

Münchener Nomenklatur III

für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014

Beteiligte Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Zytologie e. V. (DGZ)	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	
Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e. V. (AG CPC)	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V., Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie (DGP)	 DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE e.V.
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e. V. (AZÄD)	
Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)	 Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)	 BUNDESVERBAND DEUTSCHER PATHOLOGEN e.V.
Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschland e. V. (BEZAD)	

Koordinations-Konferenz Zytologie (KoKoZyt)

Die Koordinations-Konferenz Zytologie (KoKoZyt) ist seit 2005 der informelle Zusammenschluss aller Organisationen zytologisch tätiger Ärztinnen und Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland. Ihr Ziel ist es, die Stimmen der zytologisch verantwortlichen Ärztinnen und Ärzte in Deutschland für Themen von zentraler Bedeutung zu bündeln. So war die Koordinations-Konferenz Zytologie maßgeblich an der Erarbeitung der „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 (2) SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie)“ beteiligt. Sie hat sich auch erfolgreich der Aufgabe gestellt, die Überarbeitung der Münchner Nomenklatur vorzunehmen. Die geschlossen vertretene, gemeinsame Expertise macht die KoKoZyt zur kompetenten Ansprechpartnerin für zytologische Themen im Gesundheitswesen.



Prof. Dr. med. Henrik Griesser



Dr. med. Heinrich H. Neumann



Dr. med. Katrin Marquardt



Dr. med. Bodo Jordan



Prof. Dr. med. Ulrich Schenck



Dr. med. Manfred Steiner



Prof. Dr. med. Klaus Neis



Prof. Dr. Reinhard Bollmann



Prof. Dr. med. Wolfgang Kühn



Dipl.-Biol. Birgit Pöschel

Münchener Nomenklatur III

für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014

Autorinnen und Autoren

Deutsche Gesellschaft für Zytologie e. V.
Prof. Dr. med. Henrik Griesser
Dr. med. Katrin Marquardt
Prof. Dr. med. Ulrich Schenck

Deutsche Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Prof. Dr. med. Klaus Neis

Arbeitsgemeinschaft
für Zervixpathologie und Kolposkopie e. V.
Prof. Dr. med. Wolfgang Kühn

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.,
Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie
Dr. med. Heinrich H. Neumann

Arbeitsgemeinschaft
zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e. V.
Dr. med. Bodo Jordan

Berufsverband der Frauenärzte e. V.
Dr. med. Manfred Steiner

Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.
Prof. Dr. Reinhard Bollmann

Berufsverband
zytologisch tätiger Akademiker Deutschland e. V.
Dipl.-Biol. Birgit Pöschel

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Henrik Griesser
Fachabteilung für Pathologie und Zytodiagnostik
Laboratoriumsmedizin Köln
Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen

Classen-Kappellmann-Straße 24
50931 Köln
Tel.: 0221 940505-840
Fax: 0221 940505-842
E-Mail: h.griesser@wisplinghoff.de

Kernaussagen

- Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften haben in Abstimmung mit den Berufsverbänden die Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix erarbeitet.
- Die bewährte Gruppeneinteilung der Münchner Nomenklatur II bleibt erhalten, durch Suffixe wird jedoch eine getrennte Erfassung leichter und mäßiger Dysplasien ermöglicht und die Unterscheidung zwischen Neoplasien des Platten- und des Drüsenepithels offensichtlich.
- Die Neudefinition und korrekte Anwendung der Gruppe II leistet einen Beitrag zur Steigerung der Sensitivität zytomorphologischer Befunde ohne Minderung der Spezifität.
- Mit der Münchner Nomenklatur III werden die zytologischen Befundkriterien für den Einsatz der Differentialkolposkopie und die Korrelation mit histologischen Untersuchungsergebnissen verbessert.
- Die Münchner Nomenklatur III ist in international gebräuchliche zytologische Befundkategorien, insbesondere auch in das aktuelle Bethesda System, direkt übersetzbar.

Zusammenfassung

Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix

Hintergrund: Eine Aktualisierung der in Deutschland für die gynäkologische Zytodiagnostik gebräuchlichen Münchner Nomenklatur II war wegen neuer Erkenntnisse zur Tumorbiologie des Zervixkarzinoms, des gestiegenen Anspruchs an die Sensitivität sowie für eine verbesserte statistische Auswertung und internationale Übersetzbarkeit erforderlich.

Methoden: An der Zytodiagnostik beteiligte medizinische Fachgesellschaften haben im Konsens mit den Berufsverbänden die notwendigen Anpassungen unter Berücksichtigung der Umsetzbarkeit in Deutschland vorgenommen.

Ergebnisse: In der überarbeiteten, als Münchner Nomenklatur III bezeichneten Fassung werden unter Beibehaltung der Gruppen I bis V Subgruppen eingeführt, die den histogenetischen Bezug und die morphologischen Varianten abbilden. Eine Untergliederung der Gruppe IIID in IIID1 und IIID2 berücksichtigt die prognostisch unterschiedliche Wertigkeit entsprechend CIN 1 und CIN 2. Die Neufassung der Gruppe II verbessert die Sensitivität zur Erkennung platten- und drüsenepithelialer Neoplasien ohne Minderung der Spezifität. In den Gruppen II bis V zeigen Suffixe in den Subgruppen die betroffenen Epitheltypen an und erhöhen die Befundtransparenz für behandelnde Ärzte und für Patientinnen.

Schlussfolgerungen: Die Münchner Nomenklatur III verbessert die Kommunikation zytologischer Befunde unter Zytologen, mit den Frauenärzten und mit den betroffenen Frauen. Durch Vermeidung unnötiger Verlaufsuntersuchungen und Therapiemaßnahmen wird die Versorgungsqualität für Patientinnen erhöht und dadurch eine Senkung der Folgekosten von Vorsorgeuntersuchungen möglich.

Schlüsselwörter:

Krebsvorsorge – Münchner Nomenklatur III – Zervix-Zytologie – CIN – Dysplasie

Abstract

Munich Nomenclature III – reporting system for cervical cytology in Germany

Background: The Munich Nomenclature II, reporting system for cervical cytology in Germany, became due for revision because of new insights into tumor biology of cervical cancer, the demand for higher sensitivity, improvement of statistical evaluation and refined translatability into international classification schemes.

Methods: The scientific medical societies involved in cervical cytology and associated professional associations agreed on the necessary adjustments of the nomenclature considering their practicability in Germany.

Results: The updated system, referred to as Munich Nomenclature III, introduces more subgroups to Groups I to V, reflecting epithelial differentiation and morphologic variants. The subdivision of Group IIID in IIID1 and IIID2 accounts for the prognostic differences corresponding to CIN 1 and CIN 2. The revision of Group II improves sensitivity for the detection of squamous and glandular neoplasia without a compromise of specificity. Suffixes in Group II to V indicate the epithelial differentiation, thus enhancing transparency of cytology reports for attending physicians and patients.

Conclusions: The Munich Nomenclature III improves communication of cytology reports among cytologists, gynecologists and their patients. Avoiding unnecessary follow-up examinations and therapeutic measures contributes to an improved quality of care and reduction of subsequent costs of the preventive cervical cancer screening.

Key words:

Cancer screening – Munich Nomenclature III – cervical cytology – CIN – dysplasia

Einleitung

Seit 1990 ist die Münchner Nomenklatur II das in der Bundesrepublik Deutschland gebräuchliche Schema einer einheitlichen Befundwiedergabe für die gynäkologische Abstrichzytologie der Zervix (1). Verschiedene, mit römischen Zahlen versehene Befundkategorien spiegeln darin das Risiko wider, mit dem sich ein Zervixkarzinom entwickeln kann, oder weisen darauf hin, dass es bereits vorliegt. Die Anwendung dieses Befundschemas ist für die zytologischen Untersuchungen gesetzlich krankensicherter Frauen laut Qualitätssicherungsvereinbarung Pflicht (2).

In den letzten Jahrzehnten sind neue Erkenntnisse zur Tumorbio­logie des Zervixkarzinoms, ein größeres Bewusstsein für die Schwierigkeiten in der Abstrichdiagnostik von Neoplasien des Zervixdrüsenepithels und – bei stark gesunkener Karzinominzidenz – ein gesteigener Anspruch an die Sensitivität für die Erfassung potenzieller Karzinomvorstufen entstanden. Unter dem Einfluss ausländischer Studien nahm das Bedürfnis zu, auch unklare Veränderungen, die weder sicher als reaktiv eingestuft werden können noch der Definition einer Dysplasie entsprechen, innerhalb einer eigenen Kategorie als Risikogruppe mitzuteilen. Diese wird oft außerhalb des bestehenden Systems (zum Beispiel als IIV oder IIIK) geführt, allerdings ohne dass hierfür eine klare Definition gegeben ist oder eine statistische Erfassung vorgesehen wäre. Zudem bestehen international unterschiedliche Klassifikationen, die eine Vergleichbarkeit der Befundkategorien verhindern und die Übertragbarkeit von Studienergebnissen erheblich einschränken. Nach Mehrheitsmeinung der Autoren der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening sollten nationale Befundschemata für die gynäkologische Zytologie ins Bethesda System übersetzbar sein (3, 4), verpflichtende Vorgaben gibt es nicht.

Angesichts dieser Entwicklungen und neuen Herausforderungen haben die an der zytologischen Diagnostik beteiligten medizinischen Fachgesellschaften im Einvernehmen mit den entsprechenden Berufsverbänden eine Überarbeitung der Münchner Nomenklatur vorgenommen. Diese wird hier als Münchner Nomenklatur III vorgestellt.

Ziele und Methoden

In einer Koordinations-Konferenz für Zytologie haben Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie deren Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie, Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie) in Abstimmung mit Vertretern der Berufsverbände (Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland, Berufsverband der Frauenärzte, Bundesverband Deutscher Pathologen, Berufsverband zytologisch tätiger Akade-

miker in Deutschland) in mehreren Sitzungen eine aktualisierte Fassung der Münchner Nomenklatur verabschiedet. Durch diese Aktualisierung soll die Patientenversorgung verbessert werden. Die Auswertbarkeit der Befunde sowohl laborintern als auch für die Jahresstatistiken im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarung in den Bundesländern und national soll einheitlicher und besser, die Übersetzbarkeit in die Terminologie anderer Länder, insbesondere in das Bethesda System, gewährleistet und damit die internationale Publizierbarkeit von in Deutschland erhobenen Daten ermöglicht werden. Dabei galt es zu berücksichtigen, dass die Münchner Nomenklatur III für zytologisch tätige Ärzte und qualifiziertes technisches Personal einfach zu handhaben, für die behandelnden Frauenärzte eindeutig in der Aussage und für die Labor-EDV problemlos umsetzbar ist.

Ausgangsbedingungen für die Nomenklatur-Überarbeitung

In Deutschland werden pro Jahr Zervixabstriche von mehr als 15 Millionen Frauen untersucht und die Befunde nach der Münchner Nomenklatur II an die einsendenden Ärzte und Frauen übermittelt. Die Effizienz der jährlich angebotenen Vorsorgezytologie wird durch die kontinuierliche Abnahme der Neuerkrankungsrate dokumentiert: von 1971 bis 2008 konnte die Inzidenz von 40 auf 9,5 pro 100.000 Frauen gesenkt werden (5, 6). Für 2012 wurden 4.600 Neuerkrankungen (9,0/100.000 Frauen) erwartet (6). Die Restinzidenz wird zu 60% von den Nichtteilnehmerinnen verursacht (7). Mit 2,2% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen gehört das Zervixkarzinom heute zu den seltenen Organkrebsen in Deutschland (6).

Maßnahmen zur gynäkologischen Krebsvorsorge können die Lebensqualität beeinflussen, indem sie eine Auseinandersetzung mit dem Thema Krankheit und dadurch möglicherweise Ängste auslösen. Dies kann zur Ablehnung von Vorsorgeuntersuchungen führen. Die meisten und die prognostisch ungünstigen Zervixkarzinome treten bei Frauen auf, die über mehrere Jahre nicht am Screening teilgenommen haben (7).

Zervixdysplasien sind für die Patientinnen belastend (8), besonders wegen der meistens notwendigen Beobachtungsdauer und mehrfacher Kontrolluntersuchungen. Frauen, die wegen eines unklaren Befundes einbestellt werden müssen, beurteilen ihr Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, als sehr hoch (9). Die psychischen Belastungen gleichen denen tatsächlich erkrankter Frauen. Deshalb soll ein Screening-Test verlässlich sein – nicht nur möglichst wenig falsch negative, sondern auch wenig falsch positive Ergebnisse erbringen.

Die Zytologie besitzt einen hohen positiven Prädiktionswert, so dass bei einer niedrigen Rate positiver Befunde eine hohe Treffsicherheit für die Zielläsion zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) erreicht wird. Problematisch kann die Beurteilung geringgradiger Zellveränderungen sein. [Lesen Sie weiter auf Seite 7.](#) ■ ■ ■

Koordinations-Konferenz Zytologie (KoKoZyt)

Tabelle 1

Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda System
0	Unzureichendes Material → <i>Abstrichwiederholung</i>	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → <i>Abstrich im Vorsorgeintervall</i>	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → <i>ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)</i>	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → <i>ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → <i>ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → <i>Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund</i>	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → <i>Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung</i>	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → <i>Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → <i>Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung</i>	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → <i>Weiterführende Diagnostik (zum Beispiel fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)</i>	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → <i>Zytologische Kontrolle in sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr: ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie</i>	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → <i>Zytologische Kontrolle in drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → <i>Differentialkolposkopie und Therapie</i>	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome → <i>Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie</i>	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

Inhalte der Nomenklatur-Überarbeitung

In der Münchner Nomenklatur III (Tabelle 1) werden durch neue Unterkategorien in den Gruppen II und III unklare zytologische Befunde definiert und somit statistisch erfassbar. In der Gruppe IIID finden sich die leichte und die mäßige Dysplasie getrennt aufgeführt, um deren Unterschiede in der Tumorbilogie widerzuspiegeln.

Plattenepitheliale Läsionen

In der Münchner Nomenklatur II wurden leichte und mäßige Dysplasien zusammengefasst (1), im Gegensatz zu der Bethesda-Nomenklatur (4), die mäßiggradige und schwere Dysplasien/Carcinomata in situ als High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) kategorisiert. Weniger als die Hälfte der zytologisch diagnostizierten mäßiggradigen Dysplasien erweisen sich jedoch in der Nachbeobachtung als hochgradige Dysplasie. Daher erscheint eine getrennte Kategorisierung der zytologischen Dysplasieschweregrade in drei Stufen, analog zur histologischen Einteilung der CIN, sinnvoll (10–13). Damit wird die Sonderstellung der mäßigen Dysplasie hinsichtlich Verlauf und Nachbeobachtungsverfahren berücksichtigt, gleichzeitig die Übersetzbarkeit in andere Klassifikationen mit zweistufiger Dysplasiegradeinteilung gewährleistet. Die leichte Dysplasie wird demnach in IIID1 (LSIL) und die mäßiggradige Dysplasie in IIID2 subgruppiert. Die Beibehaltung der übergeordneten Gruppenbezeichnung (IIID) beugt ei-

Darstellung der Münchner Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda Systems 2001. Die den Befundgruppen beigefügten allgemein gehaltenen Empfehlungen (kursiv) sind ebenfalls im Konsens der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände vereinbart worden, eine ausführliche evidenzbasierte Leitlinie für Deutschland wird zurzeit erarbeitet.

NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy.

CIN 1/2/3: Zervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 1/2/3.

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance.

AGC endocervical NOS: Atypical glandular endocervical cells not otherwise specified.

ASC-H: Atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL.

AGC endocervical favor neoplastic: Atypical glandular endocervical cells favor neoplastic.

AGC endometrial: Atypical glandular endometrial cells.

AGC favor neoplastic: Atypical glandular cells favor neoplastic.

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion.

HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion.

AIS: Adenocarcinoma in situ.

ner Übertherapie derjenigen rückbildungsfähigen mäßiggradigen Dysplasien vor, die, wie die Mehrzahl leichter Dysplasien, HPV-assoziierten Epithelveränderungen ohne kanzerogenes Potenzial entsprechen. Unverändert bleiben die Gruppen IVa, IVb und V bestehen, jeweils mit dem Suffix „-p“ zur Unterscheidung von den glandulären Neoplasien („-g“).

Plattenepitheliale Veränderungen, die nicht sicher einem Karzinom oder einer dysplastischen Läsion zugeordnet werden können, wurden in der Münchner Nomenklatur II entweder der Gruppe II zugeordnet und somit statistisch nicht von reaktiven/entzündlichen Läsionen getrennt, oder in der Gruppe III untergebracht, die nur Veränderungen berücksichtigt, bei denen ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden kann. Die neue Subgruppe II-p erfasst den Nachweis reifer Plattenepithelien mit Veränderungen, die nicht alle Kriterien einer leichten Dysplasie erfüllen. Zeichen einer HPV-Infektion können vorhanden sein. Entzündliche, artefizielle oder hormonell bedingte Epithelveränderungen sind nicht Bestandteil dieser Subgruppe (14), sodass die Fallzahlen in der Gruppe II-p im Screening deutlich niedriger sein sollten als in der Gruppe IIID1. Das Risiko, eine CIN 3+-Läsion zu entwickeln, ist geringfügig erhöht und erreicht bei gleichzeitig nachgewiesener Hochrisiko-HPV-Infektion nach fünf Jahren 6–7% (15, 16). Ohne Berücksichtigung der Kategorie II-p, also bei Fehleinschätzung der Epithelveränderungen als reaktiv oder bei Überbewertung von entzündlichen Epithelanomalien als zur Gruppe II-p gehörig, wären Korrektheit und Sensitivität der Zytologie beeinträchtigt.

Die Subkategorie III-p der Münchner Nomenklatur III wird vergeben, wenn unreife Plattenepithelien mit Kernveränderungen nachweisbar sind, aufgrund derer eine CIN 2-, CIN 3-Läsion oder ein Plattenepithelkarzinom nicht ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit liegt bei Screening-Untersuchungen in der Literatur unter 0,3% (17, 18). In der Gruppe III-p finden sich insbesondere bei prämenopausalen Frauen in mehr als 30% CIN 3+ Läsionen (19), das Risiko entspricht somit dem bei zytologisch diagnostizierter mäßiger Dysplasie (20).

Drüsenepitheliale Läsionen

Die Inzidenz der endozervikalen Adenokarzinome ist im Gegensatz zu der von Plattenepithelneoplasien der Zervix in den letzten Jahrzehnten auch nach Einführung der Vorsorgezytologie nicht gesunken (21). Der Einsatz der Abstrichbürste hat die Erfassung glandulärer Läsionen verbessert, die Kategorisierung der potenziell neoplastischen drüsigen Epithelveränderungen trägt zu einer erhöhten Sensitivität für die Erkennung von drüsigen Zervixneoplasien bei. Daher ist die Etablierung entsprechender Untergruppen in den Gruppen II und III sinnvoll. Insgesamt sollten die abnormen drüsenepithelialen Veränderungen in weniger als 0,3% der Ausstrichbefunde vorkommen, es verbergen sich dahinter etwa 30% hochgradige Läsionen des Platten- und seltener des endozervikalen Drüsenepithels, in etwa 5% invasive Karzinome (22). In der Untergruppe II-g werden Drüsenepithelverände- ■■■

■ ■ ■ rungen aufgeführt, die über das übliche Spektrum entzündlicher/reaktiver Veränderungen hinausgehen, aber nicht mit Wahrscheinlichkeit als neoplastisch eingestuft werden können. Etwa ein Drittel dieser Fälle erweist sich im Verlauf als hochgradige Läsion, meist des Plattenepithels (23). In der Untergruppe III-g sind ausgeprägte Drüsenepithelveränderungen zusammengefasst, die nicht ganz die Qualität eines Adenocarcinoma in situ (AIS) erreichen. Etwa ein Viertel dieser Fälle sind hochgradige glanduläre Läsionen (AIS, invasives Adenokarzinom) und etwa die Hälfte hochgradige Plattenepithelläsionen (23). Das zytologisch charakteristische Bild eines AIS (Abbildung 1) wird in der Subgruppe IVa-g erfasst oder bei Verdacht auf ein bereits invasives Tumorwachstum in die Gruppe IVb-g subsummiert. Sollte der Verdacht auf ein extrauterines Adenokarzinom bestehen (zum Beispiel Ovarialkarzinom), wird der Befund in die Gruppe III-x eingeordnet und die mögliche Herkunft der auffälligen Zellen im Befundtext festgehalten.

Das zytologische Screening gilt der Prävention des Zervixkarzinoms, findet jedoch auch Endometriumkarzinome. Dabei ist die Gruppe III-e für die Fälle vorgesehen, die nicht bereits zytologische Kriterien eines Endometriumkarzinoms (und damit der Gruppe V-e) erfüllen. Auch regelrechte Endometriumzellen bei über 40-jährigen Frauen außerhalb der ersten Zyklushälfte können auf eine Läsion im Corpus uteri hinweisen (24) und werden in die Gruppe II-e eingeordnet. Erst wenn endometriale Drüsenzellen postmenopausal exfoliiert werden, ist die Rate an Endometriumneoplasien mit etwa 10% deutlich erhöht (25).

Präparatequalität

Eine Qualitätsbewertung des zytologischen Präparates hinsichtlich der Eignung, epitheliale Läsionen zu diagnostizieren, ist unbedingt erforderlich. Jedoch wird ihre Reproduzierbarkeit als schlecht angesehen (26, 27).

Eine unzureichende Präparatequalität ist auch in der Münchener Nomenklatur III mit Angabe der Gründe als Gruppe 0 zu klassifizieren. Die Einordnung in die Gruppen I bis V dokumentiert die Brauchbarkeit des Präparates. Einschränkungen der Beurteilbarkeit müssen benannt werden: zu wenig Zellmaterial, unzureichende Fixierung, ausgedehnte artefizielle oder schwere degenerative Zellveränderungen, starke Zellüberlagerung durch Epithelzellen, Leukozyten oder Erythrozyten.

Das Vorhandensein oder Fehlen von Drüsenzellen und/oder Metaplasiezellen ist bei allen Frauen mit einer Zervix anzugeben. Das Fehlen dieser Zellen der Transformationszone erlaubt jedoch nicht die Klassifizierung des Präparates als nicht ausreichend, für diese Schlussfolgerung fehlt die Evidenz (28–30). Daher ist eine Abstrichwiederholung allein wegen fehlender „endozervikaler“ Zellen nicht indiziert. Präparate mit Zellatypien können nicht als Gruppe 0 klassifiziert werden.

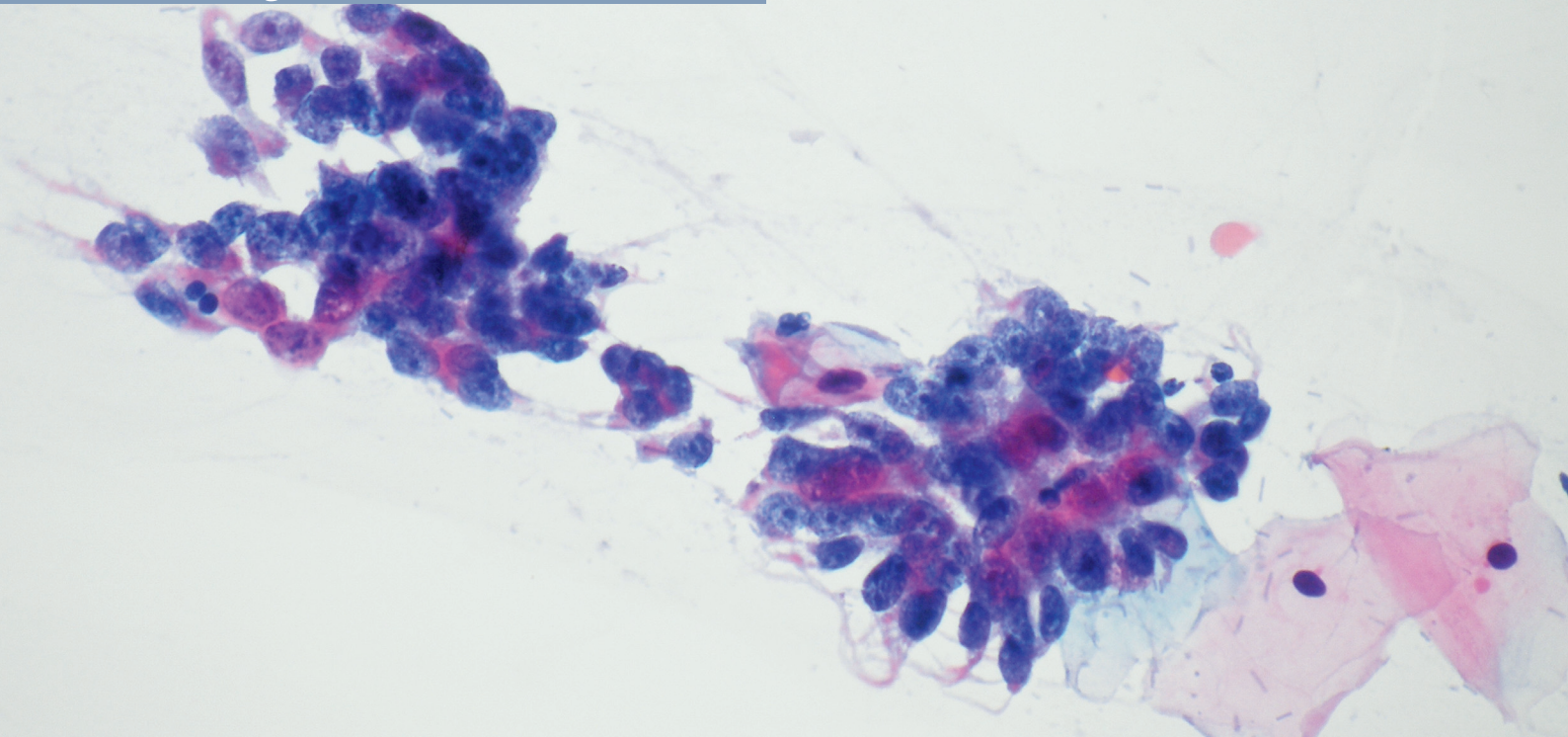
Auswirkungen der Nomenklatur-Überarbeitung

Eine – verglichen mit der Münchener Nomenklatur II – vereinfachte Kommunikation zwischen den Anwendern in der zytologischen Einrichtung und den Frauenärzten in Praxis und Klinik und eine genauere statistische Erfassbarkeit wird die Patientenversorgung verbessern. Die neue Klassifizierung mit Trennung der Gruppen I und II, durch Suffixe gekennzeichnete Untergruppen und mit Unterscheidung der Gruppen IIID1 und IIID2 präzisiert den zytologischen Befund und schafft eine Transparenz, die es dem Gynäkologen ermöglicht, der Patientin das mit den Zellveränderungen verbundene Risiko verständlich zu machen und ihre Ängste zu reduzieren. Das gestärkte Vertrauensverhältnis zwischen Patientin und Arzt vermeidet Verunsicherungen, die zu Arztwechsel, Mehrfachuntersuchungen und komplikationsbelasteten Übertherapien führen.

Während der Einsatz der Kolposkopie als Screening-Methode nicht sinnvoll ist (31), kann eine Differentialkolposkopie bei zytologischen Auffälligkeiten die Läsionen lokalisieren (ekto-/endozervikal versus vaginal), ihre Ausdehnung feststellen und zwischen „minor changes“ und „major changes“ unterscheiden (32). Insbesondere bei unklaren zytologischen Befunden und bei persistierenden Läsionen kann die Kolposkopie das Risiko verringern, ein invasives Karzinom zu übersehen. Die Exzision therapiebedürftiger Läsionen sollte wegen des Frühgeburtsrisikos (33) gewebsschonend unter kolposkopischer Sicht erfolgen (32). Diskrepante zytologische und histologische Diagnosen werden durch Probleme bei der Materialerfassung und bei der Interpretation der Befunde durch Gynäkologen, Zytologen und Pathologen verursacht (34–36) und können die Patientin durch nachfolgende Untertherapie oder Übertherapie gefährden. Die Münchener Nomenklatur III kann durch den Gebrauch der „neuen“, sehr restriktiv definierten Gruppe II und eine genauere Definition der Gruppe III falsch negative Befunde vermeiden. Falsch positive Befunde (vor allem an der Grenze zur leichten Dysplasie) sollten durch die Möglichkeit der Einordnung in die Gruppe II-p seltener werden. Auch die getrennte Zuordnung in Gruppe IIID1 und IIID2 kann eine Qualitätsverbesserung hinsichtlich der Korrelation Zytologie–Histologie bewirken. In Kenntnis der durch die Münchener Nomenklatur III standardisierten zytologischen Befunde, des Fehlerspektrums der Methoden und unter Berücksichtigung von Empfehlungen zum Prozedere ist eine gute Patientenbetreuung zu erreichen.

Durch die Verwendung von drei Graden intraepithelialer Veränderungen des Plattenepithels (IIID1, IIID2 und IVa) und durch Einführung von Subgruppen in der Münchener Nomenklatur III ist die Übersetzbarkeit in das Bethesda System sichergestellt, dabei wird die Darstellungskonstanz mit der bisher in Deutschland verwendeten Klassifikation erhalten. Erstmals werden Daten aus Deutschland mit internationalen Studienergebnissen vergleichbar sein.

Abbildung 1



Gynäkologisches Abstrichpräparat einer 36-jährigen Patientin mit dem zytologischen Bild eines Adenocarcinoma in situ: Gruppe IVa-g der Münchner Nomenklatur III (Papanicolaou, $\times 400$).

Schlussfolgerungen

Die Münchner Nomenklatur bleibt grundlegend erhalten und ist in ihrer überarbeiteten Fassung dennoch vollständig übersetzbar in das Bethesda System 2001. Durch die klare Zuordnung der leichten und mäßigen Dysplasien zu Gruppe IIID1 bzw. IIID2 ist die Kompatibilität sowohl mit dreigliedrigen (zum Beispiel der momentan gültigen WHO-Einteilung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie) als auch mit zweigliedrigen Dysplasieeinteilungen gegeben. Die Gruppe I entspricht einem unverdächtigen Befund und wird wieder zur häufigsten Befundgruppe. Die Gruppe II, Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert, ist nicht mit Sicherheit als unverdächtig zu bewerten und kann mit einer Kontrollempfehlung verbunden sein. Dies ist entweder begründet durch den zytologischen Befund oder durch anamnestische Angaben, wie zum Beispiel einen vorangegangenen auffälligen Abstrichbefund. Das Risiko für das Vorliegen einer unmittelbaren Krebsvorstufe ist in der Gruppe IIID und III erhöht, jedoch erst die Befunde der Gruppe IV indizieren unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms. Ein Sonderfall ist die Gruppe IVb, bei der ein invasives Karzinomwachstum aufgrund des zytologischen Bildes zu bedenken, aber nicht

sicher ist. Diese Subgruppe ist vor allem bei Schwangeren von Bedeutung. Ab Gruppe II werden die jeweils betroffenen Epitheltypen durch einen Zusatz zur Gruppenbezeichnung spezifiziert („-p“ für plattenepithelial, „-g“ für Zervixdrüsenepithel und „-e“ für endometrial, bei Gruppe V zusätzlich mit „-x“ für die übrigen epithelialen und nicht epithelialen Malignome). Die Rubriken A (Qualität des Abstrichs), B (Proliferationsgrad) und C (Mikroorganismen) werden beibehalten.

Die textliche Beschreibung und/oder Wertung aller zytologischen Befunde bleibt wie in der Münchner Nomenklatur II obligatorisch. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass der zytologische Abstrichbefund kein „Testergebnis“ ist, sondern eine ärztliche diagnostische Leistung vergleichbar mit dem Befund einer feingeweblichen Analyse.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass nach der Münchner Nomenklatur III bei erhaltener Gruppeneinteilung eine der morphologischen Variationsbreite entsprechende und statistisch erfassbare Untergliederung vorgenommen wird, wie sie bisher lediglich in der Klartextformulierung des Zytologiebefundes enthalten ist. Laborspezifische, nicht klar definierte Subgruppenbildungen werden damit überflüssig. Dies, ebenso wie die Kategorisierung von mehr als 95 % der Abstrichbefunde als Gruppe I, sollte zur Verminderung von Unsicherheiten bei den Vorsorgeteilnehmerinnen und zur Senkung der Kosten für nicht indizierte Folgeuntersuchungen beitragen. Die Sensitivität der Abstrichzytologie wird verbessert, ohne den bekannt hohen Vorhersagewert eines Befundes der Gruppen IV und V zu kompromittieren. ■

Literatur

1. Wagner D: Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol* 1990; 34: 900–1.
2. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). *Dt Ärztebl* 2007; 104: A2446–51.
3. Arbyn M, Attila A, Jordan J, et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd Edition. European Communities, 2008.
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114–9.
5. www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html
6. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausgabe, Berlin 2012.
7. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M, Schneider V: Persistent carcinoma in cervical cancer screening: Non-participation is the most significant cause. *Acta Cytol* 2011; 55: 433–7.
8. Mortensen GL, Adeler AL: Qualitative study of women's anxiety and information needs after a diagnosis of cervical dysplasia. *Gesundh Wiss* 2010; 18(5): 473–82.
9. French DP, Maissi E, Marteau TM: Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004; 91(11): 1887–92.
10. Syrjänen K, Shabalova I, Sarian L, et al.: Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN 1, CIN 2 and CIN 3 as disclosed by competing-risks regression models. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33: 5–14.
11. Howell LP, Zhou H, Wu W, Davis R: Significance of subclassifying high-grade squamous intraepithelial lesions into moderate dysplasia/CIN II versus severe dysplasia/CIN III/CIS in the Bethesda System terminology. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 362–6.
12. Ravinsky E, Baker P: Intermediate-grade squamous intraepithelial lesion may be a valid diagnostic/interpretive category. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 81–5.
13. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Fernandes Brenna SM: Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Considerations on management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010; 30: 2319–24.
14. Gupta S, Sodhani P: Reducing „atypical squamous cells“ overdiagnosis on cervicovaginal smears by diligent cytology screening. *Diagn Cytopathol* 2012; 40(9): 764–9.
15. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al.: Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(5 Suppl 1): 36–42.
16. Rodriguez EF, Reynolds JP, Jenkins SM, Winter SM, Henry MR, Nassar A: Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group: an institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(5): 428–35.
17. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W: Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a result not to be ignored. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(12): 1095–8.
18. Selvaggi SM: Clinical significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with histologic correlation – a 9-year experience. *Diagn Cytopathol* 2013 Jun 8. doi: 10.1002/dc.22982 [Epub ahead of print].

19. Katki HA, Schiffman M, Castle PE: Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(5 Suppl 1): 50–5.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252–8.
21. Bray F, Carstensen B, Møller H, et al.: Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191–9.
22. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI: Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 701–8.
23. Lee KR, Manna EA, St John T: Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 202–8.
24. Greenspan DL, Cardillo M, Davey DD, Heller DS, Moriarty TA: Endometrial cells in cervical cytology: Review of cytological features and clinical assessment. *J Lower Gen Tract Dis* 2006; 10: 111–22.
25. Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J: Reporting endometrial cells in women 40 years and older. Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 571–5.
26. Ciatto S, Cariaggi MP, Minuti AP, et al.: Interlaboratory reproducibility in reporting inadequate cervical smears – a multicentre multinational study. *Cytopathology* 1996; 7: 386–90.
27. Sheffield MV, Simsir A, Talley L, Roberson AJ, Elgert PA, Chhieng DC: Interobserver variability in assessing adequacy of the squamous component in conventional cervicovaginal smears. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 367–73.
28. Birdsong GG: Pap smear adequacy: is our understanding satisfactory ... or limited? *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 79–81.
29. Bos AB, van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Hanselaar AGJM, van Oortmarsen 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.
30. Mitchell HS: Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. *Cancer Cytopathol* 2001; 93: 237–40.
31. Nocon M, Mittendorf T, Roll S, Greiner W, Willich SN, von der Schulenburg JM: Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom? DIMDI. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 57, 1. Auflage 2007. ISSN: 1864-9645.
32. Kühn W: Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Pathologie* 2011; 32: 497–504.
33. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
34. Stoler MH, Schiffman M: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001; 285: 1500–5.
35. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al.: The reproducibility of CIN diagnosis among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathology* 2009; 132(1): 125–32.
36. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M: Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol* 2008; 111(6): 1279–84.

Die Autoren haben den Artikel im November 2013 in Heft 11.3 der Zeitschrift „FRAUENARZT“ publiziert. Diese Broschüre ist eine Beilage zur Mitgliederzeitschrift **patho**. 4.2013 (Erscheinungsdatum: 15.11.2013) des Bundesverbands Deutscher Pathologen e. V.

Verantwortlich:



Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte
in Deutschland e. V.

Maximilianstraße 38, 80539 München

Tel.: 089 45227-213

Fax: 089 45227-214

E-Mail: info@azaed.de

www.azaed.de



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e. V.

Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.

Invalidenstraße 90

10115 Berlin

Tel.: 030 3088197-0

Fax: 030 308819715

E-Mail: bv@pathologie.de

www.pathologie.de