

**gpk**  
**Sonderausgabe**  
**Nr. 2/07**

**Gesellschafts-**  
**politische**  
**Kommentare**

Bonn, Juni 2007  
 48. Jahrgang, Sonderausgabe Nr. 2  
 Einzelpreis: EUR 4,00

**Juni**

## **Krebs(früh)erkennung ohne Mythos**

### **Mehr Qualität und Effizienz**

Die gesetzlichen Krankenkassen als Mitgestalter des Gemeinwohls

**Dieter Hebel** ..... 3

### **Weniger ist manchmal mehr**

Krebs(früh)erkennung und -Behandlung

**Dr. Thomas Schürholz** ..... 5

### **Methodische Innovationen**

Moderne Krebsdiagnostik durch Pathologen

**Prof. Dr. Werner Schlake** ..... 9

### **Zytopathologie in der Krebs-Früherkennung**

Mit Zellen statt Skalpell: Statt an Geweben wird ein Verdacht auf Krebs sanft, sicher und schnell an Zellen abgeklärt

**Prof. Dr. Alfred Böcking** ..... 12

### **Zytopathologie und Computer**

Eine zukunftsweisende Allianz für die Krebsfrüherkennung

**Prof. Dr. Til Aach und Prof. Dr. Dietrich Meyer-Ebrecht** ..... 18

### **Prostatakrebs**

Stadien- und aggressivitätsgerechte Therapie

Eine Übertherapie mit all ihren negativen Folgen kann vermieden werden

**Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier und PD Dr. Andreas Gschwendtner** ..... 22

### **Gebärmutterhalskrebs**

Deutliche Verbesserungen in der Diagnostik möglich

Der HPV-Test als sinnvoller Teil einer multimodalen Krebsvorsorge

**Prof. Dr. Karl Ulrich Petry** ..... 25

### **Risikoärmer und schnell**

Diagnostische und ökonomische Relevanz der Zytodiagnostik

**Prof. Dr. W.-D. Schoppe** ..... 30

**Literaturverzeichnis** ..... 33

**Autoren** ..... 29

**Impressum** ..... 4

## ***Zu dieser Ausgabe***

Nach den Herzkreislauferkrankungen ist Krebs in der westlichen Welt die zweithäufigste Todesursache. Dabei ist Krebs nicht gleich Krebs. Manche Formen der Krebskrankheit können bei betroffenen Patienten sehr bald nach Entdeckung der ersten Anzeichen zum Tod führen. Andere Krebsarten dagegen wachsen vor allem im höheren Lebensalter so langsam, dass sie nur der Beobachtung, aber nicht der Behandlung bedürfen.

Im Zuge der am 1. April 2007 in Kraft getretenen Gesundheitsreform sollen von den Krankenkassen verstärkt Krebsvorsorge- und Früherkennungsprogramme mit einem Bonussystem angeboten werden. Wer bestimmte Gesundheitsuntersuchungen ab dem 1. Januar 2008 nicht wahrnimmt, soll mehr für eine notwendige Krebsbehandlung zahlen müssen.

Bis zum Sommer soll der Gemeinsame Bundesausschuss nun eine „Ausnahmeliste“ zusammenstellen. Sie soll all die Programme enthalten, bei denen der Patient nicht finanziell bestraft wird, wenn er sie nicht wahrnimmt.

### **Nüchterne Analyse**

Im Klartext heißt das: Alle Krebsfrüherkennungsprogramme kommen auf den Prüfstand. Inwieweit ein solches „Druckmittel“ sinnvoll ist, muss unter ethischen, medizinischen, wissenschaftlichen und politischen Gesichtspunkten hinterfragt und abgewogen werden, zumal durch die Krebsfrüherkennung der Diagnosezeitpunkt potenziell vorverlegt wird. Die Krankheitsphase verlängert sich, und der Betroffene wird dadurch früher zum Patienten, ohne in bestimmten Fällen deswegen länger zu leben.

Deshalb kann es nicht nur darum gehen, unnötige Belastungen für die Betroffenen, wie Fehlalarme, die sich nicht bestätigen lassen, belastende Abklärungsmaßnahmen (Biopsien, Probeoperationen, Organ-Spiegelungen) und unangemessene Behandlungen (z.B. von „Haustierkrebsen“) zu ver-

meiden, sondern es müssen im Sinne der Patienten und Versicherungsgemeinschaft Nutzen und Schaden verantwortungsvoll gegeneinander abgewogen werden.

Nichts ist so gut, dass es nicht verbessert werden könnte. Vor diesem Hintergrund ist auch die Krebs-(früh)erkennung, ihre Diagnostik und die Therapie immer wieder neu zu beurteilen und weiterzuentwickeln.

### **Verbesserte Diagnose und Therapie**

In der hier vorliegenden Sonderausgabe der „Gesellschaftspolitischen Kommentare“ haben wir Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen zu ausgewählten Krebsindikationen zu diesem Thema zu Wort kommen lassen. Sie beleuchten von verschiedenen Seiten die Möglichkeiten eines multimodalen Behandlungsansatzes, in dem die Zytopathologie eine entscheidende Rolle spielen kann.

Dabei werden Lösungsmöglichkeiten zu einer verbesserten, d.h. gestuften, indikationsspezifischen, stadiengerechten und aggressivitätsadaptierten Diagnostik und Therapie aufgezeigt, die das derzeitige standardisierte Vorgehen, z. B. bei Prostata- und Gebärmutterhalskrebs, kritisch hinterfragen.

Die Methoden, mit denen die Zytopathologie und ihr routinemäßiger Einsatz in Klinik und Labor dieses erreichen kann, stützen sich zwangsläufig und zunehmend auf moderne Informationstechnologien im Verbund mit leistungsfähigen, automatisierten Bildanalyseverfahren.

Diagnosen können so mit einer höheren Treffsicherheit, ggf. sogar früher gestellt, und unter anderem nicht notwendige Diagnose- und Therapie-maßnahmen vermieden werden. Dies verbessert die Qualität und hilft gleichzeitig, (vermeidbares) Leid und Kosten zu sparen.

*Thomas Schürholz*

# Mehr Qualität und Effizienz

## Die gesetzlichen Krankenkassen als Mitgestalter des Gemeinwohls

Von Dieter Hebel

Eine schwere Krankheit, wie z. B. Krebs, gehört zu den großen Lebensrisiken eines Menschen. Sie ist auf Sicht eines Lebens nicht vorhersehbar und in ihren finanziellen Auswirkungen nicht zu kalkulieren. Sie wird oft als ein auswegloser Schicksalsschlag empfunden.

Mit der Diagnose Krebs verbindet sich immer die Frage nach Sterben und Tod. Vielleicht begründet diese Tatsache das merkwürdige Phänomen, dass wiederum kaum eine andere Krankheit so sehr mit dem Symptom Angst belastet ist.

Anliegen einer kundenorientierten Krankenkasse muss es daher sein, im Rahmen einer sinnvollen Krebs(früh)erkennung darauf zu achten, dass Patienten nicht unnötigerweise mit der Diagnose Krebs belastet werden. Die Treffsicherheit der Diagnostik ist daher ständig zu verbessern. So ist dafür zu sorgen, dass möglichst alle therapiebedürftigen Krebserkrankungen erkannt und einer adäquaten Behandlung zugeführt werden. Übertherapien (overtreatment) sind dabei allerdings zu vermeiden. Dies ist und bleibt eine wichtige Aufgabe aller Akteure im Gesundheitswesen.

Den Möglichkeiten einer Qualitätsverbesserung nachzuspüren, ist angesichts der großen Differenziertheit im medizinischen Bereich eine schwierige Aufgabe. Vereinte ein Arzt vor etwa 200 Jahren fast das gesamte medizinische Wissen in einer Person, so haben wir heute eine stark ausgeprägte Spezialisierung. Vieles strebt dabei auseinander und wird unüberschaubar. Das gemeinsame Ziel geht verloren.

Eine Krankenkasse hat daher die Aufgabe und auch die Chance, im Interesse einer bestmöglichen Versorgung ihrer Versicherten, die Akteure wieder zusammenzuführen und für einen optimierten Behandlungsablauf zu sorgen. Dies schließt die Bündelung der Stärken der Methoden von Diagnostik und Therapie und die dadurch mögliche Abmilderung ihrer Schwächen mit ein.

Dazu bedarf es der Offenheit für Kooperationen mit allen, die das Gesundheitswesen mitgestalten, um

Unter-, Über- und Fehlversorgung abzubauen. Der Gesetzgeber hat hierzu die nötigen Voraussetzungen geschaffen, die sich z. B. im Rahmen der Integrierten Versorgung oder Einzelverträge ergeben.

Unabdingbare Voraussetzung ist meines Erachtens hierzu eine versichertenbezogene und über alle wesentlichen Leistungssektoren verknüpfte, pseudonymisierbare Datenbasis, die es auf Grundlage ihrer Transparenz ermöglicht, nicht nur bessere Qualität sondern auch mehr Effizienz für unsere Versicherten zu bekommen.

### Gestaltungsmöglichkeiten schaffen Wettbewerb

Dazu gehört auch, individuell auf Inhalte und Qualität der Versorgung Einfluss nehmen zu können. Denn ohne Gestaltungsmöglichkeiten gibt es keinen Wettbewerb, und ohne Wettbewerb keine Verbesserung der medizinischen Versorgung.

Die diversen Reporte der GEK-Edition über einzelne Sektoren, z. B. Arznei-, Heil- und Hilfsmittelreport sowie im Bereich der akut-stationären und ambulanzärztlichen Versorgung, machen dieses bereits in den 90er Jahren entwickelte Anliegen der GEK sichtbar. Transsektoral widmen wir uns dabei immer wieder versorgungsrelevanten Schwerpunktthemen.

Nach den Herz-Kreislaufkrankungen ist Krebs in der westlichen Welt die zweithäufigste Todesursache. Dabei bedeutet die Diagnose Krebs nicht unbedingt das Todesurteil für den Betroffenen, denn nicht jeder Krebs ist gleich, das heißt, in der Entstehung und Prognose, Diagnostik und Therapie unterschiedlich zu werten. Ein auf diese Tatsache abgestimmtes, gestuftes und differenziertes Vorgehen findet unseres Erachtens für viele Krebsarten noch zu wenig statt.

Ziel muss es daher sein, entsprechende Methoden zu kennen und in ein multimodales Behandlungskonzept einzubinden und zu fördern. In diesem Sinne kann z. B. die Zytopathologie mit ihren modernen Methoden, insbesondere der speziellen Analyse des Erbmaterials (DNA-Zytometrie), einen wesentlichen Beitrag leisten, zumal sie in ihren Möglichkeiten auch

heute noch stellenweise unterschätzt wird. Aus diesem Grund hat sich die GEK diese Form der „sanften Krebsdiagnostik“ im Sinne ihrer Versicherten zum Anliegen gemacht.

So haben wir im Jahr 2005 die Broschüre „Prostatakrebs – Diagnose und Prognose“ veröffentlicht, mit dem Ziel, eine stadiengerechte und individualisierte Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie dieses Tumors näher zu beleuchten und zu propagieren. Als Ergebnis ging u. a. hervor, dass ein Teil der radikal operierten Patienten als übertherapiert angesehen werden kann, obwohl Methoden und Verfahren existieren, die dieses verhindern könnten.

Des Weiteren entstand der wissenschaftliche Bericht „Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom“, dem ein entsprechender Kongress im Mai 2005 voranging. Anfang diesen Jahres erfolgte die Vorstellung des Buches „Mit Zellen statt Skalpellen“.

## Fazit

In der hier vorliegenden Sonderausgabe der *Gesellschaftspolitischen Kommentare* haben wir Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen zu verschiedenen Krebs-Indikationen zu Wort kommen lassen, um die Möglichkeiten eines multimodalen Behandlungsansatzes, in dem die Zytopathologie eine entscheidende Rolle spielen kann, von verschiedenen Seiten zu beleuchten. Dabei geht es uns nicht nur darum,

unnötige Belastungen für unsere Versicherten zu vermeiden –

- Fehlalarme, die sich nicht bestätigen lassen,
- belastende Abklärungsmaßnahmen (Biopsien, Probeoperationen, Organ-Spiegelungen),
- unangemessene Behandlungen („overtreatment“, z. B. von „Haustierkrebsen“) –,

sondern wir sehen auch Handlungsbedarf, wenn es darum geht, im Sinne einer stadien- und aggressivitätsgerechten, patientenorientierten Therapie, Nutzen und Schaden gegeneinander abzuwägen.

Denn die Zytopathologie besitzt weder als alleinige noch als ergänzende diagnostische Methode die Anerkennung und Präsenz, die ihr als Methode zur Früherkennung und Prognostik im Zusammenspiel mit modernen weiterführenden Verfahren innerhalb einer qualitativ hochwertigen Krebsdiagnostik zustehen sollte.

Inwieweit dies auf Unwissenheit, Veränderungen in der Ausbildung oder falschen Anreizsystemen beruht, können wir nicht abschließend beurteilen. Wir werden uns als gesetzliche Krankenkasse jedoch im Interesse unserer Versicherten dafür verwenden, dass es bei den jeweils geeigneten Krankheiten einen Einsatz und eine Weiterentwicklung der Zytopathologie auch in Zukunft in Deutschland gibt, da ihre Stärken aus unserer Sicht oftmals konkurrenzlos sind.

© gpk

## Gesellschafts- politische Kommentare

**gpk**

ISSN: 0016–9102

Herausgeber: Leo Schütze, Dr. Rudolf Hammerschmidt und Erich Schwaiger

Redaktion: Leo Schütze (Chefredakteur), Dr. Rudolf Hammerschmidt (verantwortlich), Dr. Franz-Josef Bohle, Günther Sauerbrey, Erich Schwaiger

Diese Sonderausgabe entstand unter der maßgeblichen Mitarbeit von Dr. Thomas Schürholz  
Leo Schütze GmbH  
Verlag Gesellschaftspolitische Kommentare

### Bestellanschrift:

Büro Eifel, Postfach 10 17, 54614 Schönecken;  
Tel.: (0 65 53) 9 21 10, Fax: (0 65 53) 9 21 13;  
E-Mail: Schuetze-Eifel@t-online.de

### Berliner Büro:

Reinhardtstraße 18, 10117 Berlin;  
Tel.: (0 30) 20 65 87-0; Fax: -29;  
E-Mail: berlin@leoschuetze-eurogroup.de

Wir bitten, Paket- und Päckchensendungen ausschließlich an Leo Schütze, per Adresse Johann Weber, Kapellenweg 3, 54614 Dingdorf, zu senden.

*Erscheinungsweise:* monatlich. Der monatliche Bezugspreis beträgt EUR 4,00 zuzüglich Porto und Versandkosten.

Zu wichtigen Themen erscheinen Sonderausgaben. Diese werden gesondert berechnet.

*Bankkonto:* Gesellschaftspolitische Kommentare, Konto 5 023 228, Raiffeisenbank Westeifel eG, BLZ 586 619 01

*Druck:* Druckpunkt Offset GmbH, Robert-Bosch-Straße 6, 50181 Bedburg  
Tel.: (0 22 72) 9 99 71-0, Fax: (0 22 72) 9 99 71-11,  
www.druckpunktoffset.de

Die mit Verfassernamen oder Abkürzungen gekennzeichneten Artikel geben nicht in jedem Fall die Auffassung der Redaktion wieder.

Die mit „gpk“ gekennzeichneten Anmerkungen stammen von der Redaktion, nicht vom Verfasser.

Nachdruck zu den üblichen Honorarbedingungen nur nach Zustimmung durch die Redaktion. Zitierung nur mit Quellenangabe.

### Beirat:

Dr. Franz Altherr MdL (Mittelbrunn), Erwin Aymann (Kleve), Wolf-Michael Catenhusen (Münster), Dr. Paul Hoffacker (Essen), Peter Keller (Zellingen), Monika Knoche MdB (Hannover), Prof. Paul Krupp (Kempten/Allgäu), Alfred Kugler † (München), Karl-Josef Laumann (Hörstel-Riesenbeck), Dr. Volker Leienbach (Köln), Dr. Rolf Linkohr (Stuttgart), Dr. Bruno Menzel † (Dessau), Friedrich Merz MdB (Brilon), Dr. Gerd Müller MdB (München), Dr. Helga Otto (Claßnitz), Prof. Dr. Martin Pfaff (Stadtbergen), Dr. Godelieve Quisthoudt-Rowohl MdEP (Hildesheim), Willi Rothley (Rockenhausen), Gudrun Schaich-Walch (Frankfurt a.M.), Regina Schmidt-Zadel (Ratingen), Theo Starzner M. A. (München), Dr. Dieter Thomae (Sinzig-Bad Bodendorf), Dr. Hans-Peter Voigt (Northeim), Josef Vosen (Düren).

# Weniger ist manchmal mehr

## Krebs(früh)erkennung und -Behandlung

Von Thomas Schürholz

### Einleitung

Die Gmünder ErsatzKasse GEK hat als Herausgeber der GEK-Edition zu Beginn dieses Jahres gemeinsam mit Prof. Alfred Böcking ihren neuen rund 100 Seiten umfassenden Band „Mit Zellen statt Skalpellen“ der Öffentlichkeit vorgestellt und meint damit eine patientengerechte und zeitgemäße „sanfte Krebsdiagnostik“. Basis ist die moderne Zytopathologie. Sie ist mit ihren heutigen Möglichkeiten eine wissenschaftlich seit langem erprobte, vielleicht nicht ausreichend bekannte und oftmals zu Unrecht unterschätzte Methode, die einen Krebsverdacht in vielen Fällen schmerzlos, unkompliziert und sicher überprüfen kann.

Methodische und technologische Innovationen geben dem Verfahren im Rahmen der Krebs-Früherkennung und -Diagnostik frischen Auftrieb (Böcking, 2006; s. auch Til Aach und Dietrich Meyer-Ebrecht in diesem Heft).

### Krebs ist nicht gleich Krebs

Manche Formen der Krebserkrankung können bei betroffenen Patienten sehr bald nach Entdeckung der ersten Anzeichen zum Tod führen. Andere Krebsarten dagegen wachsen vor allem im höheren Lebensalter so langsam, dass sie nur der Beobachtung, aber nicht der Behandlung bedürfen.

Viele Gesunde nehmen Nachteile oder riskante Eingriffe auf sich, weil Krebs irrtümlicherweise allgemein als tödliche Krankheit gilt und man meint, es müsse immer sofort und möglichst radikal etwas dagegen unternommen werden. Kaum eine andere Erkrankung ist so angstbehaftet wie Krebs. Kaum eine andere ist so oft von Unwahrheit und Vor(ent)haltungen begleitet. Dies gilt gleichermaßen für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient, zwischen Patient und Angehörigen wie der Betroffenen zu sich selbst.

Auch das sensible Umfeld der Krebsfrüherkennung ist dadurch geprägt. Selbst wenn man „nur“ etwas Krebsverdächtiges gefunden hat, möchte man es sofort

wieder loswerden. Dies ist eine von unserer Gesellschaft und der Krebsmedizin gelernte und gleichzeitig verständliche Reaktion. Wer sich zur Durchführung der Krebsvorsorge entscheidet, tut dies im Kontext seiner sozialen und kulturellen Herkunft, der eigenen Biografie und Lebensauffassung. Konflikte zwischen den Akteuren sind demnach an der Tagesordnung.

### Kompetenz von Versicherten und Patienten ist wichtig

Aus diesem Grund möchte die GEK fundierte Versicherten- bzw. Patienteninformationen als objektivierende Entscheidungshilfe nach dem Ansatz des so genannten „informed decision making“ anbieten.

Dieser Ansatz geht über das hinaus, was bisher unter Patienten-Mitbestimmung (informed consent) verstanden wurde. Denn bei der klassischen Mitentscheidung ist der betroffene Laie oft allein auf die Empfehlungen seines Arztes angewiesen. Die objektive Risikoabwägung eines Nutzen-Schaden-Verhältnisses vor dem Hintergrund eigener Neigungen und Präferenzen ist dem Laien bisher nur möglich, wenn ihn sein Arzt entsprechend berät und ihn aktiv an seinen Entscheidungen teilhaben lässt. Dass dies in vielen Fällen nicht geschieht, ist hinlänglich bekannt. Gerade hier möchte die GEK für eine breitere Entscheidungsbasis bei Betroffenen und Angehörigen sorgen.

### Vorsorge ist mehr

Das Ziel einer jeden Krebsvorsorgeuntersuchung ist es, eine Krebserkrankung auszuschließen oder im Frühstadium, möglichst noch als Krebsvorstufe, zu diagnostizieren und zu behandeln. In der sprachlichen Darstellung wird oft suggeriert, dass Menschen, die regelmäßig am Screening teilnehmen, weniger an Krebs erkranken oder sterben. Wir wissen von Patienten, dass ihnen in Arztpraxen oder im Kreise ihrer Angehörigen oder Kollegen gesagt worden ist, sie seien selbst schuld, wenn sie Krebs bekommen hätten ohne sich an einem Screening beteiligt zu haben.

Das ist meist falsch und kann leicht zu einem Trugschluss führen. Denn die Entstehung von Krebs lässt sich in der Regel durch Früherkennung nicht verhindern. Sie bringt den Betroffenen auch nicht automatisch für alle Krebsarten einen Vorteil. Um so wichtiger ist es daher, die Vor- und Nachteile des Screenings zu kennen. Sechs wesentliche Punkte sollten beachtet werden:

1. Potenziell wird durch die Krebsfrüherkennung der Diagnosezeitpunkt vorverlegt. Die Krankheitsphase verlängert sich und der Betroffene wird dadurch früher zum Patienten, ohne in bestimmten Fällen deswegen länger zu leben.

2. Das Prinzip „Entdecke Vorstufen, verhindere Krebs“ gilt nur für eine sehr begrenzte Zahl von Krebsarten, wie z. B. Tumore des Gebärmutterhalses (Zervixkarzinom), des Dickdarms (mit familiärer Veranlagung), der Mundschleimhaut und der Bindehaut des Auges.

3. Auch frühe, kleine Tumore können bereits metastasiert haben (z. B. Lungenkrebs), also unheilbar sein, und umgekehrt können spät erkannte, große Tumore oft sehr wohl noch geheilt werden. Der Hodenkrebs oder bestimmte Formen des kindlichen Blutkrebses beispielsweise gelten mittlerweile als Paradebeispiele für die (wenigen) heilbaren Krebsarten, selbst wenn sie relativ spät erkannt werden.

4. Weit verbreitet ist auch das Argument, früh erkannte Tumore müssten weniger intensiv behandelt werden und seien deshalb in ihren Therapien auch billiger. Das mag für Tumore zutreffen, die sich zu ausgesprochen bösartigen weiterentwickelt hätten. Die (aggressive) Behandlung von Tumoren aber, die vor allem bei älteren Menschen unentdeckt harmlos geblieben wären, beschert nicht nur den betroffenen Patienten viel Leid, sondern der Versichertengemeinschaft der Krankenkassen auch hohe Ausgaben.

5. Aggressive, schnell wachsende Krebse hingegen fallen häufig, trotz regelmäßiger Früherkennung, durch das Kontrollsieb. Sie führen auch innerhalb eines Screening-Programms bisher meist zum Tode. Durch diesen Umstand wird die Sinnhaftigkeit der Vorsorgeuntersuchung in den Augen mancher Kritiker bisher in Frage gestellt.

6. Ein Screening löst wesentlich häufiger Fehllarm bei Gesunden aus als es tatsächlich an Krebs Erkrankte frühzeitig warnt. Für eine am individuellen Einzelfall orientierte Einschätzung sollte zwar jede Tumorart und jede Diagnosemethode separat be-

trachtet werden, aber im Durchschnitt stellt sich heraus, dass von zehn Verdachtsfällen sich nur ein bis zwei bei Kontrolluntersuchungen wirklich als Krebs bestätigen lassen. Die anderen 80 bis 90 Prozent werden so ohne Not verunsichert und zum Teil auch großen Ängsten ausgesetzt. Weitere eingreifende Abklärungen sind oft die Folge. Diese können ferner mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein, dann nämlich, wenn chirurgische Eingriffe zur Entnahme von Gewebeproben nötig werden.

Vor diesem Hintergrund ist einer generellen Empfehlung zur Krebsvorsorge daher mit Bedacht zu begegnen.

### Änderungen durch die Gesundheitsreform

Im Zuge der am 1. April 2007 in Kraft getretenen Gesundheitsreform sollen von den gesetzlichen Krankenkassen verstärkt Krebsvorsorge- und Früherkennungsprogramme mit einem Bonussystem angeboten werden. Wer bestimmte Gesundheitsuntersuchungen ab dem 1. Januar 2008 nicht wahrnimmt, soll mehr für eine notwendige Krebsbehandlung zahlen müssen. Wer die Vorsorgeuntersuchungen dagegen regelmäßig beansprucht, muss – wie bisher – bei Behandlung wegen einer solchen Krebserkrankung Zuzahlungen nur bis zu einer Belastungsgrenze von einem Prozent seiner jährlichen Bruttoeinnahmen zum Lebensunterhalt leisten.

Wer bei den Terminen nachlässig ist und dann an einer der eigentlich früh zu erkennenden Krebsarten erkrankt, der muss im ungünstigsten Fall für Zuzahlungen das Doppelte, also bis zu zwei Prozent seines Einkommens aufwenden. Bis Ende Sommer 2007 soll der Bundesausschuss nun eine „Ausnahmeliste“ zusammenstellen. Sie soll all die Programme enthalten, bei denen der Patient nicht finanziell bestraft wird, wenn er sie nicht wahrnimmt.

Im Klartext heißt das: alle Krebsfrüherkennungsprogramme kommen auf den Prüfstand. Inwieweit ein solches „Druckmittel“ sinnvoll ist, muss unter ethischen, medizinischen, wissenschaftlichen und politischen Gesichtspunkten hinterfragt und abgewogen werden.

Die GEK meint dazu: Die Betroffenen sollten die möglichen Vor- und Nachteile kennen und ausloten können. Keinesfalls dürfen durch Stigmatisierung Schuldgefühle geweckt werden, wenn Versicherte nicht am Screening teilnehmen.

### **Nachholbedarf: Beispiel Prostatakrebs**

Besonders eindrücklich zeigt sich die Früherkennungsproblematik bei den Prostatakrebsen. Pathologen haben schon lange erkannt, dass von den über 50-jährigen Männern fast jeder dritte einen Prostatakrebs hat, von den über 80-jährigen sogar jeder zweite. 90 von 100 Erkrankten sind über 60 Jahre alt, bei unter 50-Jährigen werden kaum Prostatakarzinome diagnostiziert.

Doch nur ein sehr kleiner Teil (10 bis max. 25 Prozent) der Betroffenen stirbt an und nicht mit diesem Krebs (Böcking, Samsel 2005, Samsel, Böcking 2006; s. auch Böcking, Strohmaier und Gschwendtner in diesem Heft). Viele erfahren während ihres Lebens nie, dass sie einen solchen in sich tragen und leben gut mit ihm. Warum sollten sich also genau diese Patienten einer Vorsorgeuntersuchung nach traditionellem Muster mit vielen körperlich und psychisch belastenden (möglicherweise auch falsch positiven) Befunden, incl. PSA-Screening, unterziehen?

Denn die Folge sind weitere Abklärungsversuche mit (mehrfachen) potenziell komplikationsbehafteten Gewebeentnahmen und, je nach Anraten der Ärzte, Operationen, Hormonbehandlungen oder Bestrahlungen.

### **Präzisierung der Prognose wichtig**

Wenn man also bereits bei den frühen Diagnosen bestimmen könnte, ob ein Krebs aggressiv ist oder nicht, wäre man einen Schritt weiter in der Beantwortung der Frage, ob der Patient von einer Therapie möglicherweise profitiert oder nicht.

Hier kann die Zytopathologie mit ihren speziellen Methoden weiter helfen. Insbesondere lässt sich mit einer quantitativen Analyse des Erbmaterials, der so genannten DNA-Zytometrie, die Bösartigkeit bzw. Aggressivität des Prostata Tumors relativ gut einschätzen, was einen direkten Einfluss auf eine stadiengerechte Therapieentscheidung hat (Chakravarti, Zhai 2003; s. auch Strohmaier und Gschwendtner in diesem Heft).

Denn die derzeit geübte feingewebliche Diagnostik (mittels Stanzbiopsie) und subjektive Einschätzung der Bösartigkeit (nach Gleason) ist nicht verlässlich genug in der Lage, harmlose „Haustierkrebs“ von aggressiven „Raubtierkrebsen“ zu unterscheiden. Dadurch kommt es häufig zu Überdiagnosen und Übertherapien mit Einschränkungen für die Lebensqualität wie Inkontinenz und Impotenz usw.

Trotz ihrer vergleichsweise kostengünstigen Performance und hohen prognostischen Relevanz wird die DNA-Zytometrie in Deutschland zur Diagnose-Sicherung und -Präzisierung nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt; viele Ärzte wissen von ihr nichts oder wenden sie jedenfalls nicht an. Auch die effiziente und schonende Feinnadelaspirationsbiopsie mit ihrer geringen Nebenwirkungsrate und ihrer relativ hohen Treffsicherheit ist in diesem Kontext eher Ausnahme denn Standard.

### **... noch ein Beispiel: Gebärmutterhals-Krebs**

Ein bisher einzigartiges Erfolgsmodell in der Anwendung von Zytopathologie ist die Früherkennung von Gebärmutterhals-Krebs (Zervixkarzinom) an einem Abstrich (Pap-Test). Seit ihrer Einführung im Jahr 1971 ist die Sterblichkeit an diesem Tumor in Deutschland um etwa 60 Prozent gesunken. Würden mehr Frauen an den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, müssten noch weniger an diesem Krebs sterben, unabhängig davon, ob sie sich zukünftig gegen diesen Krebs impfen lassen oder nicht.

Neben den sicher unauffälligen und den eindeutig krankhaften Befunden liefert die zytologische Vorsorge allerdings auch eine große Zahl von unklaren, abklärungsbedürftigen Befunden (so genannte Dysplasien). Hier befindet sich der Frauenarzt im Zweifelsfall im Dilemma zwischen Abwarten und Kontrollieren einerseits und sofortiger Therapie andererseits. Die Folgen sind die operative Übertherapie (Baumann 2000) oder das Übersehen und Verschleppen einer Krebserkrankung (Petry 2002).

Meistens können zwar falsche Verdachtsmomente durch eine Inspektion des Muttermundes abgeklärt werden, allerdings müssen die Frauen damit rechnen, dass die Entnahme und Untersuchung einer Gewebeprobe nötig wird. Wegen der (verbesserungsfähigen) Treffsicherheit hält die Stiftung Warentest den Pap-Test auch nur für „mit Einschränkungen geeignet“ (Koch 2005).

### **Alternativen in der Krebsfrüherkennung sind notwendig**

Alternativen ergeben sich aus den Beiträgen von Böcking und Petry in diesem Heft. Zur Lösung des Problems der verbesserungsbedürftigen Treffsicherheit des Pap-Tests kommt nach ihren Ausführungen auch ein primäres „HPV-Screening“ bei Frauen über 30 Jahre in Frage, das den Pap-Test lediglich in einer

weiteren gestuften Einengung der Risikopopulation und in bestimmten Fällen unter Hinzunahme einer differenzierenden DNA-Zytometrie einbindet.

Damit würde der Pap-Test nur noch bei 8,8 Prozent (!) der HPV-high-risk-positiven Frauen durchgeführt und bei nachgewiesenen Dysplasien durch die DNA-Zytometrie ergänzt (s. auch den Beitrag von Böcking in diesem Heft).

Obwohl es Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Untersuchungsabstände der Gebärmutterhalskrebsvorsorge gibt, findet der Pap-Test in Deutschland bisher in der Regel jährlich statt, wenngleich internationale Vergleiche zeigen, dass er fast ebenso wirksam ist, wenn ihn Frauen nur alle 3 bis 5 Jahre absolvieren (Koch 2005). Würde die Treffsicherheit der Gebärmutterhalskrebserkennung in der beschriebenen Form erhöht, was offensichtlich möglich wäre und unnötige Abklärungsmaßnahmen könnten entfallen, wäre eine Intervallverlängerung auch in Deutschland bei entsprechender Qualitätssicherung ohne weiteres möglich und eine Erhöhung von mehr Qualität und mehr Effizienz erreicht.

### Die Zytopathologie bietet Lösungsansätze

Aus Sicht der Patienten ist die Zytopathologie als wesentlicher Vertreter einer „sanften Krebsdiagnostik“ nicht nur bei Prostata- oder Gebärmutterhalskrebs interessant, sondern auch bei anderen Krebserkrankungen (Böcking 2006):

1. Die Abklärung eines Verdachts (Gefahr falsch positiver Fälle) erfolgt nicht am Patienten durch weitere eingreifende Abklärungsmaßnahmen, sondern multimodal am Material, d. h. nur an den Zellen selbst.
2. Mit Hilfe geeigneter prognostischer Marker, wie z. B. dem Ausmaß der Erbsubstanzveränderungen (DNA-Aneuploidie), lässt sich der Grad der Bösartigkeit bzw. die Aggressivität des Tumors objektiv feststellen und eine aggressivitäts- und stadiengerechtere Therapie ableiten.

3. Sie kann bestimmte Krebserkrankungen oder deren Vorstufen früher erkennen als gewebebasierte Verfahren (z. B. bei Augenkrebs, Mundhöhlenkrebs, Gebärmutterhalskrebs). Oft kann die Behandlung daher in einem Stadium einsetzen, in dem die Erkrankung noch heilbar ist.

4. Sie ist schonender, weil die erforderlichen Zellen mit sanfteren Methoden gewonnen werden können (z. B. bei Bindehautkrebs, Schilddrüsenkrebs, Mundhöhlenkrebs).

5. Sie ermöglicht oft eine gezieltere Behandlung, weil eine Operation entweder ganz unterbleibt (wie bei vielen Knoten in der Schilddrüse) oder schonender durchgeführt werden kann (wie bei Knoten in den Speicheldrüsen). Häufig ergibt sich bereits aus der zytopathologischen Diagnose eine konkrete Empfehlung zur Behandlung oder eine diagnostische Operation kann unterbleiben.

### Fazit

Primäres Ziel aller Akteure im Gesundheitswesen muss es sein, die Treffsicherheit der Krebsfrüherkennung zu erhöhen. Dabei sind aus ethischen Gründen Verfahren zu bevorzugen oder zu kombinieren, die bei gleicher oder verbesserter Aussagekraft dazu beitragen, eingreifende (Biopsien, diagnostische Operationen) und unnötige Abklärungsuntersuchungen möglichst zu vermeiden.

Für die GEK ist daher eine patientenorientierte Risikoabwägung des Nutzen-Schadens-Verhältnisses von Diagnosemaßnahmen, (radikaler) Tumoroperation, Hormontherapie und Bestrahlung in der Aufklärung der Patienten dringend erforderlich. Hierzu benötigen wir sinnvolle Ergänzungen zu den bisherigen diagnostischen Standards innerhalb eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Konkrete Ansätze dazu gibt es bereits.

© gpk

Literaturangaben auf S. 33



# Methodische Innovationen

## Moderne Krebsdiagnostik durch Pathologen

### Von Werner Schlake

Je „sanfter“ ein Verdacht auf Krebs überprüft werden kann, umso eher werden sich Patientinnen und Patienten bei ihrem Arzt untersuchen lassen. Dadurch können mehr Krebserkrankungen frühzeitig erkannt und auch geheilt werden. Das von unserem Vorstandsmitglied Prof. Dr. A. Böcking kürzlich erschienene Büchlein: „Mit Zellen statt Skalpellen“ erklärt für Laien verständlich, wie Pathologen einen Krebsverdacht in vielen Körperregionen mit Hilfe moderner mikroskopischer Methoden überprüfen können – an Zellen, die schmerzlos entnommen wurden.

Diese Form der Krebsdiagnostik, die Zytopathologie, hat in Deutschland eine lange Tradition. Nun geben methodische Innovationen diesem Zweig der Diagnostik neuen Auftrieb.

Neben dem besonderen Vorteil der Zytopathologie, die für eine Untersuchung benötigten Zellen meist schmerzfrei von Schleimhäuten oder aus inneren Organen gewinnen zu können, sind heute moderne molekularbiologische Methoden zur Frühdiagnose von Krebs besonders gut an Zellen anwendbar. Dazu eignet sich die Zytopathologie auch für eine vom Computer unterstützte Absicherung der Diagnosen. Durch diese Innovationen und in Kombination mit weiteren Verfahren, wie der DNA-Zytometrie (Messung des DNA-Gehaltes von Zellen), wird ein neuer „multimodaler“ Typ von zytologischer Diagnostik möglich.

Die Zytopathologie hilft darüber hinaus auch, Geld im Gesundheitswesen zu sparen. Sie ist schnell, preiswert und macht manchen Eingriff entbehrlich.

Deutsche Pathologen sind mit ihrem hohen Ausbildungsstand für eine steigende Nachfrage nach zytologischer Krebsdiagnostik gut gerüstet. Die Pathologie ist das einzige medizinische Fach, in dessen Weiterbildung die Untersuchung und Begutachtung von Zellen integraler Bestandteil ist. Nur wer 10.000 Diagnosen an Zellen und 15.000 an Geweben gestellt hat, darf Pathologe werden. Ärztinnen und Ärzte für Pathologie sind aber nicht nur Fachleute für Krebsdia-

gnostik unter dem Mikroskop, sondern zunehmend auch Ratgeber für Krebspatienten.

Ein bisher einzigartiges Erfolgsmodell in der Anwendung der Zytopathologie ist die Früherkennung des Gebärmutterhals-Krebses an einem Abstrich (Pap-Test). Seit seiner Einführung im Jahre 1971 ist die Sterblichkeit an diesem Tumor in Deutschland um etwa 60 Prozent gesunken. Mit neuen Methoden kann die Zytopathologie die Treffsicherheit dieses Testes noch weiter verbessern. Aufgrund der derzeitigen Einführung der Impfung junger Frauen gegen einige Typen von HPV-Viren wird es auch in Deutschland zu einer Verlängerung der notwendigen Screening-Intervalle, ggf. auch zur Einführung anderer Untersuchungsverfahren (HPV-Test oder flüssigkeitsbasierte Zytologie) oder deren Kombinationen kommen.

Weitere Anwendungsgebiete der Zytopathologie mit guten Chancen für Patienten sind Lungen-, Mund- und Schilddrüsenkrebs.

#### ● *Lungenkarzinom*

Zur Abklärung eines Verdachtes auf einen Lungenkrebs gehört neben der Gewebebiopsie immer auch eine Zelluntersuchung. Bei zentral gelegenen Tumoren ergänzen sich die Treffsicherheiten. Bei weiter außen gelegenen Herden wird die alleinige zytologische Untersuchung von Feinnadelpunktaten bevorzugt. Um eine Metastasierung vor einer Operation auszuschließen, wird die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung mittlerweile wegen ihrer geringeren Komplikationsrate einer operativen Abklärung vorgezogen.

#### ● *Mundkrebs*

Für die Abklärung von krebsverdächtigen Flecken der Mundschleimhaut bietet die Zellentnahme mit kleinen Bürstchen mittlerweile dieselbe Treffsicherheit wie die Messerbiopsie und darüber hinaus eine geringere Komplikationsrate. Daher ist dieses Verfahren vor drei Jahren in Deutschland in die Gebührenordnung für Zahnärzte (BEMA) aufgenommen worden. Man erhofft sich davon eine höhere Entdeckungsrate von

Krebsvorstufen im Mund, einen größeren Anteil heilbarer Mundkrebs und damit eine Senkung der seit 40 Jahren auf hohem Niveau stagnierenden Sterblichkeit an Mundkrebs in Deutschland.

● *Schilddrüsenkrebs*

In der Abklärung auf Krebs verdächtiger (sog. szintigraphisch kalter) Knoten der Schilddrüse hat die Feinnadelpunktionszytologie einen festen Platz. Kein anderes vor einer Operation durchführbares Verfahren besitzt eine vergleichbare Treffsicherheit. Hier trägt die Zytopathologie zu einer Reduktion vermeidbarer Operationen der Schilddrüse bei.

Die Öffentlichkeit nimmt Pathologen oft als Letzt- oder (Zu-)Spätwisser wahr. In Wirklichkeit arbeiten diese aber an einer weit „vorgeschobenen Front“ der Krebserkennung, damit sich Chirurg oder Internist, Frauenarzt oder Urologe um die gezielte Therapie einer Krebsart kümmern können.

Der Berufsverband Deutscher Pathologen hat zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie kürzlich die nachfolgende „Erklärung zur Zytopathologie“ veröffentlicht. Darin bekennen sich beide Verbände zu diesem bisher gelegentlich unterschätzten Teilgebiet, betonen dessen hohes wissenschaftliches Potenzial, die Notwendigkeit einer strukturierten Weiterbildung von Pathologen und Assistenzpersonal in zytologischer Diagnostik sowie deren gesundheitsökonomische Bedeutung. Eine große Herausforderung stellt in diesem Zusammenhang der sich abzeichnende akute Mangel an Assistenzpersonal zum mikroskopischen Vormustern der vielen Millionen jährlicher Gebärmutterhalsabstriche dar. Dies ist der politisch zu verantwortenden Schließung fast aller Schulen für zytologisch technische AssistentInnen (CTAs) in Deutschland zuzuschreiben. So ist es nicht verwunderlich, dass ausländische Labors in Deutschland die Untersuchung von Gebärmutterhals-Abstrichen und anderen Zellproben anbieten.

Der Berufsverband Deutscher Pathologen betont nachdrücklich die Bedeutung einer hochwertigen Weiter- und Fortbildung seiner Mitglieder und von Assistenzpersonal in diesem integralen Teilgebiet der Pathologie, einschließlich aller erforderlichen Maßnahmen der Qualitätssicherung. Hier ist z. B. der Vorschlag der Koordinations-Konferenz-Zytologie (KoKo-Zyt) ein Zusammenschluss aller Organisationen auf dem Gebiet der Zytologie für eine Qualitätssicherung in zytologischen Einrichtungen zu nennen. Tumordiagnostik an Zellen mit modernen Methoden zum Wohle der Patientinnen und Patienten deckt sich hier erfreu-

licherweise mit den Ansprüchen des Gesundheitswesens an Effizienz und sparsamer Mittelverwendung einschließlich aller erforderlichen Maßnahmen der Qualitätssicherung.

**Berufsverband Deutscher Pathologen und  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie**

**Erklärung zur Zytopathologie**

**16. Februar 2007**

**Präambel**

*Dem Berufsverband Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie sind die Entwicklung und Förderung der Zytopathologie in Forschung, Lehre und Krankenversorgung ein besonderes Anliegen.*

**1. Einordnung der Zytopathologie**

*Die Zytopathologie ist integraler Bestandteil des Faches Allgemeine und Spezielle Pathologie. Sie befasst sich mit der Biologie und der Morphologie-basierten Diagnostik erkrankter Zellen des Menschen. Nach der subjektiven mikroskopischen Analyse der Strukturen von Zellen eignen sich verschiedene bildanalytische, zytometrische, (immun-)zytochemische, zyto genetische, zell- und molekularbiologische Verfahren für die Diagnostik an Zellen. Diese können auch sequentiell in verschiedenen Kombinationen an identischen Zellen Anwendung finden (multimodale Zellanalyse). Adjuvante diagnostische Methoden sollten aber immer im Kontext mit der konventionellen Diagnostik an gefärbten Zellen angewendet und interpretiert werden.*

**2. Zytopathologie in Wissenschaft und Forschung**

*Um Krankheitsforschung an Zellen zu betreiben, weiterführende diagnostische Methoden an der Plattform-Technik der Zytologie zu entwickeln und Ärzte für Pathologie in zytologischer Diagnostik auszubilden, sollte die Zytopathologie an Universitätsinstituten für Pathologie in einer personell angemessenen Form vertreten sein. Der Zelle als Ursprung von Tumoren sollte in der Diagnostik-orientierten pathologischen Forschung eine beson-*

dere Beachtung geschenkt werden. Zell- und molekularbiologische Erkenntnisse tragen nicht nur zum Verständnis von Erkrankungen, sondern auch zu deren Diagnostik bei. Forschungsaktive junge Pathologen sollten motiviert werden, sich mit Zellbiologie und -diagnostikbezogenen Themen zu befassen.

### **3. Zytopathologie im Medizinstudium**

Zytopathologische Diagnostik sollte im Curriculum des Studiums der Humanmedizin und in den Lehrbüchern der Pathologie einen größeren Stellenwert erhalten.

### **4. Zytopathologie in der Weiterbildung**

Die strukturierte Weiterbildung in Zytopathologie sollte im Rahmen eines allgemeinen Curriculums, das die adjuvanten Untersuchungsmethoden mit einschließt, für die Facharzt-Weiterbildung geregelt werden. Die Erfüllung der katalogmäßig vorgeschriebenen selbstständigen Befundung zytologischer Präparate muss sichergestellt werden. Dazu können ggf. Kooperationen mit freiberuflichen Pathologen eingegangen werden. Bei der Durchsicht der zur Facharztprüfung vorgelegten Unterlagen durch die Prüfer ist der Erfüllung dieser Vorgaben besondere Beachtung zu schenken. In der Facharztprüfung sollten gynäkologische und extragynäkologische Präparate vorgelegt werden.

### **5. Fortbildung des Assistenzpersonals**

Nach der politisch gewollten Schließung der meisten Schulen für Zytologie-Assistentinnen in Deutschland nehmen die Verbände der Pathologen die Fortbildung von MTAs in zytopathologischer Screening-Diagnostik und adjuvanten Untersuchungsmethoden selbst in die Hand. Dazu eignen sich insbesondere Kurse und Tutorials bei der Akademie für Fortbildung in der Morphologie. Universitäre Abteilungen für Zytopathologie sollten ggfs in Kooperation mit örtlichen MTA-Schulen und freiberuflichen Pathologen duale Aufbau-Studiengänge entwickeln.

### **6. Diagnostische Nomenklaturen**

Für die Befundung der gynäkologischen Vorsorgezytologie kann neben der Münchener-Nomenklatur II auch die Bethesda-Nomenklatur II Anwendung finden. Die Papanicolaou-Klassifikation eignet sich nicht für die extragenitale Zytodiagnostik.

Hier sollte die standardisierte Nomenklatur der Deutschen Gesellschaften für Pathologie und für Zytologie verwendet werden.

### **7. Gesundheitsökonomische Relevanz der Zytopathologie und Honorierung**

Aufgrund ihrer ambulanten Durchführbarkeit und frühen, weichenstellenden Funktion für eine weiterführende Diagnostik und Therapie trägt zytopathologische Diagnostik dazu bei, Kosten in der ambulanten und stationären Krankenversorgung zu senken. Dem entspricht, dass die Zytopathologie ausreichend durch die Gebührenordnungen honoriert werden muss.

### **8. Kooperationen**

Eine bessere Verzahnung der ambulanten Zellgewinnung mit der zytopathologischen Diagnostik ist notwendig, um die technische Qualität der Zellproben zu verbessern.

### **9. Computer-Assistenz**

Die Computerassistentz beim Screening von Schleimhaut-Abstrichen kann zur Qualitätssicherung und -Verbesserung beitragen. Computer-assistierte Bildanalyse eignet sich zur Quantifizierung und Objektivierung diagnostisch relevanter zytomorphologischer, (immun-)zytochemischer oder zytogenetischer Parameter.

### **10. Qualitätssicherung**

Zur Sicherung der Qualität zytologischer Leistungen ist ein regelmäßiger Abgleich mit histologischen und klinischen Diagnosen sowie des Follow-up durchzuführen, einschließlich der statistischen Aufbereitung und Dokumentation der Ergebnisse dieses Vergleiches.

Prof. Dr. W. Schlake  
Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.

Prof. Dr. Hans H. Kreipe  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.

Unter Mitarbeit von:  
A. Böcking, R. Bollmann, S. Falk, V. Fritzsche, A. Wellmann

# Zytopathologie in der Krebs-Früherkennung

Statt an Geweben wird ein Verdacht auf Krebs sanft, sicher und schnell an Zellen abgeklärt

Von Alfred Böcking

Ziel dieses Artikels ist es zu belegen, dass mit modernen Methoden der Zytopathologie relevante Probleme der Krebs-Früherkennung, wie zu viele Fehlalarme, belastende Nachfolge-Untersuchungen und Übertherapien in ausgesuchten Fällen deutlich vermindert werden können.

## Relevante Probleme der Krebsvorsorge

In Deutschland wird eine Reihe von Vorsorgeuntersuchungen für Krebserkrankungen angeboten; allerdings nehmen nur knapp 50 Prozent der berechtigten Frauen und 18 Prozent der Männer daran teil (*www.Gesundheit.de*). Ein Grund dafür könnte sein, dass herkömmliche Strategien zum Auffinden von Vorstufen oder Frühstadien von Krebs oft Unannehmlichkeiten verursachen, welche trotz vieler gut gemeinter Appelle Gesunde davon abhalten, sich Krebsvorsorge-Untersuchungen zu unterziehen.

Manche Kritiker warnen sogar vor dem „Mythos Krebsvorsorge“ (Wehmeier und Koch 2004). Deren Probleme sind zu viele:

1. *Fehlalarme*, die sich nicht bestätigen lassen,
2. *belastende Abklärungsmaßnahmen* (Biopsien, Probeoperationen, Organ-Spiegelungen),
3. *unangemessene Behandlungen* („overtreatment“, z. B. von „Haustierkrebsen“).

Zytopathologie kann bei einer Reihe von Krebserkrankungen wesentlich dazu beitragen, diese Defizite zu beheben.

Die folgende Tabelle listet die derzeit gängigen Screening-Methoden für verschiedene Tumorarten auf, sowie die dadurch erzeugten Raten an Krebs-Verdächtigen, die sich nicht bestätigen, die gebräuchlichen Methoden zur Abklärung eines Verdachteten und den Lösungsbeitrag der Zytopathologie.

## Einige Probleme der Krebs-Früherkennung und Lösungsmöglichkeiten durch Zytopathologie

Tumorart	Screening-Methode	Fehl-Alarme	Chirurgische Abklärung	Mögliche Übertherapie	Zytologische Lösung
Mundkrebs	Inspektion	95% <i>Shafer et al., 1983</i>	Messerbiopsie	Operation	Bürstenabstrich (& DNA-Zytometrie)
Schilddrüsenkrebs	Ultraschall, Szintigraphie	97% <i>Carpi et al., 1996</i>	Probeoperation	Operation	Feinnadel-Punktion (& DNA-Zytometrie, AgNOR)
Lungenkrebs	Computer-Tomographie	21 % <i>Henschke et al., 2001</i>	Lungen-Spiegelung (Bronchoskopie)	Operation	Bürstung oder Feinnadel-Punktion (& QMSP)
Gebärmutterhalskrebs	Abstrich (Pap-Test)	5% <i>Nanda et al., 2000</i>	Knipsbiopsie	Konisation	HPV-Test & DNA-Zytometrie
Prostatakarzinom	PSA-Test im Blut	6,5% <i>Andriole et al., 2006</i>	Stanzbiopsie	Operation, Bestrahlung, Hormone	DNA-Zytometrie (ggf. Feinnadel-Punktion)

## Zusätzliche Untersuchungstechniken:

QMSP = Quantitative, methylierungsspezifische Polymerase-Ketten-Reaktion

AgNORs = Analyse der Silber-färbbaren Nukleolus organisierende Regionen in Zellkernen

DNA-Zytometrie = Messung der Menge von Erbsubstanz in Zellkernen

Wenn sich beispielsweise in 95 Prozent der Krebsverdächtigen Flecken der Mundschleimhaut (Leukoplakien und Erythroplakien, Shafer et al. 1983) oder in 97 Prozent der operierten (szintigraphisch kalten) Knoten der Schilddrüse (Carpi et al. 1996) kein Krebs findet, so ist es nachvollziehbar, dass viele Patienten und auch Ärzte eine Abklärung durch eine Messerbiopsie oder Probeoperation hintanstellen, weil sie Schmerzen, blutige Nachuntersuchungen, Übertherapien und andere Komplikationen fürchten.

Die Entnahme von Gewebeproben bleibt oft nicht ohne unangenehme Folgen. Stanzbiopsien der Prostata können in 19,8 Prozent mit behandlungsbedürftigen Komplikationen einher gehen (Miller et al. 2005). Würden sich von den Männern in Deutschland über 60 Jahre, die einen erhöhten PSA-Wert im Blut aufweisen (Prostata-spezifisches Antigen), nur 31,5 Prozent einer solchen Biopsie unterziehen, so würden in Deutschland 141.190 Karzinome neu entdeckt und es entstünden dadurch 49.691 behandlungsbedürftige Komplikationen. Da der PSA-Test aber in 6,5 Prozent einen Fehlalarm auslöst, der sich an einer Gewebeprobe nicht bestätigen lässt, würden 16.312 Männer unnützlich biopsiert (Andriole et al. 2005).

Auch die Zahl von Übertherapien vergleichsweise harmloser Veränderungen wächst mit der Zahl der Krebsvorsorge-Untersuchungen. So wäre die Entfernung eines Teiles der Schilddrüse nicht nötig, wenn es sich nur um einen der häufigen kleinen Knoten eines Jodmangelkropfes handelt (Carpi et al. 1996). Eine Gewebsentfernung am Muttermund (Konisation) könnte sich erübrigen, wenn dort letztlich kein Krebs nachgewiesen werden kann (Schneider 2006) und eine chirurgische Entfernung der Prostata könnte einem Mann erspart werden, wenn der Tumor noch klein und nicht besonders aggressiv ist (DNA-diploid, Tribukait 1993).

### Was ist Zytopathologie?

Dieses Teilgebiet der Pathologie stellt Methoden zur Verfügung, mit denen an Zellen statt an Geweben (Histopathologie) ein Verdacht auf Krebs sanft, sicher und schnell abgeklärt werden kann.

### Inwiefern hilft Zytopathologie?

Die Zytopathologie bietet für die genannten Probleme Lösungen an, weil sie:

1. einen Krebsverdacht oft *unblutig und schmerzfrei* an wenigen Zellen abklären kann,

2. an denselben Zellen *Zusatz-Untersuchungen* durchführen kann, die einen Krebsverdacht sichern oder unwahrscheinlich machen (DNA-Zytometrie, Immunzytochemie, FISH, QMSP),
3. den *Grad der Bösartigkeit* (Malignitätsgrad) einiger Tumoren objektiv bestimmen kann (DNA-Zytometrie, AgNOR-Analyse).

Vor jeder Diagnostik und Therapie eines Tumors sollte eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Die Zytopathologie kann durch Senkung des Risikos der Abklärung eines Krebsverdachteten einerseits (Nicht-Invasivität) und durch eine Sicherung bzw. Präzisierung der Diagnose vor einer Therapie andererseits wesentlich dazu beitragen, diese Relation zu verbessern.

### Leistungsspektrum der Zytopathologie

Die Zytopathologie bietet eine Vielzahl „sanfter“ diagnostischer Hilfestellungen in der Krebsdiagnostik an:

#### Screening

Darunter versteht man die Untersuchung Gesunder einer Risikopopulation auf das Vorliegen einer bestimmten Krankheit (z. B. Krebs).

Der so genannte Pap-Test dient beispielsweise der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen an Abstrichen vom Muttermund. Seit seiner Einführung im Jahre 1971 ist die Sterblichkeit an diesem Tumor in Deutschland um 60 Prozent gesunken. Dennoch muss und kann der Zelltest verbessert werden (*s. auch den Beitrag von Petry in diesem Heft*).

#### Abklärungsdiagnostik

Darunter versteht man die Untersuchung von Patienten mit einem konkreten Krankheitsverdacht (z. B. auf Krebs).

#### Exfoliativzytologie

Sobald sich an einer Schleimhaut (z. B. des Auges oder des Mundes) ein neu aufgetretener weißer, brauner oder roter Fleck zeigt, für den sich keine Entzündung als Ursache findet, gilt dieser als krebbsverdächtig und muss abgeklärt werden. Dies kann in der Regel durch Entnahme von einigen Zellen mit kleinsten Bürstchen und anschließender mikroskopischer Untersuchung geschehen (z. B. von der Bronchial-, Gallengangs-, Anal- oder Penisschleimhaut).

### **Körperflüssigkeiten**

Krebse, die sich in Hohlräumen entwickeln, geben Zellen in die entsprechenden Flüssigkeiten ab (z. B. aus der Harnblase in den Urin). Auch Gehirnflüssigkeit (Liquor) und Körperhöhlenflüssigkeiten werden auf das Vorliegen von Krebszellen hin mikroskopisch untersucht.

### **Punktionszytologie**

Tritt in einem inneren Organ (z. B. den Speicheldrüsen, der Schilddrüse, der Leber oder der Bauchspeicheldrüse) ein Knoten neu auf, so gilt dieser in der Regel als krebserdächtig und muss mikroskopisch untersucht werden. Mit Hilfe von Feinnadeln, die unter Ultraschall-, oder Computer-Tomographie-Kontrolle eingeführt werden, lassen sich komplikationslos Zellen für eine zytologische Diagnostik gewinnen.

### **Krebsfrüherkennung**

Darunter versteht man die Diagnose von Krebs im frühesten, heilbaren Stadium.

Für eine Vielzahl von Tumoren der Schleimhäute kann die Zytologie unblutig Vorstufen (Dysplasien) erkennen. Diese können dann minimal invasiv entfernt werden, so dass Krebs gar nicht erst entsteht (z. B. Augen-, Mund-, Gebärmutterhals- und Lungenkrebs).

Viele krebserdächtige Knoten in inneren Organen können mit Zytologie komplikationslos abgeklärt werden. Damit wird einerseits bis 95 Prozent der Betroffenen eine operative Abklärung erspart (bei Knoten in der Schilddrüse oder weißen Flecken der Mundschleimhaut). Andererseits können viele Tumoren festgestellt werden, solange sie noch heilbar sind.

### **Malignitätsgrading**

Darunter versteht man die Bestimmung der Bösartigkeit eines Tumors, die aber auch an Gewebe durchgeführt wird.

Bei manchen Tumoren (Prostatakarzinome, so genannte borderline-Tumore der Eierstöcke, Karzinoide des Darms) erlaubt die Zytologie mit ihren Hilfsmethoden die Erkennung so genannter Haustierkrebse, die unter Umständen vorerst keiner weiteren Behandlung bedürfen („Wait and see“).

### **Therapie-Monitoring**

Darunter versteht man die Beurteilung des Erfolges einer Strahlen- oder Chemotherapie.

Bei anderen Tumoren kann die Zytologie den Erfolg einer begonnenen Therapie beurteilen (z. B. des Bindehaut-, Lungen- oder Prostatakrebses).

### **Welche Methoden setzt die Zytologie ein?**

Jede zytologische Untersuchung beginnt mit der Färbung der unblutig entnommenen Zellen und deren Beurteilung unter dem Lichtmikroskop durch einen Pathologen. Bei Bedarf können an denselben Zellen folgende Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden:

Mit der DNA-Zytometrie können manche Krebse (z. B. Bindehaut-, Mund- oder Gebärmutterhalskarzinome) bis zwei Jahre früher als an Gewebsschnitten diagnostiziert werden. Für einige Tumoren, zum Beispiel das Prostatakarzinom, lässt sich damit auch deren Aggressivität bestimmen (Malignitäts-Grading). Da die Messungen an isolierten Zellen durchgeführt werden, die auch aus Gewebematerial (Stanzbiopsien z. B.) gewonnen werden können, rechnet man sie zur Zytologie

Mit der Immunzytochemie lassen sich Tumoren exakt typisieren (z. B. Bauchspeicheldrüsenkrebs).

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) dient der Früherkennung von verschiedenen Tumoren (z. B. des Harnblasen- oder des Rippenfellkrebses).

Mit der AgNOR-Analyse lassen sich gutartige von bösartigen Tumoren der Schilddrüse voneinander unterscheiden und Rippenfellkrebs an wenigen Zellen sicher erkennen.

Mit Hilfe der digitalen Bildanalyse lassen sich diese „Marker“ auch an der jeweils selben Zelle nacheinander objektiv messen (multimodale Zellanalyse; MMZA; s. den Beitrag von Prof. Aach in diesem Heft).

Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erlaubt eine Früherkennung weniger Tumorarten (z. B. von Lungenkrebs).

### **Anwendungsbeispiele der Zytologie**

#### **Prostatakarzinom**

Beim Prostatakarzinom kann die DNA-Zytometrie dazu beitragen, Übertherapien („overtreatment“) von besonders kleinen („klinisch insignifikanten“) und auch von kaum aggressiven Tumoren („sog. Haustierkrebse“) zu vermeiden. Wenn nur etwa 10 Prozent der an einem Prostatakarzinom Erkrankten daran ver-

sterben (National Cancer Institute 2006), so muss es eine große Zahl von nicht lebensbedrohlichen Prostata-tumoren geben. Dies sind vor allem die kleineren Krebse (Stadien T1 und T2) mit geringem Grad der Bösartigkeit (niedrigem Malignitätsgrad). 48 Prozent der Prostatakarzinome zeigen eine sog. diploide DNA-Verteilung, die mit einer sehr guten Prognose verbunden ist (Böcking 2006).

Zur Bestimmung der Tumorgöße stehen Ultraschall oder Computertomographie zur Verfügung. Der für die Prognose entscheidende Malignitätsgrad wird aber meist an Gewebebiopsien (Stanzbiopsien) subjektiv nach einem Schema des Amerikaners Gleason bestimmt. Da aber die niedrigen Gleason-Grade 1 und 2 an Stanzbiopsien praktisch nicht vergeben werden können (WHO 2004), warten Patienten und Urologen vergeblich darauf, einen „Haustierkrebs“ diagnosti-

ziert zu bekommen, selbst wenn ein solcher vorliegen sollte. Außerdem ist die Gleason-Gradierung schlecht reproduzierbar (ca. 70 Prozent), sie identifiziert nicht mit hinreichender Sicherheit die wahrscheinlich harmlosen (nicht fortschreitenden) Karzinome und ist nicht hinreichend repräsentativ für alle im Tumor vorkommenden Zelltypen.

Dagegen kann die DNA-Zytometrie objektiv, reproduzierbar und repräsentativ das ganze Spektrum von Tumorzellen erfassen und diejenigen identifizieren, die höchstwahrscheinlich harmlos sind. Die Tumoren, deren Zellen einen annähernd normalen Gehalt an Erbsubstanz DNA haben (diploid sind), sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht lebensbedrohlich. Sie erfüllen damit die Bedingungen für einen „Haustierkrebs“. Wenn der Patient damit einverstanden ist, genügt es, diese zu beobachten („Wait and see“).

Am 12. Mai 2005 fand im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen mit Unterstützung der Gmünder ErsatzKasse GEK ein Experten-Symposium zum Thema Prostatakrebs statt. Der Prostata-Krebs ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Er zeigt völlig unterschiedliche Verläufe von "Haustierkrebs" bis "Raubtierkrebs".

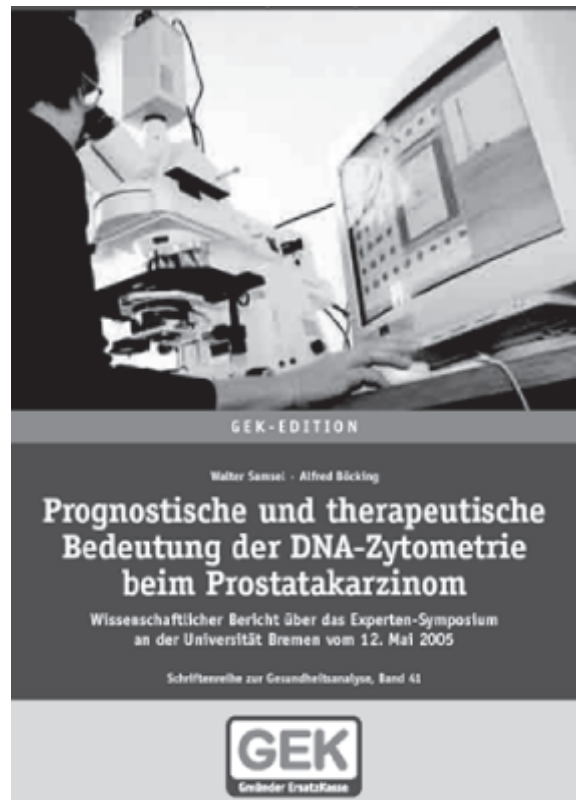
Um einerseits (nebenwirkungsreiche und Lebensqualität mindernde) Übertherapien zu vermeiden und andererseits eine exakte Prognoseabschätzung und Therapieplanung zu ermöglichen, ist es wichtig, Diagnoseverfahren an der Hand zu haben, die eine möglichst genaue Einschätzung der Aggressivität des Tumors (Tumor-Grading) ermöglichen.

Auf dem Symposium haben Wissenschaftler aus Deutschland, den USA und Schweden die Diagnoseverfahren beim Prostata-Ca und hier insbesondere die DNA-Zytometrie und ihre Bedeutung in diesem Zusammenhang diskutiert.

In diesem Symposiumsberichtsband finden sich die in Bremen gehaltenen Referate zur molekularen Entwicklung, zur Diagnostik und Bewertung des Malignitätsgrades (insbesondere mit der DNA-Zytometrie), zur Epidemiologie des Verlaufes der Erkrankung bei unterschiedlichen therapeutischen Verfahren, zur Darstellung der Literatur zum Thema DNA-Zytometrie etc. Nach Meinung dieser Experten sollte die DNA-Zytometrie unbedingt für die Therapieplanung und zur Verlaufskontrolle unter Therapie genutzt werden.

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – GEK-Edition  
Band 41, Sankt Augustin: Asgard-Verlag  
ISBN 3-537-44041-3 12,90 Euro.

Erhältlich im Buchhandel. Über [www.gek.de/10469](http://www.gek.de/10469) ist der Download einer PDF-Version des Buches möglich. Einzelne Exemplare können in GEK-Betreuungsstellen oder über [info@gek.de](mailto:info@gek.de) angefordert werden.



**Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom.**

Wissenschaftlicher Bericht über das Experten-Symposium an der Universität Bremen vom 12. Mai 2005.

Hg. von Walter Samsel und Alfred Böcking

Die DNA-Malignitäts-Gradierung des Prostatakarzinoms eignet sich daher dazu:

- Eine Operations-Indikation in den Stadien T1 und T2 zu stellen, wenn die Karzinome hohe DNA-Malignitätsgrade aufweisen (x-ploide und multiploide), d. h. besonders aggressiv sind („Raubtierkrebse“).
- Die besonders kleinen Tumoren zu identifizieren („clinically insignificant carcinomas“:  $<0,5 \text{ cm}^3$ ) sowie die in frühen Stadien (T1/T2), welche, erst recht bei älteren Männern, zunächst keiner Behandlung bedürfen. Das sind vor allem solche mit niedrigem DNA-Malignitätsgrad (d. h. diploide oder ggf. auch tetraploide Karzinome: Tribukait 1993, 2006).
- Prostatakarzinome zu erkennen, die wahrscheinlich auf eine alleinige Hormontherapie ungünstig reagieren werden (tetraploide: Tribukait 1993).
- Eine Überwachung des Erfolges einer Hormon- oder Strahlenbehandlung (Therapie-Monitoring) durchzuführen (Al Abadi 2006).

### **Gebärmutterhalskarzinom**

Die DNA-Zytometrie als Teil der Zytopathologie bietet, alleine an Abstrichen vom Muttermund durchgeführt oder in Kombination mit dem HPV-Test, verschiedene Möglichkeiten zur Verbesserung der Treffsicherheit der Krebsvorsorge-Zytologie:

- Schon heute könnte jeder der 3,5 Prozent krebsverdächtigen Vorsorgeabstriche pro Jahr (Pap-Gruppen III/IIID, Bollmann et al. 2005) unmittelbar mit der DNA-Zytometrie weiter abgeklärt werden (Böcking und Nguyen 2004).

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 93 Prozent kann beim Befund einer normalen DNA-Verteilung (DNA-euploid) das Auftreten von Krebs ausgeschlossen werden (Grote et al. 2004).

Dagegen lässt sich bei Nachweis von DNA-Aneuploidie in 76,3 Prozent feingeweblich bereits Krebs nachweisen. Die angesichts des Zeitaufwandes für eine DNA-Messung nicht kostendeckende Entlohnung von ca. 17 Euro dürfte ein wesentlicher Grund für die bisher weitgehend fehlende Akzeptanz der DNA-Zytometrie in der Krebsvorsorge-Zytologie sein.

- Als alternative Lösung des Problems der verbesserungsbedürftigen Treffsicherheit des herkömmlichen Pap-Tests kommt auch ein primäres „HPV-Screening“ bei Frauen über 30 Jahre in Frage (s. den Beitrag von Petry in diesem Heft). Da diese Untersuchung aber mit ca. 10 Prozent falsch-positiven Dia-

gnosen belastet ist (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. 2004), bedarf es eines Bestätigungstestes, ehe eine Gewebebiopsie veranlasst werden kann. Dafür eignet sich ein Gebärmutterhalsabstrich. Erst wenn sich darin fragliche Krebsvorstufen (sog. Dysplasien) finden, wird am selben Material noch eine DNA-Zytometrie angeschlossen. Pap-Test und DNA-Zytometrie dienen also als Filter für den hochsensitiven HPV-Test, um falsch-positive Diagnosen zu vermeiden. Damit wäre die sehr hohe Sicherheit des HPV-Hochrisiko-Testes zum Ausschluss eines Gebärmutterhalskarzinoms von 99,8 Prozent (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. 2004) mit der hohen Sicherheit der DNA-Zytometrie kombiniert, Karzinomzellen auch in verdächtigen Proben zu identifizieren (Grote et al. 2004, Bollmann et al. 2005). Im Sinne einer auch ökonomisch sinnvollen, stufenweisen Eindämmung der Risikopopulation würde der Pap-Test nur bei den 8,8 Prozent HPV-high-risk-positiven Frauen und die DNA-Zytometrie nur bei denjenigen mit zytologisch nachgewiesenen Dysplasien durchgeführt (bei ca. 3,5 Prozent der Gesamtpopulation). Damit wäre eine Erhöhung der Treffsicherheit mit einem wirtschaftlichen Einsatz der Mittel kombiniert.

- Eine ähnliche Treffsicherheit lässt sich auch mit der alleinigen Verwendung einer automatisierten DNA-Zytometrie an Dünnschichtpräparaten von Gebärmutterhalsabstrichen erreichen, wie sie andernorts bereits erfolgreich praktiziert wird. (Sun et al. 2005, Guillaud et al. 2006) erzielten mit dieser ökonomischen Methode zur Erkennung eines Frühstadiums des Gebärmutterhalskarzinoms eine Treffsicherheit (Sensitivität) von 74 Prozent.

Die DNA-Zytometrie ist eine in den Gebührenordnungen für Ärzte (EBM 2000plus und GOÄ) verankerte Leistung und kostet an Zellpräparaten (Feinnadelaspirationsbiopsien oder Abstrichen) 17,09 Euro sowie an Gewebepreparaten (Stanzbiopsien) 28,17 Euro für GKV-Patienten.

### **Ausblick für eine multimodale Strategie der Krebsvorsorge**

Fügt man die Untersuchungsmethoden

- Gebärmutterhals-Abstrich
- HPV-HR-Test
- Pap-Test
- Kolposkopie
- DNA-Zytometrie



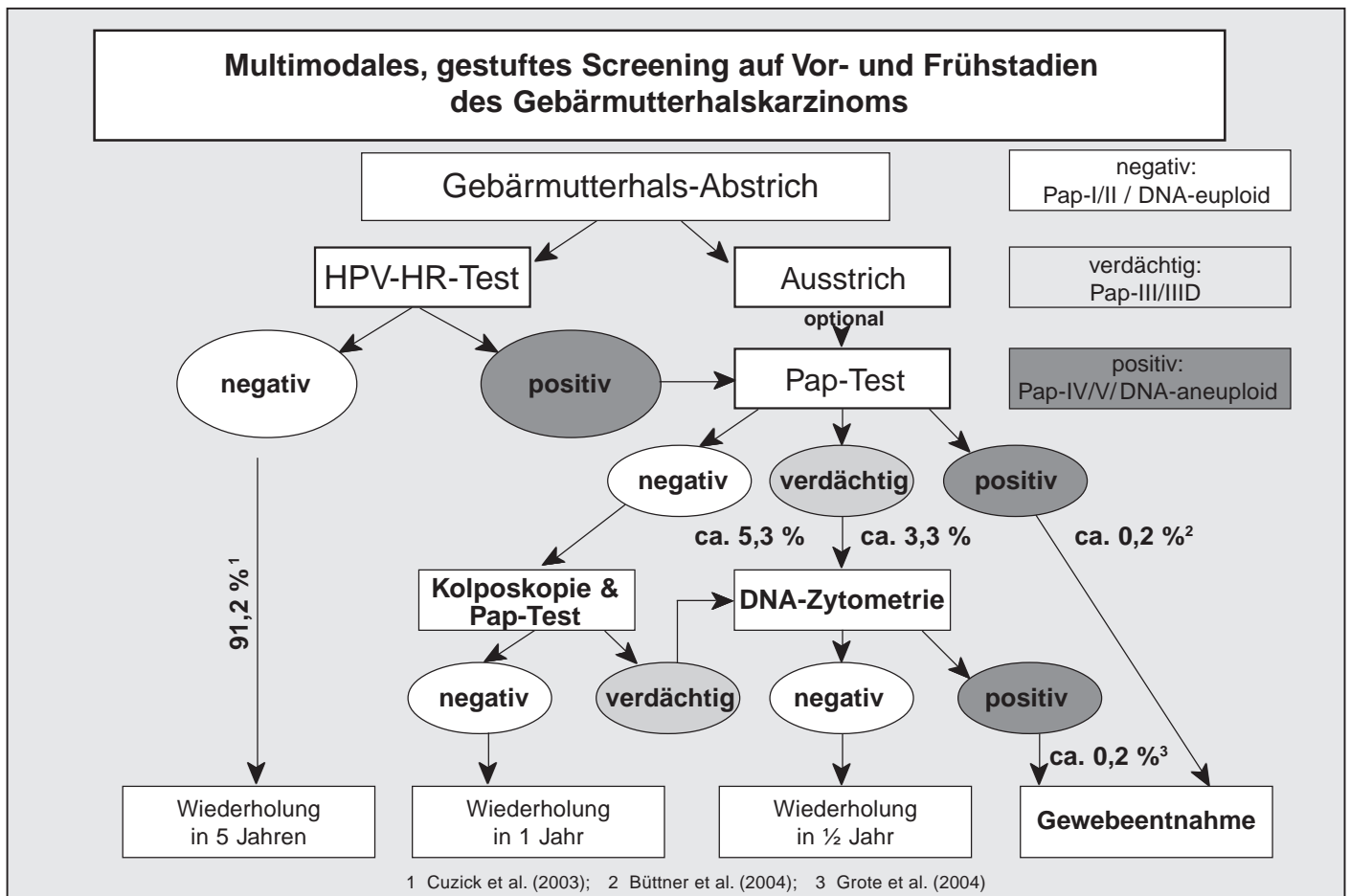


Abbildung 1

gemäß ihren jeweiligen Stärken in ein sinnvolles, gestuftes Ablaufschema, so ergibt sich der in Abbildung 1 dargestellte Algorithmus zum Screening auf Gebärmutterhals-Karzinome und deren Vorstadien an Abstrichen:

Von einem Gebärmutterhals-Abstrich wird ein Ausstrich angefertigt. Dieser wird nur archiviert, aber zunächst weder gefärbt noch mikroskopisch untersucht. Am Restmaterial wird ein HPV-HR-Test durchgeführt. Fällt dieser negativ aus, muss die Frau erst nach mehreren Jahren wieder einen erneuten Abstrich erhalten (s. den Beitrag von Professor Petry in dieser gpk-Sondernummer).

Fällt die Untersuchung dagegen positiv aus, wird im Sinne eines Reflex-Testes der archivierte Ausstrich gefärbt und mikroskopisch untersucht (Pap-Test). Fällt dieser negativ aus (Pap I/II), wird zur Sicherheit ein erneuter Abstrich, diesmal unter kolposkopischer Kontrolle, durchgeführt. Fällt der Pap-Test dagegen verdächtig aus (Pap-III/IIID), wird eine DNA-Zytome-

trie durchgeführt. Ergibt diese Aneuploidie als Hinweis auf Bösartigkeit, wird eine Gewebeprobe entnommen oder die Veränderung wird entfernt. Dasselbe geschieht, wenn der Pap-Test positiv ausfällt (Pap IV/V). Damit könnte jeder Testtyp seine Stärke ausspielen und seine jeweilige Schwäche würde durch andere Tests abgemildert. Durch die hohe Spezifität des HPV-HR-Testes würden der Mehrzahl der Frauen und dem Gesundheitssystem viele unnötige Pap-Tests erspart. Durch die hohe Spezifität der DNA-Zytometrie würden verdächtige HR-HPV- und Pap-Tests abgeklärt und damit unnötige Abklärungsmaßnahmen und Gewebentnahmen vermieden. Dem Pap-Test käme die Funktion eines Weichenstellers für weitere diagnostische Maßnahmen zu. Patientinnen würden nicht durch falsch-positive HR-HPV-Tests verunsichert, da nur ein mit zwei weiteren Methoden verdächtiger oder positiver Test therapeutische Konsequenzen hätte.

© gpk

Literaturangaben auf S. 33

# Zytopathologie und Computer

## Eine zukunftsweisende Allianz für die Krebsfrühdagnostik

### Von Til Aach und Dietrich Meyer-Ebrecht

Die Zytopathologie bietet, wie die vorangehenden Beiträge zeigen, viel versprechende Lösungen für die drei grundlegenden Defizite der heutigen Krebsdiagnostik:

- Tumorneubildungen können zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als mit bisher üblichen Verfahren erkannt werden, dadurch verbessern sich die Heilungschancen und verringern sich Folgekosten;
- die Diagnosen werden mit einer höheren Treffsicherheit gestellt, dadurch können unter anderem nicht notwendige Therapiemaßnahmen vermieden werden;
- ihre Methoden sind unblutig und schonend, sie werden daher vorbehaltloser angenommen und sind gleichzeitig kostengünstig.

Die Methoden, mit denen die Zytopathologie dieses erreicht, und ihr routinemäßiger Einsatz in Klinik und Labor stützen sich zwangsläufig auf moderne Informationstechnologien im Verbund mit leistungsfähigen automatisierten Bildanalyseverfahren. Werfen wir dazu einen Blick in die Radiologie, in der die Diagnostik ebenfalls auf der Grundlage von Bildern erfolgt: Mit dem Einzug digitaler Bildgebungsverfahren wie Computertomographie oder Kernspintomographie vor mehreren Jahrzehnten kommen dort seit nun vielen Jahren bildverarbeitende Computersysteme – „image workstations“ – am Arbeitsplatz zum Einsatz.

Mit ihrer Verbreitung in der Routineanwendung wurden auch komplexe digitale Bildanalyseverfahren und die computergestützte Auswertung in das Standardinstrumentarium der Radiologen aufgenommen. Der sich wandelnde Umgang mit dem Diagnosematerial, den Bildern und Bildserien forderte schließlich hochtechnologische digitale Infrastrukturen ein: Nur so können die mit der immensen radiologischen Bilderproduktion einhergehenden unvorstellbaren Datenmengen mit arbeitgerechter Geschwindigkeit transportiert und zuverlässig archiviert werden.

Die „filmlose Radiologie“, die die Radiologen nicht nur in der Handhabung des Arbeitmaterials effizient un-

terstützt, sondern ihnen darüber hinaus Werkzeuge für eine volle diagnostische Ausschöpfung der Bildinhalte bietet, ist heute Stand der Technik in jedem modernen Klinikum.

### Neue diagnostische Ansätze

Die Pathologie jedoch ist von dieser technologischen Entwicklung weitgehend unberührt geblieben. Das hat seine Gründe. Das „Arbeitspferd“ des Pathologen ist das Mikroskop. Der optisch präsentierte Ausschnitt des Zellen-Präparates unter dem Mikroskop bietet ein Bild, das mit seinem Detailreichtum weit über die anatomischen und funktionellen Darstellungen der oben erwähnten Radiologieverfahren hinausgeht. Hinzu kommt die unmittelbare manuelle Kontrolle über die Bewegung des Bildausschnittes, die für das visuelle Absuchen eines Präparates zwingend erforderlich ist.

Auch wenn die technologische Entwicklung stetig zu schnelleren Computern und größeren Speichern voranschreitet, und so ein digitaler Mikroskoparbeitsplatz für die Routine nun vorstellbar wird, ist dies nicht das primäre Ziel einer technologischen Entwicklung, die die Zytopathologie wirkungsvoll unterstützen soll. Wichtiger ist, die traditionellen, gut fundierten diagnostischen Vorgehensweisen durch quantitative Analysen, die sich dem Auge entziehen, ergänzen. So lassen sich auch neue diagnostische Ansätze erschließen, die auf jüngsten zell- und molekularbiologischen Erkenntnissen aufbauen.

Ein prominentes Beispiel für ein solches ergänzendes Verfahren ist die diagnostische DNA-Bildzytometrie. Im Gegensatz zur subjektiven visuellen Begutachtung der Zellbilder liefert das Verfahren quantitative Messwerte. Es stützt sich auf die Hypothese, dass mit einer bösartigen Veränderung einer Zelle auch eine chromosomale Veränderung einhergeht, also eine pathologische Veränderung des Chromosomensatzes, die sich wiederum in einer messbaren Abweichung des DNA-Gehalts darstellt.

Zur Sichtbarmachung des DNA-Gehalts wird das Zellmaterial mit einem Farbstoff präpariert, der sich an die DNA entsprechend dem im Zellkern vorhandenen Gehalt anlagert. Die durch diesen Farbstoff bewirkte Erhöhung der integrierten optischen Dichte des Präparats – vergleichbar mit der Schwärzung von klassischem Film bei Lichteinfall – entspricht daher dem DNA-Gehalt. Dieser kann nun aus der Helligkeit im digitalen Mikroskopbild für jeden einzelnen Zellkern bestimmt werden.

Dies ist ein exzellentes Beispiel für ein neues Paradigma in der Tumordiagnostik: „Sucht nach ursächlichen Zusammenhängen zwischen der Tumorbildung und zellulären oder sub-zellulären Eigenschaften und versucht, diese messtechnisch zu erfassen!“ Die wissenschaftliche Grundlage der DNA-Bildzytometrie wird durch neuere zellbiologische Forschungsergebnisse gelegt (Duesberg 2007). Diese Methode wurde bereits vor ca. zwei Jahrzehnten auf der Basis von Beobachtungen entsprechender Zusammenhänge entwickelt und technisch umgesetzt (Böcking 1984).

Auch zukünftig werden wir Ergebnisse aus der Grundlagenforschung erhalten, um neue diagnostische Ansätze zu entwickeln – letztere nicht ohne Mithilfe komplexer Bildanalyseverfahren. Auf weitere Beispiele werden wir noch zu sprechen kommen.

### **DNA-Bildzytometrie – eine zuverlässige und aussagekräftige Diagnosemethode**

Die diagnostische DNA-Bildzytometrie ist also seit vielen Jahren standardisiert und hat sich als zuverlässige und aussagekräftige Diagnosemethode bewährt. Dennoch hat sie sich nicht als Routinemethode etablieren können, zumindest nicht in Deutschland. Im Laufe der Jahre sind allein in Deutschland mindestens fünf kommerzielle Realisierungen des Messverfahrens auf dem Markt erschienen – und zum großen Teil wieder verschwunden.

Auch das hat Gründe. Keines der bisherigen Produkte war in seiner Handhabung befriedigend an die speziellen Bedürfnisse der Pathologen angepasst. Die Messprozedur war zeitraubend und erforderte eine aufmerksame interaktive Führung des Messprozesses. Und schließlich war die Messgenauigkeit oft verbesserungsbedürftig. So blieben die verfügbaren Zytometriegeräte bislang trotz des erwiesenen diagnostischen Gewinnes der DNA-Bildzytometrie Fremdkörper in der pathologischen Routine.

Die bestechenden diagnostischen Möglichkeiten der DNA-Bildzytometrie waren Motivation genug, dass

der auf medizinische Anwendungen ausgerichtete Lehrstuhl für Bildverarbeitung der RWTH Aachen die Realisierung des Verfahrens einer gründlichen Revision unterzog. Drei Zielmarken waren vorgegeben: Genauer, schneller, benutzerfreundlicher. Das Ergebnis ist ein Gerätekonzept, mit dem die diagnostische Bildzytometrie erstmals bei hoher Messgenauigkeit und angemessenem Bedienungskomfort ökonomisch in der Routine eingesetzt werden kann. Eine Vielzahl einzelner technisch-wissenschaftlicher Innovationen musste zusammenkommen, um dieses Ziel zu erreichen.

Sobald durch die Präparation des Zellmaterials erst einmal eine dem DNA-Gehalt entsprechende Farbstoffanlagerung wie oben beschrieben vorliegt, erscheint die optische Messmethode durch Mikroskop und anschließende digitale Auswertung recht unkompliziert. Eine genauere Überprüfung zeigte jedoch, dass vielerlei Störeffekte den Messprozess beeinträchtigen mit der Folge, dass die Messergebnisse zu diagnostischen Fehlinterpretationen führen können.

Erst eine akribische Untersuchung dieser Störeffekte, darunter vor allem prinzipielle physikalische Phänomene wie Beugung und Streuung, schuf die Basis für eine Optimierung des Messprozesses. Zur Kompensation dieser mit dem Messprinzip zwangsläufig einhergehender Störeffekte wurden leistungsfähige Korrekturverfahren entwickelt, die sich sogar an variierende Bedingungen anpassen können, indem sie die Information für die Fehlerkompensation den Messdaten selbst entnehmen.

### **Umsetzung des Erfahrungswissens zytopathologischer Experten in bildanalytisch verwertbare Merkmale**

Ein ernstes Hindernis für den Routineeinsatz der Methode ist bei bisherigen Produkten der Zeitaufwand für die Durchführung einer Analyse: Eine geschulte Fachkraft braucht 20 bis 40 Minuten, um die für die Messung benötigte Zahl der Zellen eines Präparates zu identifizieren, ihre Aufnahme zu veranlassen und die korrekte Eingrenzung der Zellkernfläche (terminus technicus: Segmentierung) zu kontrollieren. Abhilfe kann hier nur eine Automatisierung der Auswahl-, Aufnahme- und Segmentierungsprozesse schaffen.

Während eine automatische Steuerung eine eher unkomplizierte technische Aufgabe ist, stellt die automatische, präzise Erkennung der Umrandungen der Zellkerne eine größere Herausforderung an die digita-

le Bildanalytik. Jede Randkontur umschreibt die Fläche eines Zellkerns, innerhalb der dessen DNA-Gehalt aus der Bildhelligkeit berechnet wird. Sie hat damit einen primären Einfluss auf die Präzision des Endergebnisses. Mit komplexen, speziell an die Natur des Zellbildmaterials angepassten Verfahren konnten nun robuste Strategien zur automatisierten Erkennung der Zellkerne implementiert werden, die einer Kontrolle und manuellen Nachbearbeitung kaum mehr bedürfen.

Eine automatische Auswahl der Zellen schließlich, die diesem Messprozess unterzogen werden, stellt die schwierigste Aufgabe dar. Maschinelle Erkennungsverfahren mussten geschaffen werden, die die Zellen in die Kategorien „auffällige Zelle“, „unauffällige Zelle“, „Referenzzelle“ (benötigt für die Präparat-spezifische Kalibrierung des Messprozesses) und „zu verwerfendes Objekt“ einteilen – und dies bei einer hohen Variabilität der Erscheinungsform der Zellen. Von zentraler Bedeutung für die Lösung dieser als Klassifikation bezeichneten Aufgabe war die Umsetzung des Erfahrungswissens zytopathologischer Experten in bildanalytisch verwertbare Merkmale, sowie die Erarbeitung einer Bibliothek von manuell klassifizierten Zellbildern für das „Anlernen“ der Klassifikatoren.

Möglich war dies nur durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit eines über viele Jahre eingespielten Teams aus Ärzten, Ingenieuren und Informatikern, das Sprach- und Verständnissgrenzen im intensiven Dialog erfolgreich überwinden konnte. Dass auch die für eine weitgehende Automatisierung des Messprozesses notwendige automatische Zellauswahl realisierbar ist, stellen jüngste wissenschaftliche Veröffentlichungen unter Beweis (Guillard et al. 2006).

Genauso wichtig wie die Zuverlässigkeit und Präzision des Messprozesses ist das „User Interface“. Hierunter versteht man die Darstellung der Bilder, der Begleitinformation und der Messergebnisse, sowie generell die – möglichst ergonomischen – Bedienungsvorgänge der „image workstation“ einschließlich Mikroskop und Rechner durch den Benutzer. Die unmittelbare Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Technikteam war auch hier zwingend erforderlich, um die Vorstellungen und Wünsche der späteren Anwender in ein gebrauchstaugliches Produkt umzusetzen.

Ebenfalls entscheidend für eine nahtlose Integration in die Klinik- oder Laborumgebung sind Datenbankfunktionen für die mannigfaltigen benötigten und produzierten Informationen sowie Schnittstellen zur Vernetzung mit weiteren Arbeitsplatzsystemen und mit externen Datenverarbeitungsressourcen.

Quelle der zu analysierenden Bilder bleibt das Mikroskop. Nur eine hochqualitative Optik mit einer gut angepassten Digitalkamera sowie einer präzisen computersteuerbaren Mechanik ermöglicht reibungslose Arbeitsabläufe und verwertbare Ergebnisse. Hier setzt die Kompetenz des Mikroskop-Herstellers an: Die von unserem Hochschulforschungsteam mit Düsseldorfer zytopathologischer und Aachener technologischer Kompetenz bis zur Prototypreife erarbeitete Entwicklung wird derzeit von einem Konsortium des chinesischen Mikroskop-Herstellers Motic in Xiamen und einem Spin-off der British-Columbia Cancer Agency in Vancouver zu einem Produkt umgesetzt.

Der Großteil der Funktionalität des so entwickelten Systems ist nicht auf die speziellen Bildanalyseaufgaben der DNA-Bildzytometrie beschränkt. In der Entwicklung befinden sich weitere Analysemodule, die nahtlos in die Systemplattform eingebettet und dem Anwender optional zur Verfügung gestellt werden können. Bereits weit fortgeschritten ist ein Analysemodul für die Vermessung der Kernproteine, die auch als AgNOR-Regionen bezeichnet werden. Deren Ausdehnung, Lage und Konstellation erlaubt Rückschlüsse auf die Intensität der Proteinsynthese der Zelle.

So lassen diese Messwerte im Verbund mit den Ergebnissen der Bestimmung des DNA-Gehalts weitergehende Schlüsse auf den Typ und den Malignitätsgrad eines Tumors zu. Weitere diagnostisch relevante Möglichkeiten bietet die Anwendung so genannter immunzytochemischer Marker. Markerdemonstrationen, die für eine automatische Erkennung Markerpositiver Zellen besonders geeignet sind, können einer detaillierten Analyse vorgeschaltet werden, um aufgrund ihrer hohen Sensitivität sicher-negative Präparate von der weiteren Bearbeitung auszunehmen.

### **Blick in die Zukunft**

Bleibt zum Schluss noch ein an sich nahe liegender Gedanke: Wenn dasselbe Gerät unterschiedliche Analyseverfahren mit sich ergänzenden diagnostischen Informationen anbietet, könnten die Messergebnisse dann vielleicht sogar individuellen Zellen zugeordnet werden, das heißt, könnten ausgesuchte verdächtige Zellen mit einem ganzen Bündel sich ergänzender Information dargestellt werden?

Zugegeben, einzelne Zellen auf Präparaten nach erfolgter Entfärbung und neuerlicher Einfärbung wieder aufzufinden und präzise zur Deckung zu bringen, ist angesichts der unvermeidbaren mechanischen Ungenauigkeiten nicht trivial. Aber auch diese Aufgabe

ist inzwischen gelöst. Robuste so genannte Registrierungsalgorithmen wurden entwickelt, die Zellen in Bildaufnahmen für aufeinander folgende Analysen automatisch auf Bruchteilen von Mikrometern genau überlagern. Davon profitieren auch die Analyseverfahren, denn so können sogar subzelluläre Strukturen aus unterschiedlichen Darstellungen zusammengefügt werden. Zukünftige Produkte zytologischer Bildarbeitsplatzsysteme werden deshalb nicht nur

unterschiedliche Analysefunktionen bieten. Vielmehr werden sie mit der Option einer zellenbezogenen Zuordnung der sich ergänzenden Messwerte auch diese patentierte Multimodal-Zellanalyse bereitstellen, die dem Arzt eine bisher nicht gekannte umfassende diagnostische Grundlage bieten wird (Böcking et al. 2004, Bell et al. 2007).

© gpk

*Literaturangaben auf S. 34*

## **Prostatakrebs: Diagnose und Prognose**

Diese 2005 von der GEK vorgelegte Broschüre enthält für betroffene Patienten und ihre Ärzte wichtige Informationen zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Informationen darüber, wie man eine bessere Einschätzung der Gefährlichkeit eines gefundenen Tumors gewinnt, stehen im Zentrum des Heftes.

Davon können Patienten profitieren, für die eine an der unterschiedlichen Aggressivität des Tumors und ihrer persönlichen Lebenssituation orientierte „passgenaue“ Therapie besonders wichtig ist und die mit ihrem Arzt die Vor- und Nachteile von Behandlungsstrategien wie Operation, Bestrahlung, Hormontherapie oder kontrolliertes Abwarten in Ruhe besprechen wollen.

Bezugsmöglichkeiten:

Download unter [www.gek.de/10336](http://www.gek.de/10336) als PDF.

Außerdem erhältlich in GEK-Betreuungsstellen oder über [info@gek.de](mailto:info@gek.de)



## **Prostatakrebs – Diagnose und Prognose**

Bestellnummer 750 B

# Prostatakrebs

## DNA-Zytometrie-basierte, stadien- und aggressivitätsgerechte Therapie

Von Walter Ludwig Strohmaier und Andreas Gschwendtner

Prostatakrebs ist in der gesamten westlichen Welt der am häufigsten diagnostizierte Krebs bei Männern. In Deutschland wurden 2005 rund 48.000 Neuerkrankungen festgestellt (Robert Koch-Institut, Berlin). Betroffen sind vor allem Männer ab dem fünfzigsten Lebensjahr. Die Problematik der Diagnose Prostatakrebs zeigen Zahlen von Scardino u. a. auf: Rund 40 Prozent aller Männer entwickeln im Laufe ihres Lebens Prostatakrebs, eine bedeutsame klinische Erkrankung entwickeln aber nur 10 Prozent und nur 3 Prozent sterben daran (Scardino u. a. 1992).

So kommt es, dass in der Mortalitätsstatistik bösartiger Erkrankungen bei Männern das Prostatakarzinom mit 12.000 Todesfällen pro Jahr erst an dritter Stelle rangiert (Statistisches Bundesamt). Anders formuliert bedeutet dies, dass in Deutschland nur etwa 25 Prozent aller Männer, bei denen Prostatakrebs festgestellt wurde, auch an ihrem Tumor sterben (48.000 Neuerkrankungen gegen 12.000 Todesfälle pro Jahr).

Wahrscheinlich ist die Zahl der Todesfälle sogar noch überschätzt, da auf Todesbescheinigungen fälschlicherweise oft die Krebsdiagnose als Todesursache angegeben wird, obwohl die Patienten nachweislich tumorfrei waren (beim Prostatakrebs ca. 30 Prozent, Hölzel u. a. 2002).

Diese Diskrepanz zeigt das Dilemma der Früherkennung und Behandlung des Prostatakrebses: Prostatakarzinom ist nicht gleich Prostatakarzinom, das heißt, die Tumoren sind bezüglich ihrer Aggressivität außerordentlich unterschiedlich. Julius Hackethal hat diese Tatsache bereits in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts mit den Begriffen „Haustierkrebs“ und „Raubtierkrebs“ zum Ausdruck bringen wollen. Aus dieser Problematik leiten sich letztlich zwei Fragen ab: **1.** Wann muss ich welches Prostatakarzinom behandeln und **2.** macht die Früherkennung Sinn?

### Früherkennung

Seit 1971 ist für Männer ab dem 45. Lebensjahr die jährliche Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs durch Tastuntersuchung in Deutschland gesetzlich verankert. In der Praxis wird dieses Angebot aber

nur von knapp 15 Prozent angenommen. Mit der Tastuntersuchung lassen sich aber nur wenige Tumoren in einem noch heilbaren Stadium diagnostizieren: bei positivem Tastbefund haben bereits 40 bis 70 Prozent der Karzinome die Organgrenzen überschritten (Börgermann, Rübben 2006).

Mit der Einführung des PSA-Tests (PSA = prostata-spezifisches Antigen) in den späten achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts hat sich die Früherkennungssituation beim Prostatakrebs komplett verändert. Der PSA-Test ist bislang aber nicht eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungen im Rahmen der Krebsfrüherkennung. Durch diesen einfachen Bluttest können zwar – je nach Schwellenwert – 75 bis 85 Prozent der entdeckten Karzinome in einem heilbaren Stadium erkannt werden (Carter 1999). Andererseits beträgt die Krebsfindungsrate – wiederum je nach Schwellenwert – nur 25 bis 30 Prozent (Thompson 2003). Das bedeutet in der täglichen Praxis eine große Zahl unnötiger PSA-Bestimmungen, Prostatabiopsien und Behandlungen.

Die Effektivität der Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs ist zurzeit noch nicht bewiesen. Um diese Frage zu beantworten, laufen momentan 2 große Studien: die „European Randomized Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC)-Studie und die „Prostate, Lung, Colorectal and Ovary“ (PLCO)-Studie in den USA. Definitive Ergebnisse sind aber nicht vor 2008 bis 2010 zu erwarten.

Dennoch lassen sich aus den Erkenntnissen der vergangenen Jahre Folgerungen ziehen, wie man die Früherkennung des Prostatakrebses sinnvoller gestalten kann: Feste jährliche Intervalle sind nicht erforderlich. Bei niedrigen PSA-Ausgangswerten (< 2 ng/ml) können sicher zweijährliche, möglicherweise auch noch längere Intervalle ohne signifikante Risikozunahme empfohlen werden (Börgermann, Rübben; Ross). Vorab-Auswertungen des holländischen Armes der ERSPC-Studie zeigen, dass vierjährige Kontrollintervalle bei primär unauffälligem Erstbefund ausreichend sind, um Tumoren noch in heilbaren Stadien zu erfassen (van der Crujsen-Koetter u. a.).

Wird diese Früherkennung regelmäßig wahrgenommen, bietet sich mit der Verlaufsbeobachtung der PSA-Werte (so genannte PSA-velocity) ein weiterer Marker an. Bei Prostatakrebs steigt der PSA-Wert erheblich schneller an als bei gutartiger Vergrößerung. Als Schwellenwert für Krebsverdacht kann ein Anstieg von 0,5 ng/ml/Jahr Anwendung finden (Börgermann, Rübben). Ferner muss die Prostatagröße in die Bewertung einbezogen werden, da der PSA-Wert auch stark von ihr abhängt (Flaig u. a. 2007).

Durch eine derartige individuell ausgerichtete Früherkennung lassen sich Kosten und zum Teil auch komplikationsbehaftete Untersuchungen sparen.

### Wann welche Therapie?

Da viele Prostatakrebsfälle nicht zum Tode des Betroffenen führen, müssen sie auch nicht in jedem Falle behandelt werden. Neuere Daten legen nahe, dass bis zu 30 Prozent der Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden, an einem klinisch unbedeutenden Krebs („Haustierkrebs“) litten (Johansson 2004).

Da alle Behandlungsverfahren, die bei Prostatakrebs zum Einsatz kommen, Nebenwirkungen bzw. Folgeerscheinungen haben, die die Lebensqualität zum Teil erheblich beeinträchtigen können (z. B. Inkontinenz, Sexualektionsstörungen), ist eine Übertherapie daher bedeutsam (Albers und Jakse 2005; Steineck u. a. 2002).

### Risikomarker

Für eine risikoadaptierte Behandlung ist es daher von allergrößter Bedeutung zu erkennen, ob ein Prostatakrebs aggressiv ist oder nicht. Dafür stehen verschiedene Parameter zur Verfügung: Abgesehen von den in der Forschung befindlichen Größen wie Onkogene, Tumorsuppressorgene, Mikrogefäßdichte stehen für die Praxis Tumolvolumen, Differenzierungsgrad bzw. Gleason-Score die DNA-Zytometrie (Bichler 2006; Bonkhoff 2006; Epstein 2004).

Leider lässt sich im Einzelfall mit den meisten der genannten Größen nicht mit ausreichender Sicherheit die Prognose des Prostatakrebses vorhersagen. Chakravarti und Zhai (2003) haben in einer ausgedehnten Literaturrecherche molekulare und genetische Marker hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Prognose geprüft. Der Gleason-Score, der am histologischen Präparat ermittelt wird, erlaubt zwar eine prognostische Aussage hinsichtlich der Lebenserwartung (bei niedrigem Gleason-Score 2–4 ist das Risiko, an Pro-

statakrebs innerhalb von 15 Jahren zu sterben, sehr gering [Albertson u. a.]), die meisten Gleason-Score-Bestimmungen, die von den Pathologen durchgeführt werden, liegen aber in einem „Graubereich“ von 5–6. Außerdem ist die Reproduzierbarkeit dieser Methode gering (Rousselet u. a.).

### DNA-Zytometrie

Einzig die DNA-Zytometrie wurde als viel versprechender Marker eingestuft, der in extensiven biologischen und klinischen Studien seinen Stellenwert als Prognosefaktor gezeigt hat. Insbesondere durch die Arbeiten von Tribukait (1993, 2006) konnte gezeigt werden, dass mit der DNA-Zytometrie die prognostische Einschätzung deutlich verbessert werden kann. Zusätzlich erlaubt sie auch eine Beurteilung, ob ein fortgeschrittener Krebs auf bestimmte Medikamente (z. B. Hormonenzugstherapie) anspricht oder nicht.

Beides ist eine Voraussetzung für die im Einzelfall zu treffende, risikoadaptierte Therapieentscheidung. Dies hat auch die WHO anerkannt und empfohlen, dass neue Behandlungsmethoden für den Prostatakrebs nur unter Mitführung einer DNA-Zytometrie geprüft werden sollen (Schröder u. a. 1994).

Die DNA-Zytometrie hat bislang allerdings nicht den Stellenwert erlangt, der ihr auf Grund der obigen Ausführungen zukommen sollte. Dabei ist sicherlich zu berücksichtigen, dass nicht ausschließlich medizinische Argumente eine Rolle spielen bei der Verbreitung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Fachliche Interessen und Vergütungsaspekte sind dabei oftmals auch entscheidend.

### Methodik DNA-Zytometrie

Es ist hinlänglich erwiesen, dass die Ploidiebestimmung mittels DNA-Zytometrie als ein objektives Verfahren zum Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms verwendet werden kann (Bichler K.H. 1996). Das Verfahren basiert auf folgendem Prinzip:

Die Bild-zytometrische DNA-Analyse ist eine mikroskopische Technik zur Bestimmung des DNA-Gehaltes von Zellkernen. Der Gesamt-DNA-Gehalt eines Zellkernes einer Tumorzelle kann als Marker für den Nachweis chromosomaler Aberrationen im Genom der erkrankten Zelle verwendet werden ( Böcking A. u. a. 1994). Maligne Tumoren sind genetisch instabil und weisen daher häufig schwere chromosomale Störungen auf. Je schwerer diese genetischen Veränderungen sind, desto aggressiver verhält sich der bösar-

tige Tumor. Zellen mit abnormer Zusammensetzung des Chromosomensatzes werden in der DNA-Zytometrie als DNA-aneuploid bezeichnet. Ein hohes Maß an Bild-zytometrisch nachweisbarer DNA-Aneuploidie ist daher ein Indikator für ein gesteigertes malignes Potenzial von Tumorzellen.

Hochgradig DNA-aneuploide Prostatakarzinome haben ein aggressives Wachstumsverhalten und eine schlechte Prognose; sie sprechen nicht auf eine Hormontherapie an. Diploide Tumoren dagegen verhalten sich nicht aggressiv und haben eine gute Prognose; sie lassen ein gutes Ansprechen auf eine Hormontherapie erwarten. Eigene Untersuchungen belegen, dass dieses biologische Verhalten nicht nur für fortgeschrittene Prostatakarzinome gilt, sondern bereits bei sehr kleinen Prostatakarzinomen zutrifft (Horninger u. a. 2004). Dies bedeutet, dass auch die kleinen Tumoren, die heute mithilfe der Früherkennung erfasst werden, mittels DNA-Zytometrie in Bezug auf ihr biologisches Wachstumsverhalten sicher beurteilt werden können.

Für die Ploidiebestimmung werden Zellvereinzlungspräparate von formalin-fixiertem und in Paraffin eingebetteten Prostatastanzzylindern angefertigt und nach Feulgen gefärbt. Das Präparat wird unter dem Mikroskop analysiert, und es werden jene Zellen vom Beobachter ausgewählt, die für die DNA-Analyse von Interesse sind.

Die von einer Videokamera aufgenommenen Bilder werden digitalisiert und von einem Computer mittels Grauwertanalyse ausgewertet. Nach Messung von 300 (interaktiv) bis zu 3.000 (automatisiert) Tumorzellkernen wird das Messergebnis als Frequenzhistogramm der optischen Dichte ausgegeben und interpretiert. Die heute gängige Histogramminterpretation beruht auf der Stammlinieninterpretation nach Prof. Böcking.

Die DNA-Zytometrie hat gegenüber dem Gleason-Score den großen Vorteil, besser reproduzierbare und damit objektive Ergebnisse zu liefern. Die dafür notwendige Technik ist zudem heute durch den Preisverfall auf dem Computer- und Kamerasektor relativ preisgünstig. Die verfügbare Software erlaubt eine fast vollständige Automatisierung.

Die notwendigen Maßnahmen zur Probenaufbereitung lassen sich in so gut wie jedem Pathologischen oder Zytologischen Institut bewältigen. Messung und Auswertung sind leicht standardisierbar (Haroske u. a. 2001). Die Gestehungskosten sind dabei im Vergleich von z. B. genetischen Untersuchungen minimal. Dies

ist in Zeiten eines steigenden Kostendrucks im medizinischen System von besonderer Bedeutung.

Voraussetzung ist allerdings, dass Untersuchungsmaterial aus der Vorsteherdrüse repräsentativ gewonnen werden kann. Die dafür notwendige Biopsie muss standardisiert durchgeführt werden, um dies sicherzustellen.

### Fazit

Ob eine Früherkennung des Prostatakrebses generell die Sterblichkeit an diesem Tumor senken kann, ist bislang noch nicht erwiesen. Die bisherigen Erkenntnisse zeigen aber, dass insbesondere bei Männern zwischen 45 und 65 Jahren Früherkennung sinnvoll sein kann, da die Lebenserwartung hoch und durch Früherkennung Tumoren in heilbaren Stadien entdeckt werden können.

Die Früherkennung muss „maßgeschneidert“ sein. Sie sollte die Bestimmung des PSA-Wertes, die Tastuntersuchung und Größenbestimmung (Ultraschall) der Prostata enthalten (Al-Azab u. a. 2007). Dies setzt eine hohe Erfahrung des Untersuchers voraus. Nur dadurch kann der PSA-Wert sinnvoll eingeschätzt werden. Jährliche Untersuchungsintervalle sind bei unauffälligem Befund nicht erforderlich, hier reichen zwei-, wahrscheinlich sogar vierjährige Abstände aus.

Die Diagnostik bei Verdacht auf Prostatakrebs sollte unbedingt die Durchführung einer DNA-Zytometrie beinhalten. Sie sollte in die Therapieempfehlung einbezogen werden, da sie der verlässlichste Prognosemarker ist, den wir momentan zur Verfügung haben. Auf diese Weise lassen sich unnötige Behandlungsmaßnahmen mit teilweise schweren Folgeerscheinungen vermeiden, aber auch Risikosituationen erkennen, in denen unmittelbar gehandelt werden muss. Die Vergütung der genannten Maßnahmen muss – im Gegensatz zu den derzeitigen Bedingungen – auch kostendeckend sein, um eine allgemeine Akzeptanz bei den Leistungserbringern zu finden.

Ein solches Gesamtkonzept lässt dennoch erwarten, sinnvoll Kosten im Gesundheitswesen zu sparen. Diese Überlegungen müssen unbedingt auch Eingang in die aktuelle Diskussion um Prostatakrebszentren (ähnlich wie Brustkrebszentren) finden. Die Kriterien, die derzeit als Voraussetzung für die Zertifizierung solcher Zentren geplant sind, lassen ansonsten erwarten, Prostatakrebs um jeden Preis zu diagnostizieren und möglichst „radikal“ zu therapieren.

© gpk

*Literaturangaben auf S. 34*



# Gebärmutterhalskrebs

## Der HPV-Test als sinnvoller Teil einer multimodalen Krebsvorsorge

Von Karl Ulrich Petry

### Einleitung

Nur bei wenigen Karzinomen ist es möglich, ihre Entstehung durch eine medizinische Vorsorgeuntersuchung zu verhindern. Der Gebärmutterhalskrebs ist ein solcher Ausnahmefall. Ohne Vorsorge-Untersuchungen würde fast jede zwanzigste Frau an diesem Tumor erkranken (Siebert 2006). Dank Vorsorgeabstrich (Pap-Test) ist dieser bösartige Tumor mit ca. 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland relativ selten (Siebert 2006). Durch den Zell-Abstrich vom Muttermund können Vorstufen erkannt und durch deren Behandlung eine Krebsentstehung verhindert werden.

Der Erfolg der Krebsvorsorge ist unstrittig. Dieser erklärt sich aber mehr durch die Besonderheiten bei der Entstehung des Gebärmutterhalskarzinoms als durch die Qualität der Vorsorge. Gerade das deutsche Vorsorgekonzept weist zahlreiche Mängel auf. Zu häufige Abstriche resultieren in zu zahlreichen Fehlbehandlungen und verursachen zudem erhebliche, vermeidbare Kosten für die Abklärung unklarer Zellbefunde. Diese liegen inzwischen über den Behandlungskosten für Patientinnen mit klinisch manifestem Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom).

Essentielle Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist eine Infektion mit bestimmten humanen Papillom-Viren (HPV). Das bietet nicht nur langfristig die Möglichkeit, diesen Tumor durch eine Impfung zu verhindern, sondern erlaubt bereits heute eine an das individuelle Risiko der einzelnen Frau angepasste Krebs-Vorsorge. Etwa 5 Prozent der weiblichen Bevölkerung über 30 Jahre sind Trägerinnen sog. Hochrisiko-HPV-Typen. Nur diese bedürfen einer intensiveren Vorsorge.

Für 95 Prozent der Frauen besteht dagegen keinerlei Krebsrisiko am Muttermund. Ihnen sollten daher unnötige Abklärungen und Fehlbehandlungen erspart werden. Dieses Konzept wird seit Februar 2006 in einem Wolfsburger Pilotprojekt erfolgreich umgesetzt, das nachfolgend ausführlicher dargestellt werden soll.

### Grundlagen der Krebsfrüherkennung (Screening-Untersuchungen)

Für Reihenuntersuchungen zur Krankheitsfrüherkennung hat sich der englische Begriff „screening“ eingebürgert. Screening-Untersuchungen müssen bestimmte Qualitätsmerkmale erfüllen. Ein guter Suchtest muss vor allem eine hohe Sensitivität für die gesuchte Krankheit aufweisen (Rate richtig erkannter Kranker), aber möglichst auch eine genügende Spezifität (Rate richtig erkannter Gesunder). Jede Verminderung an Sensitivität eines Screening-Tests führt zu einer Zunahme nicht erkannter Krankheiten, jeder Verlust an Spezifität führt dazu, dass zu viele Gesunde ein positives Testergebnis erhalten, obwohl die gesuchte Krankheit gar nicht vorliegt. Gegebenenfalls muss ein hinreichend sensitiver Suchtest mit einem spezifischen Bestätigungstest kombiniert werden, da kaum ein Test alleine beide Anforderungen befriedigend erfüllt. Für die erkannten Früh- oder Vorstufen eines Krebses muss schließlich ein ausreichendes therapeutisches Konzept vorliegen. Die Kosten des Such- und ggf. des Bestätigungstestes sollten bei Massenuntersuchungen unter denen der durch die Früherkennung vermiedenen liegen. Weiter sollten Suchteste einfach in der Durchführung sein, wenig unklare Befunde liefern und eine gute Reproduzierbarkeit besitzen.

### Konzept der Vorsorge bei Gebärmutterhalskrebs

Der Gebärmutterhalskrebs ist in Bevölkerungen ohne Vorsorgeprogramme der häufigste bösartige gynäkologische Tumor, regional sogar das häufigste Karzinom der Frau. Die Zahl der jährlichen weltweiten Neuerkrankungen wird auf knapp 500.000 geschätzt (Boyle 1997). Junge Frauen sind überdurchschnittlich häufig betroffen. Dies erklärt auch, warum dieser Tumor der häufigste Krebs in der Schwangerschaft ist. Eine Frau, die am Gebärmutterhalskrebs verstirbt, verliert in Europa durchschnittlich 25 Lebensjahre, kein anderes Karzinom führt zu einem ähnlich hohen Verlust an Lebenserwartung (Burnet NG 2005).

Die Vorsorge funktioniert durch mikroskopische Erkennung von Vorstufen des Karzinoms im zytologischen Abstrich (Pap-Test). Vorstufen sind oberflächliche Zell- bzw. Gewebeveränderungen, die noch nicht bösartig sind und keinerlei Beschwerden verursachen. Durch die Entfernung dieser Vorstufen (Cervicale Intraepitheliale Neoplasien = CIN) wird die Entstehung eines bösartigen Tumors unterbunden. Der Sachverhalt wird dadurch kompliziert, dass Krebsvorstufen spontan ausheilen können.

Das auf dem Pap-Test basierende Früherkennungsprogramm hat in Deutschland seit seiner Einführung im Jahre 1971 zu einem Rückgang der Häufigkeit des invasiven Zervixkarzinoms und der dadurch bedingten Sterblichkeit um etwa 60 Prozent geführt (Siebert 2006). Zweifel daran, dass dies tatsächlich ein durch diese Vorsorgeprogramme bedingter Effekt ist, konnten u. a. durch eine Untersuchung aus Neu Mexiko ausgeräumt werden (Chao et al. 1996).

### **Schwächen der derzeitigen Krebsvorsorge für das Gebärmutterhalskarzinom in Deutschland**

Erfolg und Kosteneffizienz der zytologischen Untersuchung eines Abstriches zur Früherkennung eines Gebärmutterhalskarzinoms sind zwar unbestritten, sowohl die Methode selbst als auch die Organisation der Vorsorge-Untersuchungen in Deutschland weisen aber verschiedene Mängel auf:

- Hierzulande erfolgt die Teilnahme an der Vorsorge-Untersuchung, wie in den meisten Industrienationen, freiwillig, d. h. aus eigenem Antrieb der Frauen. In den skandinavischen Ländern, in England und den Niederlanden ist das Programm dagegen zentral organisiert. Legt man die erreichte Absenkung der Häufigkeit des Vorkommens (Inzidenz) des Zervixkarzinoms zugrunde, sind zentral gelenkte Vorsorgeprogramme, unabhängig vom Intervall der Untersuchungen, deutlich erfolgreicher (Klug 2003).
- Der Pap-Test hat im Literatur-Mittel eine Sensitivität (Entdeckungsrate) von nur 53 Prozent und eine Spezifität von 96 Prozent (Cuzick et al. 2006). Das heißt, nur jede zweite Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs wird durch den entnommenen Abstrich entdeckt, und in vier Prozent der verdächtigen Abstriche handelt es sich um einen Fehlalarm.
- Die empfohlenen Intervalle zwischen den Routineabstrichen schwanken zwischen einem (USA, Deutschland) und fünf Jahren (Finnland). Der kurze Abstand bringt es mit sich, dass bei Vorsorgeteilneh-

merinnen in Deutschland besonders viele Abstriche entnommen werden. In einer eigenen Langzeituntersuchung (Petry 2003) an 3.600 gesunden Frauen, die nicht an Krebsvorstufen erkrankt waren, erhielten dennoch jedes Jahr jeweils mehr als 2 Prozent auffällige zytologische Befunde, die Kontrolluntersuchungen in Form weiterer Abstriche erforderlich machten. Innerhalb von fünf Jahren wurde bei jeder 10. Teilnehmerin mindestens eine Kontrolluntersuchung erforderlich. Internationale Fachgesellschaften empfehlen deshalb mindesten dreijährige Intervalle. (Arbyn M; IARC European guidelines 2007)

- Unklare, krebverdächtige Abstrichbefunde werden in Deutschland zunächst über viele Monate hin kontrolliert und bei Persistenz meist durch die so genannte Messerkonisation abgeklärt (Petry 2006). Diese Vorgehensweise ist kostenintensiv und komplikationsträchtig. Keine andere Methode führt bei nachfolgenden Schwangerschaften zu so vielen Komplikationen (Kyrgiou et al. 2006). In anderen Ländern erfolgt die Abklärung sehr viel schonender und kosteneffizienter durch Muttermundspiegelung, ggf. mit Knipsbiopsien.

Für die „Versager“ des Pap-Testes (falsch-negative Befunde) kommen zwei Ursachen infrage: eine technisch unzureichende Entnahme des Abstriches durch den Frauenarzt (Entnahme-Fehler) und ein Übersehen verdächtiger Zellen durch den Zytologen (Diagnose-Fehler). In einer Studie aus Schottland wurde in 22 Prozent der übersehenen Krebse ein Diagnose-Fehler angenommen, in 12 bis 22 Prozent ein gesicherter Entnahmefehler. Um diesen zu senken, darf in Deutschland seit dem Jahr 2007 der Abstrich nicht mehr mit einem Watteträger entnommen werden. Stattdessen muss die Kombination von einem Spatel mit einem Bürstchen verwendet werden (Aktueller Gesetzestext). Dass für mehr als 50 Prozent der Versager des Pap-Testes die Ursache bisher unbekannt ist erklärt, dass es nirgends gelungen ist, dieses Karzinom völlig zu verhindern, selbst in Bevölkerungen mit optimaler Krebs-Vorsorge. In England hatten mehr als 60 Prozent aller vor dem 45. Lebensjahr am Zervixkarzinom verstorbenen Patientinnen vor der Diagnosestellung regelmäßig am Früherkennungsprogramm teilgenommen (Macgregor et al. 1994).

### **HPV-Nachweis im primären Screening**

Nahezu alle Gebärmutterhalskarzinome entstehen aus einem chronischen Infekt der Schleimhaut mit bestimmten, risikoreichen humanen Papillom-Viren

(HR-HPV). Typischerweise findet sich die höchste Durchseuchung mit genitalen HPV-Typen bei sexuell aktiven jungen Männern und Frauen zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr. Die Mehrzahl dieser Infektionen ist jedoch völlig harmlos. Es kommt in ca. 80 Prozent der Fälle binnen 18 Monaten zu einer Spontanremission (Ho et al. 1998). Verschiedene Faktoren wie Rauchen, Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, zelluläre Immunschwäche (AIDS) u. a. begünstigen ein Andauern des HPV-Infektes der Schleimhaut-Zellen, der im weiteren Verlauf zur Entstehung von Vorstufen und schließlich dem invasiven Zervixkarzinom führen kann (Ho et al. 1995, Koutsky et al. 1992, Petry et al. 1994).

Eine anhaltende Infektion mit HPV-Typen der Hochrisikogruppe (v. a. Typen 16 und 18) ist zwar die notwendige und ursächliche Voraussetzung für die Entstehung des Gebärmutterhalskarzinoms, aber nur selten dessen Folge. Im Mittel rechnet man damit, dass nur 11 Prozent der Frauen, welche eine andauernde Infektion mit HR-HPV-Typen haben, im Lauf der Jahre ein Gebärmutterhalskarzinom entwickeln (positiver Prädiktionswert: Petry et al. 2003).

Kommt es tatsächlich zur Entwicklung eines solchen, dann gehen diesem typischerweise zunächst geringgradige, später schwergradige mikroskopische Schleimhaut-Veränderungen voraus. Da in den meisten untersuchten Populationen der Altersgipfel für HPV-Infektionen des Gebärmutterhalses bei ungefähr 25 Jahren liegt, der für klinisch manifeste Karzinome aber bei ca. 50 Jahren, dürfte die durchschnittliche Entstehungsgeschichte dieses Krebses 20 bis 30 Jahre dauern. Alle bisher erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Entstehung des Gebärmutterhalskarzinoms aus einem HR-HPV-Infekt bis auf sehr wenige Ausnahmen länger als acht Jahre dauert (Hildesheim et al. 1999).

Für einen Einsatz des HR-HPV-Tests im primären Screening auf Vorstufen eines Gebärmutterhalskrebses lassen sich hieraus drei wichtige Aussagen ableiten:

1. Ein negativer HR-HPV-Test schließt mit nahezu 100-prozentiger Sicherheit aus, dass es im Verlauf der nächsten acht Jahre zur Entstehung eines Gebärmutterhalskarzinoms kommt.
2. Ein positiver HR-HPV-Test beweist noch keinesfalls das Vorliegen von Krebs oder seiner Vorstufen (Cervicale Intraepitheliale Neoplasien) und bedarf daher einer Bestätigung durch einen weiteren Test.

Die Mehrzahl der Fälle ist durch vorübergehende HPV-Infektionen bedingt, die sich spontan zurückbilden.

3. Der HPV-Nachweis weist als halbautomatischer Labortest keinen Interpretations- und nur einen geringen Abnahmefehler auf.

Der Vorteil des HR-HPV-Tests ergibt sich somit aus seinem hohen und für einen langen Zeitraum gültigen negativen Vorhersagewert von 99,6 Prozent für echte Krebsvorstufen (Kjaer 2006). Das bedeutet, dass nur 4 von 1.000 HR-HPV-negativen Frauen innerhalb von fünf Jahren eine echte Krebsvorstufe entwickeln werden. Eine Erkrankung am Gebärmutterhalskrebs ist für fünf Jahre für diese Frauen zu 100 Prozent ausgeschlossen. Für Frauen mit einem negativen Testergebnis ist eine Verlängerung des Screeningintervalls auf fünf bis sechs Jahre möglich. In zwei großen Langzeitstudien war das Auftreten eines invasiven Zervixkarzinoms bei negativem HR-HPV-Test mit höherer Sicherheit ausgeschlossen als derzeit durch jährliche zytologische Routinetests (Kjaer et al. 2006, Khan et al. 2005).

Der Nachweis von HPV-Antikörpern im Blutserum oder der immunzytochemische Nachweis von Kapselantigenen im Abstrich sind bei der Krebsvorsorge untauglich. Als HPV-Test etabliert ist bisher ausschließlich der Nachweis von Virus-DNA. Der Hybrid-Capture-2-Test (HC2) ist dazu der derzeit einzige von der US amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für das Screening zugelassene HPV-Test.

In gesundheitsökonomischen Analysen zeigte sich, dass die zusätzliche Einführung des HPV-Testes in das bisherige jährliche deutsche Vorsorgeprogramm bei Beibehaltung des jährlichen Untersuchungsintervalls nicht kosteneffizient wäre. Dadurch würde die Anzahl unklarer Befunde, die einer weitergehenden Diagnostik bedürften, deutlich gesteigert und erhebliche volkswirtschaftliche Kosten verursacht. Dagegen führt eine Verlängerung des Intervalls zwischen den Screening-Untersuchungen auf zwei oder mehr Jahre zu einer Kostensenkung gegenüber dem bisherigen Vorsorgeprogramm (Mittendorf et al. 2003).

### **Das Wolfsburger Projekt**

Seit dem 1. Februar 2006 läuft in Kooperation mit allen niedergelassenen Gynäkologen der Stadt Wolfsburg und dem dortigen Klinikum ein Pilotprojekt, das nahezu alle bekannten Schwächen der deutschen Krebsvorsorge beheben möchte. Frauen ab 30 Jahre

können teilnehmen. Deren Zahl liegt inzwischen bei mehr als 12.000. Mit dem Projekt werden vier Ziele verfolgt:

1. Eine Steigerung der Teilnehmerate an Vorsorgeuntersuchungen. Hierzu sollen die Effekte verschiedener Strategien, wie Information, Anschreiben und Selbsttestung, untersucht werden. Ein aus der Scheide selbst entnommener HPV-Abstrich erlaubt auch bei mehrtägiger Lagerung bei Raumtemperatur eine zuverlässige Verarbeitung, die Qualität der Ergebnisse entspricht in etwa denen der vom Gynäkologen abgenommenen Abstriche.
2. Mit weniger Abstrichen sollen am Gebärmutterhalskarzinom Erkrankte treffsicherer als bisher erkannt werden.
3. Die Zahl unnötiger Operationen, wie Messerkonisationen und Entfernungen der Gebärmutter, soll verringert werden. Im gegenwärtigen Vorsorgeprogramm liegen die Kosten der Abklärung auffälliger Abstriche der zytologischen Klassen Pap III und IV bei mehr als 150 Millionen Euro (Petry KU et al. 2007)
4. Eine weitere Senkung der Neuerkrankungen am Gebärmutterhalskarzinom.

Die Zwischenergebnisse dieses Projekts zeigen, dass eine Risiko-adaptierte Krebs-Vorsorge möglich ist:

- 93,8 Prozent aller untersuchten Frauen hatten einen negativen HR-HPV-Test und einen unauffälligen Vorsorgeabstrich. Für die nächsten fünf Jahre ist bei diesen nahezu jegliches Risiko für einen Gebärmutterhalskrebs ausgeschlossen. Diese Frauen sollen zwar weiter zu den jährlichen gynäkologischen Untersuchungen zum Ausschluss anderer Krankheiten kommen, Abstriche vom Muttermund werden aber erst wieder nach fünf Jahren entnommen.
- 1,2 Prozent der Frauen waren zwar HR-HPV-negativ, der Vorsorgeabstrich war aber dennoch auffällig. In dieser Gruppe besteht ein geringes Risiko für das Vorliegen von Krebs-Vorstufen. Hier erfolgen Abstrichkontrollen in der Praxis. Nur bei starken Auffälligkeiten oder wiederholt verdächtigem Abstrich werden die betroffenen Frauen im Klinikum weiter untersucht. Vorstufen oder Krebs konnten bisher in keinem Fall gesichert werden
- 4,4 Prozent der Frauen waren HR-HPV positiv, der Vorsorgeabstrich war aber unauffällig. Aus Studien ist für diese Gruppe ein moderates Risiko für die Entwicklung von Krebs-Vorstufen bekannt. Im Wolfs-

burger Projekt wird bei diesen Frauen der Abstrich nach sechs Monaten und der HR-HPV-Test nach zwölf Monaten wiederholt. Zahlreiche hochgradige Vorstufen wurden in dieser Gruppe bisher diagnostiziert.

- 0,6 Prozent aller Frauen wiesen einen positiven HR-HPV-Test und einen auffälligen Vorsorgeabstrich auf. Diese Teilnehmerinnen weisen das höchste Risiko auf und werden deshalb möglichst bald im Klinikum mittels Muttermundspiegelung (Kolposkopie) und Entnahme von Biopsien weiter abgeklärt. Mehr als die Hälfte der bisher aus dieser Gruppe untersuchten Frauen waren tatsächlich an Krebs oder seinen Vorstufen erkrankt.

Bereits nach 15 Monaten zeichnet sich ab, dass mit diesem Modell tatsächlich Gebärmutterhalskrebs-Vorstufen treffsicherer und schonender entdeckt werden können. Bei der bisherigen Vorsorge mit jährlichem Pap-Test erhielten im Verlauf von fünf Jahren mehr als 10 Prozent aller Teilnehmerinnen mindestens einen verdächtigen Abstrich, das Wolfsburger Modell kann diese Rate auf 6 Prozent reduzieren. Die in Deutschland sonst übliche Messerkonisation konnte durch die schonendere Abklärung mittels Muttermundspiegelung ebenso vermieden werden wie Gebärmutterentfernungen zur Behandlung von Krebs-Vorstufen. Weniger Abstriche und weniger Untersuchungen führten zu mehr Qualität.

Das mehrjährige Null-Risiko für Frauen mit negativem HR-HPV- und unauffälligem Pap-Test ist durch zahlreiche Langzeituntersuchungen gut belegt (Kjaer et al. 2006, Khan et al. 2005, Cuzick et al. 2006), ebenso das hohe Risiko von Frauen mit positivem HR-HPV-Test und auffälligem Pap-Test. Für die ca. 5 Prozent aller Frauen, bei denen nur ein Test auffällig ist, sind weitere Verbesserungen bei der Abklärung verdächtiger Zellbefunde vorstellbar. Sie werden im Rahmen des Projekts erforscht. So wäre es wünschenswert, bei den HR-HPV-positiven Frauen mit verdächtiger, aber noch nicht Tumorzell-positiver Zytologie im Sinne eines Bestätigungstestes diejenigen früher zu identifizieren, die höchstwahrscheinlich in den folgenden Monaten Krebs entwickeln werden. Diese können dann sogleich einer Kolposkopie ggf. mit sofortiger operativer Therapie zugeführt werden. Dies leistet beispielsweise die DNA-Bildzytometrie, welche an den bereits vorliegenden Abstrichen durchgeführt werden kann (Grote et al. 2004).

Frauen, die mit dieser Methode dagegen einen Normalbefund (DNA-Euploidie) zeigen, benötigen weder

eine Konisation noch eine Biopsie. Auf diese Art und Weise könnte man einen hoch sensitiven Test (HR-HPV), dessen Spezifität mit 90,7 Prozent aber gering ist (Cuzick et al. 2006), mit einem sehr spezifischen Test (DNA-Zytometrie) kombinieren. Wenn man nur diejenigen Frauen weiter abklärt, welche in beiden Tests positiv sind, vermeidet man nicht nur unnötige psychische Verunsicherungen der betroffenen Frauen, sondern auch unnötige Kosten für vermeidbare invasive Abklärungsmaßnahmen.

### Ausblick

Die ab Oktober 2006 in Deutschland eingeführte HPV-Impfung wird in Zukunft zu einer deutlichen Senkung der Neuerkrankungen an Krebsvorstufen führen. Dennoch wird ein optimaler Schutz vor dem Gebärmutterhalskrebs auch langfristig nur unter Beibehaltung einer Krebs-Vorsorge-Untersuchung erreicht werden. Hierzu ist die derzeit praktizierte Vorsorge mit jährlichen Zell-Abstrichen allerdings nicht hinreichend

geeignet. Dabei ist die jährliche Untersuchung beim Gynäkologen nicht das Einsparziel. Diese sollte zur Prävention anderer Krankheiten beibehalten und möglicherweise um andere Elemente ausgeweitet werden. Die Krebsvorsorge beim Zervixkarzinom wird in Zukunft mit weniger Abstrichen auskommen und dennoch sicher vor der Krebserkrankung schützen. Dabei sollte aus dem Abstrichmaterial zunächst durch den HR-HPV-Test ein Risiko für das mögliche Vorliegen von Krebs-Vorstufen bestimmt werden. Finden sich in den dann erstuntersuchten Ausstrichen dieser Patientinnen verdächtige Zellen, können diese z. B. durch DNA-Zytometrie weiter abgeklärt werden. Zeigen sich durch Nachweis krankhafter DNA-Veränderungen (DNA-Aneuploidie) sichere Vorstufen von Krebs, muss operiert werden. Finden sich Normalbefunde (DNA-Euploidie), reichen jährliche Abstrichkontrollen aus.

© gpk

*Literaturangaben auf S. 35*

## Autoren dieser Ausgabe

**Prof. Dr.-Ing. Til Aach** (Jahrgang 1961), seit 2004 Inhaber des Lehrstuhls für Bildverarbeitung der RWTH Aachen. Von 1998–2004 Direktor des Instituts für Signalverarbeitung und Prozessrechen-technik der Medizinischen Universität zu Lübeck.

**Prof. Dr. med. Alfred Böcking** (Jahrgang 1944), seit 1994 Direktor des Instituts für Cytopathologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Facharzt für Pathologie. Vorstandsmitglied des Berufsverbandes Deutscher Pathologen. Patente für Multimodale Zellanalyse und Diagnostische DNA-Zytometrie. Entwicklung von Geräten zur Computer-unterstützten Krebsdiagnostik an Zellen.

**PD Dr. med. univ. Andreas Gschwendtner** (Jahrgang 1962), seit 2004 Leitender Arzt des Institutes für Pathologie des Klinikums Coburg. Forschungsschwerpunkt DNA Zytometrie insbesondere in Zusammenhang mit Urologischen Tumoren (im Speziellen Blasenkarzinom und Prostatakarzinom). Leiter des Labors für Quantitative Pathologie, Sekretär der ISDQP (International Society for Quantitative Pathology),

Board member der Society for Molecular Oncology.

**Dieter Hebel** (Jahrgang 1944), Vorstandsvorsitzender der Gmünder ErsatzKasse GEK, Abendstudium an der Verwaltungs- und Wirtschaftsakademie Hannover, Betriebswirt VWA, seit 1977 in verschiedenen Funktionen bei der GEK.

**Prof. em. Dr.-Ing. Dietrich Meyer-Ebrecht** (Jahrgang 1939) bis 2004 Inhaber des Lehrstuhls für Messtechnik und Bildverarbeitung der RWTH Aachen.

**Prof. Dr. med. Karl Ulrich Petry** (Jahrgang 1958), seit 2005 Lehrstuhl an der Medizinischen Hochschule Hannover. Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Schwerpunkt gynäkologische Onkologie. Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Organisationen.

**Prof. Dr. Werner Schlake** (Jahrgang 1941), Pathologe, Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V., Vizepräsident der Gemeinschaft Fachärztlicher Berufsverbände (GFB), Mitglied des Beratenden Fachausschusses für die Fachärztliche Versorgung bei

der KBV, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der MEDICA, Leiter des Pathologischen und Gewerbepathologischen Institutes Gelsenkirchen.

**Prof. Dr. med. W.-D. Schoppe** (Jahrgang 1943), seit 1988 Chefarzt der Med. Klinik, Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, außerplanmäßiger Professor der Universität Düsseldorf.

**Prof. Dr. Dr. Walter Ludwig Strohmaier** (Jahrgang 1957), Ärztlicher Direktor des Klinikums Coburg, seit 2000 auch die Leitung der Sektion Neuro-Urologie der Fachklinik Medical Park in Bad Rodach. 2006 die neu geschaffene Zusatzbezeichnung Andrologie. Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

**Dr. med. Thomas Schürholz** (Jahrgang 1961). Facharzt für Urologie. Seit 2005 Leitung des Medizinisches Versorgungsmanagement der Gmünder ErsatzKasse GEK. Zuvor jahrelange Erfahrung in der Pharmazeutischen Industrie in leitenden Positionen im Management der Bereiche Medizinische Wissenschaften und Marketing.

# Risikoärmer und schnell

## Diagnostische und ökonomische Relevanz der Zytodiagnostik

Von W.-D. Schoppe

Die rasante Entwicklung in der medizinischen Diagnostik hat in den vergangenen 20 Jahren zu einer Änderung im Ablauf von diagnostischen Maßnahmen geführt. Dieses wurde noch begünstigt durch die zunehmenden ökonomischen Begrenzungen, denen die Gesundheitssysteme weltweit ausgesetzt sind.

Hocheffektive Untersuchungsverfahren wie Endoskopie, Computertomographie, Kernspintomographie, Ultraschall- und Nuklearmedizin in Verbindung mit einem breiten Spektrum klinisch-chemischer und immunologischer Laboruntersuchungen haben dazu geführt, dass

1. die Untersuchungsabläufe weniger invasiv und damit risikoärmer geworden sind,
2. sie relativ rasch zu einem Ergebnis führen und
3. kurzstationär oder ambulant durchführbar sind.

Während früher mangels diagnostischer Sicherheit die Notwendigkeit bestand, Symptome und Krankheitskonstellationen einer chirurgischen Klärung durch Probeeröffnung von Körperhöhlen (Bauch, Brustkorb) zu erzwingen, sind solche Probelaparotomien oder Thorakotomien heute in der Regel die Ausnahme. So kann der Arzt aufgrund der durch die diagnostischen Prozesse gewonnenen Informationen die Planung von operativen, chemotherapeutischen oder strahlentherapeutischen Maßnahmen sowie deren Kombinationen einleiten.

In die Änderung der diagnostischen Abläufe ist auch die Pathologie einbezogen. Während in der Gewebediagnostik eine Charakterisierung von Zellverbänden durch mikroskopische Begutachtung des Zellbildes selbst ergänzt durch spezifische Färbungen üblich war, haben molekularpathologische und immunhistochemische Verfahren die Zuordnung von Zellen zu Organsystemen und Erkrankungen möglich gemacht.

Diese Untersuchungen waren nur an zusammenhängenden Gewebestrukturen möglich und setzten die Gewinnung von größeren Gewebeproben voraus. Mit der Zytopathologie hat sich ein Fachgebiet etabliert,

welches den Nachweis o.g. molekularer und antigenen Strukturen auch an einzelnen Zellen und kleinen Zellverbänden ermöglicht.

Da für die Begutachtung lediglich einzelne Zellen oder Zellverbände ausreichend sind, konnte in vielen Fällen auf die Gewinnung von zusammenhängenden Gewebeverbänden verzichtet werden. Mit Hilfe dünner Nadeln waren unter Aspiration solche Zellverbände aus nahezu allen Organen gefahrlos zu gewinnen.

Die vielfach geäußerte Befürchtung, dass durch Punktion von Gewebestrukturen und Raumforderungen mit der Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) Tumorzellverbände verschleppt werden können, hat sich nicht bewahrheitet. Bei sauberer Punktionstechnik wird die Verschleppung von Tumorzellverbänden in den Stichkanal mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,003–0,009 Prozent angegeben (Smith 1991, Weiss 1988, Fornari 1989).

Dass die FNAC für die prätherapeutische Charakterisierung von unklaren Raumforderungen und Gewebestrukturen gefahrlos und schnell durchgeführt werden kann, hat der Zytopathologie in der Primärdiagnostik und zur Abklärung von Tumorrezidiven zu einem wertvollen Platz verholfen, zumal diese nicht invasive Maßnahme vielfach auch kostengünstig ambulant durchgeführt werden kann.

Die Gewinnung von Material für die Diagnostik kann auf zwei Wegen erfolgen, und zwar

1. durch Punktion von außen durch die Haut (perkutane) von soliden oder cystischen Raumforderungen unter sonographischer, radiologischer oder computertomographisch/kernspintomographischer Führung.
2. durch Aspirationszytologie, die unter Ultraschallkontrolle aus Raumforderungen im hinteren und vorderen Mittelfeld (Staging von Bronchial-Karzinomen, Sarkoidose, Lymphomdiagnostik), der Hohlorgane und der angrenzenden parenchymatösen Organe (Lymphknoten, Magen, Bauchspeicheldrüse, Rektum, Prostata) erfolgt.

### Technik der FNAC

Mit einer Einmalpunktionskanüle inklusive Mandrin von 10 cm Länge und einem Außendurchmesser von 0,8–0,9 mm wird die Raumforderung punktiert. Gegebenenfalls geschieht dieses mittels Führung durch Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Röntgendurchleuchtung. Nach Entfernen des Mandrins erfolgt unter Sog und leichter Vor- und Zurückbewegung der Nadelspitze die Aspiration von Zellen in den Hohlraum der Nadel. Diese Zellen werden auf einen Objektträger gebracht, ausgestrichen und fixiert. Wir verwenden für die Aspirationstechnik das Punktionsventil nach Binder.

### Technik der Stanzbiopsie

Hierbei werden Grobnadeln oder Schneidbiopsiekanülen mit einem Durchmesser von 1,2–2 mm verwendet. Es wird so ein zusammenhängender Gewebezylinder gewonnen und in Formalin zur weiteren Begutachtung an den Pathologen geschickt.

### Risiken der Punktionsstechniken

Sammelstatistiken weisen eine Komplikationsrate von < 1 Prozent auf, wobei die Stärke der Punktionsnadel für die Komplikationsrate eine entscheidende Rolle spielt. Im Einzelnen sollen erwähnt werden:

Schmerzen, Blutungen, Pneumothorax, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Blutvergiftung, Tumorabsiedlungen im Stichkanal (0,003–0,009 %).

In unserer Untersuchung von FNACs (233 Punktionen) und Stanzbiopsien plus FNAC (72 Punktionen) traten folgende Komplikationen auf:

### Komplikationen der Punktionen (Schönnenbeck 2003)

Komplikation	Häufigkeit bei der FNABs	Häufigkeit bei gleichzeitiger FNAB und Stanzbiopsie
Blutung	1,3 %	2,8 %
Hb-Abfall	–	1,4 %
Schmerzen	1,3 %	2,8 %
<b>Insgesamt</b>	<b>2,6 %</b>	<b>5,6 %</b>

Im Rahmen der internistisch/onkologischen Diagnostik sind folgende Anwendungen der Zytopathologie durch FNAC bei uns Routineverfahren der ersten Wahl:

1. Wasseransammlung in Bauchraum (Aszites) und Brustkorb (Pleura), Zysten mit Organzugehörigkeit.
2. Lymphknotenvergrößerungen (entzündlich, gutartig, bösartig).
3. Raumforderungen der Leber und des Abdomens inklusive Bauchspeicheldrüse.
4. Thoraxwand, Lunge, Mittelfell und Brüste.
5. Raumforderung von Hohlorganen (Magen, Enddarm, Dickdarm).
6. Schilddrüse.

### Zytologische Diagnostik (Schönnenbeck 2003)

Vorteile	Nachteile
Schonend (geringe Invasivität)	
Ressourcenarm	Geringere Möglichkeiten des Malignitäts-Gradings (Differenzierungsgrad von Tumorgewebe)
Geringe Kosten	Schwächen bei der Subklassifikation von Tumoren (insbesondere bei lymphatischen Systemerkrankungen sowie Mischtumoren)
Ambulant und kurz stationär durchführbar	Weniger Untersuchungsmaterial
	Charakterisierung von unklaren Raumforderungen (bösartig, gutartig, entzündlich).

In einer Dissertation aus dem Jahr 2003 (Schönnenbeck) wurden die Ergebnisse der FNAC und von Stanzbiopsien ausgewertet und mit Daten der Literatur verglichen.

Die beste Treffsicherheit zeigte die Zelldiagnostik bei Läsionen des Thoraxraumes gefolgt von Raumforderungen aus dem Bauchraum und der Leber. Die ge-

ringste Übereinstimmung und Treffsicherheit bestand bei der Auswertung von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

Insgesamt erwies sich die Feinnadelaspirationszytologie als risikoarme, schnelle und leicht durchführbare, kostengünstige und diagnostisch sehr ergiebige Untersuchungsmethode, die bei entsprechender Indikation zunächst primär durchgeführt werden sollte.

**Vergleich der Treffsicherheiten zwischen Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) und Stanzbiopsie bei 280 Patienten mit Tumoren im Brust- oder Bauchraum (Schönnebeck 2003)**

Parameter	FNAC (n=280)	Stanzbiopsie (n=86)
Sensitivität	90,9 %	73,7 %
Spezifität	100 %	100 %
Gesamttreffsicherheit	91,8 %	76,7 %
Positiver Prädiktionswert	100 %	100 %
Negativer Prädiktionswert	54,9 %	33,3 %

Auch lässt sie sich ohne größeres Risiko wiederholen. In positivem Fall ergeben sich entsprechende therapeutische Konsequenzen. In negativem Fall muss bei kritischer Beurteilung die FNAC entweder wiederholt werden oder eine histologische Abklärung durch eine Stanzbiopsie oder den Chirurgen ist erforderlich.

Besonders bei primär metastasierten Erkrankungen, die einer lokalen Behandlung (Operation, Strahlentherapie) nicht mehr zugänglich sind, ist die Kenntnis des Primärtumors bzw. der feingeweblichen Zusammensetzung für die Therapieentscheidung (meistens Chemotherapie) oder die Prognose entscheidend. Besonders hier können für den Patienten belastende Untersuchungen unterbleiben.

**Ökonomische Betrachtung**

Betrachtet man die Liegedauer der Patienten bei FNAC basierter Anwendung mit der Stanzbiopsie, so war die zytologische Diagnostik im Durchschnitt um 1,3 Tage schneller verfügbar als der histologische Befund. Zusätzlich zu der Reduzierung der Liegedauer sind auch die Personal- und Sachkosten für invasive diagnostische Maßnahmen zu berücksichtigen, wie Endoskopie, Mediastinoskopie, Bronchoskopie, Anästhesieverfahren usw. Die FNAC kann grund-

sätzlich in lokaler Betäubung durchgeführt werden. Der Versuch einer Quantifizierung von Einsparungen hat Schönnebeck in einer Dissertation 2003 für den ambulanten Bereich versucht und kommt zu Einsparungen zugunsten der zytologischen Diagnostik von 20 bis 30 Prozent.

**Fazit**

Zusammenfassend ist die zytologische Diagnostik zu einem festen Bestandteil der primär durchzuführenden, nicht invasiven Untersuchungsverfahren geworden. Bei geringer Komplikationsrate und niedrigen Kosten sollte sie allein oder in Kombination mit sonographisch, radiologisch, computertomographisch oder kernspintomographischer Führung durchgeführt werden.

In Kooperation mit einem leistungsfähigen Zytopathologen bietet sie Gewähr für eine Befundübermittlung innerhalb von 24 Stunden, wenn die Logistik (Transport) optimiert werden kann. Sie kann gefahrlos wiederholt werden und liefert nicht nur in der Primärdiagnostik, sondern auch in der Beurteilung von Tumorrezidiven zuverlässige Ergebnisse.

Nur bei klinischer Notwendigkeit (Subklassifikation maligner Tumoren besonders von Lymphomen, bindegewebshaltigen Raumforderungen oder seltenen, nicht eindeutig zu klärenden Krankheitskonstellationen) ist der Stanzbiopsie oder ggf. auch der operativen Klärung von unklaren Raumforderungen der Vorzug zu geben. Da dieses mit höheren Kosten und Risiken für den Patienten verbunden ist, sollte die Entscheidung für letztere Maßnahmen eng gestellt werden und eindeutig auf die therapeutischen Konsequenzen Einfluss haben.

© gpk

*Literaturangaben auf S. 35*



# Literaturverzeichnis

## Thomas Schürholz

Baumann, P.; Deppe, G.: Ersetzt die elektrochirurgische Schlingenexzision die scharfe Konisation? *Frauenarzt*, 2000, 41 (1): 71-75

Böcking, A.: Mit Zellen statt Skalpell – Wie sich Krebs früh und ohne Operation erkennen lässt. GEK, Gmünder ErsatzKasse (Hrsg.), GEK-Edition; Bd. 48, Lehmanns Fachbuchhandlung GmbH, Berlin, 2006

Böcking, A., Samsel W.: Prostatakrebs. Diagnose und Prognose. GEK, Gmünder ErsatzKasse (Hrsg.), 2005

Chakravarti, A., Zhai, G.: Molecular and genetic prognostic factors of prostate cancer. *World J Urol* (2003) 21: 265-274

Koch, K.: Untersuchungen zur Früherkennung. Stiftung Warrentest, Berlin, 2005

Petry, K.U.; Böhmer, G.; Iftner, T.; Davies, P.; Brummer, O.; Kühnle, H.: Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Pap-tests classified as CIN grade I /II. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186 (1): 28-34

Samsel, W., Böcking, A.: Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. GEK, Gmünder ErsatzKasse (Hrsg.), GEK-Edition; Bd. 41. Asgard-Verlag, Sankt Augustin, 2006

## Alfred Böcking

Al Abadi H 2006, Zytomorphologie und DNA-Zytometrie beim Prostata-Karzinom und ihre prognostische Bedeutung. , in: Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom, Samsel W & Böcking A, eds., Gmünder ErsatzKasse, Schwäbisch-Gmünd

Andriole G et al. for the PLCO Project Team 2005, Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Findings From the Initial Screening Round of a Randomized Trial, *J Natl Cancer Inst* vol. 97, pp 433-438

Böcking 1998, Zytopathologie der Prostata, *Pathologe*, vol. 19, pp. 53-58

Böcking A, Nguyen VQH: Diagnostic and Prognostic Use of DNA Image Cytometry in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Carcinoma. *Cancer Cytopathol* 102, 41-54 (2004)

Bollmann R, Bankfalvi A, Griefingholt H, Trosic A, Speich N, Schmitt C, Bollmann M 2005, Validity of Combined Cytology and Human Papillomavirus (HPV) Genotyping with Adjuvant DNA-Cytometry in Routine Cervical Screening: Results from 31 031 Women from The Bonn-Region in West Germany, *Oncology Rep*,3, pp 915-922

Buettner K, Marquardt K, Broschewitz U, Barten M: Zytologische Krebsvorsorge am Gebärmutter-Hals. Erste Ergebnisse einer sechs-Jahres-Analyse in Mecklenburg-Vorpommern. *Ärztblatt Mecklenburg-Vorpommern*, 14, 77-79 (2004)

Carpi A, Ferrari E, Toni MG, Sagripanti A, Nicolini A, Coscio GD 1996, Needle Aspiration Techniques in Preoperative Selection of Patient with Thyroid Nodules: A Long Term Study, *J Clin Oncol* vol. 14(5), pp 1704-1712

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulam G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooky C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickless C, Sasieni: Management of Women who Test Positive for High-Risk Types of Human Papillomavirus: The Hart Study. *The Lancet* 362, 1871-1876 (2003)

Grote HJ, Nguyen HVQ, Leick, AG, Böcking A 2004, Identification of Progressive Cervical Epithelial Cell Abnormalities Using DNA-Image Cytometry, *Cancer Cytopathol*, vol. 102, pp. 373-379

Guillaud M, Benedet J, Cantor, SB, Staerkel G, Follen, MacAulay C 2006, DNA Ploidy Compared With Human Papilloma Virus Testing (Hybrid Capture II) and Conventional Cervical Cytology as a Primary Screening Test for Cervical High-Grade Lesions and Cancer in 1 555 Patients With Biopsy Confirmation, *Cancer* vol. 107, pp 309-318

Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz, DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Vazquez M, Kiozumi J, Flieder D, Altorki N, Miettinen OS 2001, Early Lung Cancer Action Project. Initial Findings of Repeat Screening. *Cancer* vol. 92, pp. 153-159

Nanda , Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB 2000, Accuracy of the Papanicolaou-Test in Screening for and Follow-up of cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review, *Ann Intern Med*, vol 132, 810-819

National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, <<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2003> (23.6.2006)

Petry KU, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomme H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T 2003, Inclusion of HPV Testing in Routine Cervical cancer screening for woman above 29 Yeras in Germany: Results for 8 466 Patients. *Brit J Cancer*, vol. 88, 1570-1577

Schneider A 2006, Dysplasiesprechstunde und HPV-Impfung, *MedReport* vol. 33, p. 115

Shafer WG, Hine MK, Levy BM eds. 1983, A Textbook of Oral Pathology, 14th ed., WB Saunders Company, Philadelphia

Sun XR, Wang J, Garner D, Palcic B 2005, Detection of Cervical Cancer and High Grade Neoplastic Lesions by a Combination of Liquid-Based Sampling Preparation and DNA Measurements Using Automated Image Cytometry, *Cell Oncol* vol. 27, pp.33-41

Tribukait B 1993, Nuclear Deoxyribonuceic acid Determination in Patients with Prostate Carcinomas: Clinical Research and Application, *Eur Urol*, vol. 23(suppl), 64-76

Tribukait B 2006, Klinische Bedeutung der DNA-Durchflußzytometrie beim Prostatakarzinom, in: Prognostische und

therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom, Samsel W & Böcking A, eds., Gmünder ErsatzKasse, Schwäbisch-Gmünd

Wehmeier C, Koch K 2003, Mythos Krebsvorsorge. Schaden und Nutzen der Früherkennung, Eichborn-Verlag, Frankfurt

World Health Organization 2004, World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, eds. Sauter G, Epstein JE, Sesterhenn IA, IARC Press, Lyon, France

### Til Aach und Dietrich Meyer-Ebrecht

Bell AA, Würflinger T, Ropers SO, Böcking A, Aach T, Meyer-Ebrecht D (2007): Towards Fully Automatic Acquisition of Multimodal Cytopathological Microscopy Images with Autofocus and Scene Matching. *Methods Inf. Med.* 46, 314-323.

Böcking A, Adler CP, Common HH, Hilgarth M, Granzen B, Auffermann W (1984): Algorithm for a DNA Cytophotometric Diagnosis and Grading of Malignancy. *Anal. Quant. Cytol.* 6, 1-8.

Böcking A, Stockhausen J, Meyer-Ebrecht D (2004): Towards a Single Cell Cancer Diagnosis. Multimodal and Monocellular Measurements of Markers and Morphology (5M). *Cellular Oncology* 26, 1-8.

Guillard M, Benedet JL, Cantor SB, Staerckel G, Follen M, MacAulay C (2006): DNA Ploidy Compared with Human papilloma Virus Testing (Hybrid Capture II) and Conventional Cervical Cytology as a Primary Screening Test for Cervical High-Grade Lesions and Cancer in 1555 Patients With Biopsy Confirmation. *Cancer* 107, 309-317.

Duesberg P (2007): Chromosomal Chaos and Cancer. *Scientific American*, May 2007.

### Walter Ludwig Strohmaier Andreas Gschwendtner

Al-Azab, R., Toi, A., Lockwood G. (2007) Prostate volume is the strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/ml. *Urology* 69, 103-107

Albers, P., Jakse, G. (2005). Qualitätssicherung der radikalen Prostatektomie. *Dtsch Ärztebl*, 102, A3582-3586

Bichler, K.H. (2006). Bedeutung der DNA-Bildzytometrie für die Therapieplanung des Prostatakarzinoms. In: Samsel, W., Böcking, A. (Hrsg.) Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. GEK-Edition, Schwäbisch Gmünd, 163-183

Böcking A, Striepecke E, Auer H, Füzesi L. Static DNA Cytometry. Biological background, technique and diagnostic interpretation. In Wied GL, Bartels PH, Rosenthal DL, Schenk U. Compendium on the computerized cytology and histology laboratory. *Tutorials of Cytology*. Chicago 1994;107-128.

Börgermann, C., Rübben, H. (2006). Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Ärztebl*, 103, A2399-2406

Carter, H.B., Epstein J.I., Partin, A.W. (1999). Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology*, 53, 126-130

Chakravarti, A., Zhai, G.G. (2003). Molecular and genetic prognostic factors of prostate cancer. *World J Urol*, 21, 265-274

Crujzen-Koeter, I.-W. van der, Roobol, M.J., Wildhagen, M.H., Kwast, T.H. van der, Kirkels, W.J., Schröder, F.H. (2006). Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam. *Urology* 68, 615-620

Epstein, J.I. (2004). Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 17, 307-315

Flaig, T.W., Nordeen, S.K., Lucia, M.S., Harrison, G.S., Glodé, L.M. (2007). Conference report and review: Status of biomarkers potentially associated with prostate cancer outcomes. *J Urol* 177, 12229-1237

Haroske G, Baak JP, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Böcking A. (2001) *Anal Cell Pathol.*;23(2):89-95

Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G., Eckel, R., Eisenmenger, W. (2002). Qualität der Angaben von Todesbecheinigungen: Ist die Todesursachenstatistik zu Krebserkrankungen besser als ihr Ruf? *Dtsch Ärztebl* 99, A50-55

Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, Klocker H, Bartsch G. (2004): Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*; 15:232-237.

Rousselet, M.C., Saint-André, J.P., Six, P., Soret, J.Y. (1986). Reproducibility and prognostic value of Gleason's and Gaeta's histological grades in prostatic carcinoma. *Ann Urol* 20, 317-322

Scardino P.T., Weaver, R., Hudson, M.A. (1992). Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 23, 211-212

Schröder, F.H., Tribukait, B., Böcking, A., de Vere White, R., Koss, L., Lieber, M., Stenkivist, B., Zetterberg, A. (1994). Clinical utility of cellular DNA measurements in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 162, 51-64

Statistisches Bundesamt. [www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab\\_20.php](http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab_20.php)

Steineck, G., Helgesen, F., Adolfsson, J., Dickman, P.W., Johansson, J.E., Norlén, B.J., Holmberg, L. (2002). Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 347, 790-796

Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349, 215-224

Tribukait, B. (1993). Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: clinical research and application. *Eur Urol* 23(suppl 2), 64-76

Tribukait, B. (2006). Klinische Bedeutung der DNA-Durchflusszytometrie beim Prostatakarzinom. In: Samsel, W., Böcking, A. (Hrsg.) Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. GEK-Edition, Schwäbisch Gmünd, 115-133

**Karl Ulrich Petry**

Arbyn M; Anttila A; Jordan J; Ronco G; Schenck U; Segnan N; Wiener HG: European guidelines for the quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition, International Agency for Research on Cancer & EU Health and Consumer Protection 2007 (in press)

Boyle P: Global burden of cancer. *Lancet* 1997; 349:23-26

Burnet NG, Jefferies SJ, Benson RJ, Hunt DP, Treasure FP: Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden and should be considered when allocating research funds. *Br J. Cancer* 2005; 92:241-245

Chao A, Becker TM, Jordan SW, Darling R, Gilliland FD, Key CR. Decreasing rates of cervical cancer among American Indians and Hispanics in New Mexico (United States). *Cancer Causes and Control* 1996; 7:205-13.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int.J.Cancer* 2006; 119:1095-101.

Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol.* 1985; 29:1043-46.

Glöser, S. Zytodiagnostik auf dem Prüfstand. *Deutsches Ärzteblatt* 93(17), 473-474. 1996. Ref Type: Magazine Article

Graaf Y van der, Voois GP, Gaillard HJL. Screening errors in cervical cytology screening. *Acta Cytol.* 1987; 31:434-38.

Grote HJ, Nguyen HVQ, Leick AG, Böcking A: Identification of Progressive Cervical Epithelial Cell Anomalies Using DNA Image Cytometry. *Cancer Cytopathol* 102, 373-379 (2004)

Hildesheim A, Hadjmichael O, Schwartz P, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM et al. Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999; 180:571-77.

Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995; 87:1365-71.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N.Engl.J.Med.* 1998; 338:423-28.

Khan MJ, Castle PE, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. The elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J.Natl.Cancer Inst.* 2005; 97:1072-79.

Kjaer SK, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule AJ, Svare E et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006; 66:10630-36.

Klug S, Blettner M: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Deut. Ärztebl* 2003; 100:120-124

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N.Engl.J.Med.* 1992; 327:1272-78.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetrics outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:489-98.

Macgregor JE, Campbell MK, Mann EMF, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308:1407-11.2

Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, von der Schulenburg J-M. Economic Evaluation of Human Papillomavirus-Screening for Germany. *Eur J Health Econom* 2003; 3:209-15.

Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, deCarvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Grabrecht-Buettner S, Davis P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T: Inclusion of HPV-testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8 466 patients. *Brit J Cancer* 88, 1570-1577 (2003)

Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int.J.Cancer* 1994; 57:836-40.

Petry KU, Hillemanns P, Germé M, Littlewood KJ, Bénard S, Breugelmans JG: Resource use and cost associated with the management of Pap III, Pap IIID and PapIV in the pre-HPV vaccine era in Germany. *Value Health* 2006; 8, A64

Petry KU, Hillemanns P, Gieseck F, Littlewood KJ, Buesch K, Breugelmans G: Direkte und indirekte Kostenbewertungen HPV-assoziierter Erkrankungen (Genitalwarzen und zervikale Läsionen) in Deutschland. *Kinderärztliche Praxis* 2007; P68

Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Hölzel D, Goldie SJ.: The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006; 185-192

Walboomers JMM, de Roda Husman AM, Snijders PJ, Stel HV, Risse EKJ, Helmerhorst T et al. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 1995; 48: 728-32.

**W.-D. Schoppe**

Fornari F., Civardi G., Cavanna L., di Stasi M., Rossi S., Sbolli G, Buscarini C. Complications of ultrasonically guided fine-needle abdominal biopsy. *Scand. J. Gastroenterology* 24:949 (1989)

Schönnenbeck, Ingo. Dissertation, Med. Fakultät Heinrich Heine Universität Düsseldorf (2003)

Smith, EH. Complications of percutaneous fine – needle biopsy. *Review Radiology* 178:253-258 (1991)

Weiss H., Düntsch, V., Weiss A. Risiken der Feinnadel-punktion – Ergebnisse einer Umfrage in der BRD *Ultraschall* 9:121 – 127 (1988)



## Mit Zellen statt Skalpellen

**Wie Cytopathologie Krebs frühzeitig und ohne Operation erkennen kann**

„Mit Zellen statt Skalpellen“ richtet sich an Ärzte ebenso wie an Patienten. Es schildert, wie Cytopathologie funktioniert, wie eine Untersuchung abläuft, wann sie möglich ist – und wann nicht. Ein weiteres Thema ist der geringe Aufwand, der die Methode auch für Krankenhäuser und Gesundheitspolitiker interessant macht. Anhang von 17 Fallbeispielen erläutert der Autor – selbst ein erfahrener Anwender des Verfahrens –, welche Möglichkeiten Cytopathologie in verschiedenen Körperregionen bietet. Zahlreiche Tabellen zur Zuverlässigkeit der Methode ermöglichen den Leser eine eigene Einschätzung.

## Mit Zellen statt Skalpellen

**Wie Cytopathologie Krebs frühzeitig und ohne Operation erkennen kann**

**von Alfred Böcking**

GEK-Edition, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 48, 107 Seiten, 19,90 Euro

Lehmanns Fachbuchhandlung GmbH, Berlin 2006

ISBN 978-3-86541-177-8

Download unter [www.gek.de/10469](http://www.gek.de/10469) als PDF oder zu kaufen als gebundenes Buch im Buchhandel.

Einzelne Exemplare können in den GEK-Betreuungsstellen oder über [info@gek.de](mailto:info@gek.de) angefordert werden.