverbände mitgewirkt:

Prof. Dr. U. Schenck, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
Prof. Dr. M. Menton, Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC)
Dr. H. H. Neumann, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie (DGP)
Prof. Dr. W. Schlake, Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Prof. Dr. K. J. Neis, Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)
Dr. M. Steiner, Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Dipl. Med. U. Freitag, Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Dipl. Biol. Birgit Pöschel, Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschland (BEZAD)



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Henrik Griesser
 Fachabteilung für Pathologie und Zytodiagnostik
 Laboratoriumsmedizin Köln,
 Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen
 Classen-Kappelmann-Str. 24
 50931 Köln
 h.griesser@wisplinghoff.de