

PAPANICOLAOU-SCREENING BEIM ZERVIXKARZINOM

Gut, aber noch optimierbar

Der Papanicolaou-Test ist aus der Diagnostik des Zervixkarzinoms nicht mehr wegzudenken, aber Sensitivität und positiver prädiktiver Wert sind noch verbesserbar. Neue Methoden zur standardisierten Herstellung der Abstriche könnten hier weitere Fortschritte bringen.

Vor über 60 Jahren hat Papanicolaou mit der Einführung eines Färbeverfahrens für Abstriche die Suche nach Neoplasien der Cervix uteri auf eine solide Basis gestellt. Die Wirksamkeit der Exfoliativzytologie wurde bereits früh durch ein kanadisches Screeningprogramm bestätigt, das im Verlauf von gut 20 Jahren (zwischen 1955 und 1977) die Inzidenz invasiver Zervixkarzinome von 28 auf etwa 8 Fälle, die Mortalität von 12 auf knapp 4 Fälle pro 100.000 untersuchter Frauen senken konnte. Auch in Deutschland ist seit Einführung der kostenlosen Vorsorgeuntersuchung Anfang der

1970er-Jahre die Häufigkeit invasiver Zervixkarzinome zurückgegangen; außerdem stellte man eine Verschiebung hin zu pathologisch geringgradigeren Veränderungen fest.

In Deutschland nehmen leider nur etwa 60% der 25- bis 40-jährigen und gar nur 17% der besonders gefährdeten über 60-jährigen Frauen an Vorsorgeuntersuchungen teil. Neben einer Anhebung der Teilnehmeraten am Vorsorgeprogramm könnten Verbesserungen der Untersuchungsmethodik die Morbidität und Mortalität günstig beeinflussen. Die Spezifität des Pap-Tests liegt bei über 99%. Dem steht allerdings eine Sensitivität von nur etwa 80% gegenüber. Der positive prädiktive Wert ist vor allem für das zytologische Stadium Pap IIID mit gut 70% sehr niedrig. Wenn man retrospektiv die Patientinnen verfolgt, die an einer CIN3 (Pap IVa, schwerer Dysplasie oder Carcinoma in situ) bzw. an einem manifesten Zervixkarzinom erkrankt sind, so zeigt sich in 44% bzw. 22% dieser Fälle, dass die Zytologie falsch negativ ausgefallen

war. In nur einem Viertel dieser Fälle waren Fehler im zytologischen Labor verantwortlich, in drei von vier Fällen war die zytologische Untersuchung korrekt durchgeführt worden, aber sie war an nicht repräsentativem Abstrichmaterial erfolgt bzw. die Abnahme des Abstrichs war fehlerhaft. Hier hat der konventionelle Pap-Test ohne Zweifel seine Schwachstelle: Der Abstrich auf dem Objektträger wird direkt vom Probenträger ausgeführt, der anschließend verworfen wird – obwohl er noch potenziell sehr informatives Material enthält. Wenn dieser erste Abstrich nicht aussagekräftig ist, muss daher umständlich ein neuer Termin für eine Wiederholung des Abstrichs mit der Patientin vereinbart werden – falls dies nicht einfach unterbleibt. Ähnliches gilt für den Fall, dass zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden sollen: Insbesondere die Testung auf HPV gewinnt immer größere Bedeutung gerade bei nicht eindeutigen Befunden.

Standardisierte Verfahren zur Herstellung von Abstrichen besserer Qualität sind daher in den letzten Jahren in aufwändigen Studien getestet und in die zytologische Praxis eingeführt worden. Zwei von ihnen stellen wir in dieser Ausgabe vor. ■

jpg

Flüssigkeitsbasierte Dünnschicht-Zytologie

CellSlide™ von Menarini

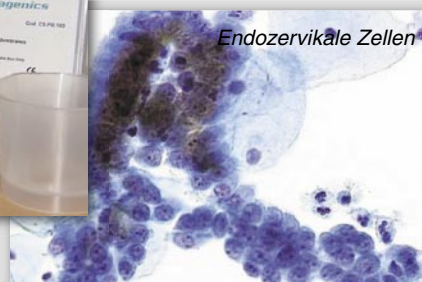
Bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung auf maligne und prä-maligne Veränderungen des Gebärmutterhalses fallen große Mengen zytologischer Präparate an. Die Anfertigung von Hand ist mit großer Variabilität verbunden und nur begrenzt standardisierbar. Beim CellSlide™-Prozessor ist die Herstellung der Präparate automatisiert; außerdem können aus der gleichen Probe zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Mit der neuen Technik der flüssigkeitsbasierten Dünnschicht-Zytologie (CellSlide™) gelingt eine standardisierte und kontrollierte Zellpräparation, die qualitativ hochwertige und mikroskopisch leicht interpretierbare Präparate liefert. Die Präzision der Technik liegt bei über 95%, die Anwendung ist denkbar einfach. Hier sind die Vorteile auf einen Blick:

- Die Qualität der Präparationen ist so hoch, dass sich subzelluläre Strukturen in der Regel gut differenzieren lassen.

- Die Kapazität des Geräts gestattet die Herstellung von mehr als 30 Dünnschichtpräparaten pro Stunde.
- Die Zellen werden optimal konserviert, so dass sie über längere Zeit auch noch für weitere Untersuchungen zur Verfügung stehen.
- Aus einer Probe können so neben der zytologischen Untersuchung auch beispielsweise HPV-Tests, Chlamydien-Nachweis, die Messung des DNA-Gehalts und molekularbiologische sowie immunzytochemische Untersuchungen durchgeführt werden.

CellSlide™ wird bereits in Italien, Spanien und Frankreich vertrieben und wurde im Sommer dieses Jahres auch in Deutschland eingeführt. ■



A. Menarini Diagnostics
 Deutschland
 Eine Zweigniederlassung der
 Berlin-Chemie AG
 Europadam 4, 41460 Neuss
 Tel. 02131/916 63-0
 Fax 02131/916 63-20
www.menarini.com

Monolayer statt Zellhaufen

Die Rate falsch-negativer Befunde ist beim konventionellen Papanicolaou-Abstrich relativ hoch. Sie gehen zumeist auf Probleme der Probengewinnung und Herstellung der Abstriche zurück. Mit einer weitgehend automatisierten Suspensionstechnik erhält man qualitativ hochwertige Präparate, die sich auch für weitergehende DNA-Analytik eignen.

Eine bekannte Schwäche des konventionellen Pap-Abstrichs zur Erkennung von Zervix-Veränderungen liegt in der hohen Rate falsch-negativer Befunde, die in verschiedenen Untersuchungen zwischen 10 und 50% liegt. Bis zu 90% davon gehen auf Fehler bei der Probengewinnung oder bei der Herstellung des Abstrichs zurück. So kommt nur ein kleiner Teil der Probe überhaupt auf den Objektträger, der Rest wird mit Tupfer oder Bürste weggeworfen. Bei bis zu 40% der konventionellen Abstriche erschweren außerdem Beimischungen von Blut oder Mukus, Entzündungszeichen, Mangel an zellulärem Material oder Eintrocknungseffekte die Interpretation.

Als Antwort auf diese Probleme wurde der ThinPrep® Pap-Test entwickelt und Ende 1996 von der FDA zugelassen. Das System ist als Tischgerät ThinPrep® 2000 (Bild) und als stärker automatisiertes Großgerät ThinPrep® 3000 verfügbar. Mit der ThinPrep Technik werden Zellen aus Zervix-Abstrichen, aber auch aus Urin und Punktaten als Suspension erhalten und stehen für mehrere Wochen stabil zur Verfügung. Dies ermöglicht problemlos Wiederholungspräparate und eine gezielte Stufendiagnostik je nach zytologischem Befund. Dies führt zu verbesserter Reproduzierbarkeit und damit zu besserem Qualitätsmanagement.

Ein weiterer Vorteil: Die Zellsuspension ist im Vergleich zum Abstrich ein wesentlich geeigneteres Ausgangsmaterial für molekulardiagnostische Untersuchungen (z.B. Chlamydien Nachweis), weil die Ausbeute an DNA in der Regel höher ist. Insbesondere die Testung auf humane Papillomviren (HPV) gewinnt immer größere Bedeutung, vor allem in Proben, die morphologisch keine eindeutige pathologische Zuordnung gestatten (u.a. die Kategorie „Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance“ = ASCUS nach den Bethesda-Kriterien). So schätzt das National Cancer Institute, dass in den USA jährlich dreieinhalb Millionen Pap-Abstriche in diese Grauzone fallen und dann möglicherweise weitere aufwändige

Untersuchungen wie Kolposkopien oder Biopsien sowie zusätzliche Arztbesuche nach sich ziehen.

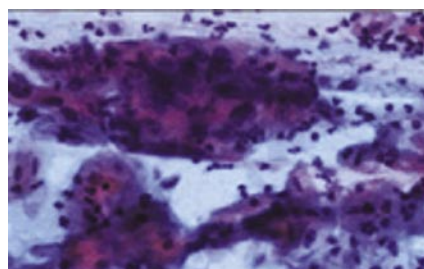
Die Probenentnahme aus der Zervix erfolgt wie gewohnt mit Tupfer, Spatel



Der ThinPrep®-2000-Prozessor

oder Bürste. Anstatt die Zellen direkt auf einen Objektträger auszustreichen wird das Material vom Probenträger in ein spezielles Transportmedium gewaschen. Im Labor wird vom ThinPrep® 2000-Prozessor zunächst in einem behutsamen Dispersionsschritt Blut, Mukus und Debris aufgelöst und die Probe dann sorgfältig durchmischelt. Mittels Unterdruck passiert die Flüssigkeit einen speziellen Filter, auf dem sich eine dünne, gleichmäßige Schicht des zellulären Materials absetzt. Der Prozessor überwacht ständig die Flussrate durch den Filter und verhindert, dass sich das Zellmaterial zu spärlich oder zu dicht absetzt. Anschließend wird es auf einen Glasobjektträger übertragen und fixiert.

Beim konventionellen Pap-Abstrich kann das Bild der Zellen durch Blut, Mukus oder Entzündung beeinträchtigt sein (links), bei der ThinPrep-Präparation bleiben die Zellen erhalten und das Übereinanderliegen von Zellen und anderen Probenbestandteilen wird minimiert (rechts).



Färbung und Auswertung durch den Pathologen erfolgen wie beim konventionellen Pap-Abstrich. Im Unterschied zu diesem zeichnet sich ein ThinPrep-Präparat aber durch ein merklich klareres Bild und eine konstantere Qualität der Präparation aus (Abb. unten rechts).

Der ThinPrep®-Test ist dem konventionellen Pap-Test beim Nachweis intraepithelialer Läsionen überlegen: So konnte er in einer multizentrischen Studie mit über 6.700 Frauen die diagnostische Treffsicherheit für präkanzeröse Läsionen in der Screening-Situation um 65% und in Hochrisiko-Populationen um 6% erhöhen. Suboptimale oder inadäquate Präparate, die häufig eine Wiederholungsuntersuchung nach sich ziehen, wurden in dieser Studie um 29% reduziert, in einer anderen Untersuchung sogar um mehr als die Hälfte.

Fazit: Das eigentliche Ziel von ThinPrep, nämlich die Anfertigung eines qualitativ hochwertigen Monolayer- oder wenigstens Dünnschicht-Präparats anstelle der bisher üblichen „Zellhaufen“, wird zweifellos erreicht - ungeachtet der noch kontrovers diskutierten Verbesserung der Krebsvorsorge (predictive values) durch diese Technik. ■

ig

Technische Auskünfte erhalten Sie bei Dr. Felix Dross
Cytoc Germany GmbH
Tel. 06404-6676-0 und
im Internet unter:
www.cytoc.com

