

Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Evidenzsynthese

Datenlage:

Zur Bewertung der Frage, ob die Dünnschichtzytologie (LBC) der konventionellen Zytologie (CC, PAP-Abstrich) in Bezug auf eine Senkung der Zervixkarzinom-Mortalität bzw. der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms als Früherkennungsmethode überlegen ist, konnten wir keine die beiden Verfahren vergleichenden RCTs finden. Auch konnten wir keine RCTs identifizieren, die eines der beiden Verfahren mit Placebo oder einer anderen Intervention bzgl. der Endpunkte Inzidenz bzw. Mortalität des Zervixkarzinoms verglichen hätten.

Für die CC wird dieses Informationsdefizit seit Jahrzehnten akzeptiert und einschlägige Institutionen weltweit raten erwachsenen Frauen zu regelmäßigen Abstrichuntersuchungen. Die seit Einführung des CC-Screenings rückläufige Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms werden als Effektivitätsnachweis akzeptiert.

Für die Beurteilung der Fragestellung identifizierten wir nur Studien zur diagnostischen Aussagekraft („diagnostic accuracy“) mit Aussagen zur Sensitivität und zum prädiktiven Wert (PPV) und zum Anteil der jeweils unbrauchbaren Untersuchungsproben bei CC und LBC. Aussagen zur Spezifität liegen nur teilweise vor.

Es wurden **3 Reviews**, davon 2 mit meta-analytischen Auswertungen, sowie 1 G-BA Bericht berücksichtigt. Zwei der identifizierten Studien sind RCTs, die übrigen in den Übersichtsarbeiten einbezogenen Studien sind Beobachtungsstudien mit somit minderer wissenschaftlicher Aussagekraft.

Evidenz zum Nutzen:

Ein Nutzen der Dünnschicht-Zytologie läge in der Senkung der Inzidenz an invasivem Zervixkarzinom und in der Folge einer Senkung der Sterblichkeit an Zervixkarzinom. RCTs mit dieser Fragestellung konnten nicht identifiziert werden, weder zum Vergleich „LBC versus CC“ noch zum Vergleich mit einem der beiden Verfahren versus „keine Intervention“ bzw. Placebo. Aus diesem Grund beziehen wir uns in der Bewertung auf Studien, die die diagnostische Aussagekraft der LBC als Alternative zur konventionellen Zytologie untersuchen. Ein Vorteil der LBC könnte vorliegen, wenn höhere Diagnoseraten (Sensitivität) erzielt werden würden, ohne dabei die Rate der falsch-Positiven zu erhöhen.

Wir identifizierten 2 RCTs zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft: Der erste ist zu klein (3.488 Frauen; ASCUS-LSIL Triage Study) für eine hinreichend sichere statistische Aussage. Im zweiten RCT, der niederländischen populations-basierten NETHCON-Studie mit fast 90.000 Frauen unter Beteiligung von 246 niederländischen Allgemeinpraxen, konnten keine Unterschiede für unterschiedliche diagnostische Schwellen bzgl. der Schweregrade einer Dysplasie des Gebärmutterhalses aufgezeigt werden: Die Detektionsrate betrug für die Schwelle „CIN 1+“ 83% (LBC) bzw. 82 % (CC), auch für höhere Schwellen („CIN 2+“, „CIN 3+“) waren die beiden Verfahren vergleichbar. Die Spezifität war nicht direkt gemessen worden, aber zur Bestimmung des positiven Vorhersagewertes (PPV) waren die Testpositiven einer kolposkopischen bzw. histologischen Untersuchung zugeführt worden. Auch hier zeigte sich kein Unterschied der Testcharakteristika.

Unterschiedlich erwies sich allerdings die Quote der unbrauchbaren Proben („PAP 0“) mit einer niedrigeren Quote für die LBC. Die Autoren sehen diesen Unterschied als wenig relevant an für die in den Niederlanden ohnehin niedrige Quote unbrauchbarer Abstriche. Die metaanalytischen Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit – noch ohne die Ergebnisse der NETHCON-Studie – zeigten hingegen keinen Unterschied bezüglich der Quote von „PAP 0“-Befunden in den 5 von den Autoren der Übersichtsarbeit als hochwertig beurteilten Studien.

Zusammenfassung zum Nutzen: Es wurden keine Studien identifiziert, in denen ein Nutzen der Dünnschichtzytologie untersucht wurde. Bezüglich der diagnostischen Aussagekraft der beiden Screeningtests (Dünnschichtzytologie und konventionelle Zytologie) ließ sich kein relevanter Unterschied feststellen. In einem großen RCT wurde gezeigt, dass die Häufigkeit unbrauchbarer Proben für die LBC geringer war als bei der konventionellen Zytologie (auf je 128 LBC gescreente Frauen ließ sich gegenüber CC ein unbrauchbares Ergebnis vermeiden), mit entsprechend niedrigerem Wiederholungsbedarf der Untersuchung. Insgesamt sehen wir keine Hinweise auf einen zusätzlichen Nutzen der Dünnschicht-Zytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie.

Evidenz zum Schaden:

Nur eine Übersichtsarbeit geht auf mögliche Schäden ein, die für beide Methoden gleichermaßen bestünden, und zwar durch Schäden,

- die bei der Entnahme der Probe auftreten können,
- durch die unnötige Abklärung falsch-positiver Proben,
- durch unnötige psychologische Belastung bei falsch-positiven Befunden und

Zu ergänzen sind die möglichen Schäden durch Überdiagnosen und in deren Folge Schäden durch Übertherapien. Alle genannten Faktoren lassen sich theoretisch begründen. Zu Schäden und deren Quantifizierung konnten wir keine die beiden Verfahren differenzierenden Arbeiten finden, es fehlt jeglicher quantitativer Hinweis auf einen zusätzlichen Schaden durch die LBC. Aus diesem Grund sehen wir insgesamt keine Hinweise auf einen Schaden.

Fazit:

Wir bewerten die Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung eines Zervixkarzinoms als „unklar“. Es gibt weder Hinweise für einen zusätzlichen Nutzen, noch Hinweise für einen Schaden der Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Zytologie. Vielmehr bewerten wir beide Verfahren zur Früherkennung eines Zervixkarzinoms als gleichwertig.

Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Ergebnisbericht

Recherche

Datum der Suche: 24.10.2011

PICO-Fragestellung:

Population: Frauen ab 20 Jahren (keine weiteren Einschränkungen)

Intervention: „Dünnschicht-Zytologie“, auch genannt „Flüssigkeitszytologie“ oder „flüssigkeitsbasierte Zytologie“; englisch „LBC = Liquid Based Cytology“

zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seinen Vorstufen

Kontrolle (Control): konventionelle Zytologie (PAP-Abstrich; conventional cytology: CC)

Zielgröße (Outcome): a) Sterblichkeit an Zervixkarzinom,
b) Inzidenz an invasivem Zervixkarzinom,
c) Inzidenz unerwünschter Ereignisse
d) Anteil unbrauchbarer Proben

Erläuterung der PICO-Fragestellung: Ein Nutzen beider Tests (konventionelle und Dünnschicht-Zytologie) läge in der Senkung der Inzidenz an invasivem Zervixkarzinom und in der Folge einer Senkung der Sterblichkeit an Zervixkarzinom. Nach Möglichkeit sollten auch Aussagen zum Potential von Überdiagnosen einfließen in die Bewertung. Überdiagnosen sind Erkrankungen, die ohne Früherkennung zu Lebzeiten nie entdeckt (diagnostiziert) worden wären und somit keine Beschwerden verursacht hätten. Mit beiden Tests (CC und LBC) sollen vor allem Vorstufen des Zervixkarzinoms erkannt und in der Folge durch weitere Maßnahmen entfernt werden, so dass es erst gar nicht zu einer invasiven Krebserkrankung kommt (primäre Prävention). Bei der Erkennung früher Krebsformen wäre die Zielerkrankung zwar schon vorhanden, es könnte aber dennoch ein günstiger Einfluss zumindest bei der Zervixkarzinom-Mortalität durch die Intervention erzielt werden (sekundäre Prävention).

Die Dünnschicht-Zytologie ist technisch aufwändiger durchzuführen und in der Durchführung teurer.

Kommentar: Einige Reviews wurden verworfen, weil sie als Kernfrage den HPV-Test im Vergleich zur Dünnschicht-Zytologie untersuchten. Hier war die Dünnschicht-Zytologie die Referenz-Methode und nicht die konventionelle Zytologie. Für den aktuellsten Review (Vesco et al 2011) war die Primärstudien-Recherche bis einschließlich September 2010 durchgeführt worden, so dass sich unsere Primärstudienrecherche auf die Zeit: September 2010 bis Oktober 2011 beschränkte. Die identifizierten Treffer waren alle nicht relevant (andere Fragestellungen)

Für Großbritannien, Dänemark und Teile der USA hat man sich für die Dünnschichtzytologie im Kontext von Screening-Programmen entschieden.

Derzeit stehen die Ergebnisse einer finnischen Studie aus, die als Einzige auch inzidente Krebserkrankungen in der zeitlichen Folge nach der Primär-Intervention messen wird.

Eine S2k-Leitlinie berichtet lediglich über Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses und empfiehlt u.a. Flüssigkeitszytologie statt konventioneller Zytologie ab 20. Lebensjahr mit zweijährigem Intervall, aber ohne weitere Belege hierfür zu liefern

Suchbegriffe:

deutsch: (Dünnschicht-Zytologie oder Flüssigzytologie) und Zervixkarzinom und (Früherkennung oder Screening)

englisch: (LBC or liquid) based cytology cervical cancer screening

Datenbank	gefundene Dokumente	verwendete Dokumente
IQWiG (Berichte)	1 Treffer: nicht relevant (Fragestellung: Dünnschicht Zytologie im Kontext mit HPV-Test)	0
Cochrane (Reviews)	1 Treffer: nicht relevant (Fragestellung: Vergleich diverser Zytologie-Untersuchungskits ohne Referenz zur CC)	0

G-BA	1 Treffer, verwendet	Unterausschuss "Prävention" des Gemeinsamen Bundesausschusses: Teilbericht Früherkennung des Zervixkarzinoms, hier: -neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings, -Qualitätssicherung 2007
AWMF (S2e und S3)	5 Treffer,: keiner relevant: (siehe Kommentar, nicht fertiggestellte Leitlinie, andere Indikationen)	0
NICE (Filter: Technology appraisals)	2 Treffer: keiner relevant (anderes Verfahren)	1 (Verweis auf Karnon et al 2004, s.u.)
CRD (DARE und HTA)	20 Treffer: 2 verwendet 18 nicht relevant (andere Sprache, andere Fragestellungen)	Karnon J, et al. : Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. Health Technol Assess, 2004; 8 (20) Davey E, et al. : Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet, 2006; 367: 122-132
AHRQ /USPSTF (Index-Suche)	4 Treffer: 2 verwendet 2 nicht relevant (veraltet, Empfehlungen)	Vesco KK, et al. : Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86 ; AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. 2011 Davey E, et al. (siehe oben bei CRD)

Eingeschlossene Dokumente: Beschreibung, Qualitätsbewertung, Extraktion

Verwendete Reviews

Verwendete Reviews	Reviewqualität 1. Methodik der Recherche/ Literatursuche systematisch? 2. Ende des Suchzeitraums? 3. Ergebnis präsentation ausführlich?	Einschluss-kriterien für Studienauswahl Design und ggf. PICO-Erläuterung	Evidenz
<p>Unterausschuss "Prävention" des Gemeinsamen Bundesausschusses: Teilbericht Früherkennung des Zervixkarzinoms, hier: -neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings, - Qualitätssicherung 2007</p>	<p>1. ja 2.: Februar 2005 3. ja</p>	<p>7 per Handsuche identifizierte HTA Berichte. Suchstrategie eines dieser Berichte (Karnon et al. 2004) verwendet für anschließenden Zeitraum bis Februar 2005. Einschlusskriterien Karnon, diese wiederum gemäß NICE Kriterien.</p> <p>Frage: Ist die Einführung der Dünnschichtzytologie derzeit geeignet, das Programm zu verbessern?</p> <p>Auswahl der Studien gemäß G-BA-Verfahrensordnung</p>	<p>Studienlage: Bewertete HTA-Berichte (Broadstock 2000, Karnon et al. 2004, McCrory et al. 1999, Noorani et al 2003, Payne et al. 2000, Siebert et al. 2003, MSAC 2002). Die Update-Recherche ergab 142 Dokumente für 1/2002-2/2005; 7 Studien wurden extrahiert (Bergeron et al. 2003; Ferreccio et al. 2003; Harkness et al. 2003; Sass MA. 2004; Schorge et al. 2002; Mattosinho de Castro Ferraz Mda et al. 2004; Coste et al. 2003).</p> <p>Evidenz zur Treffsicherheit der Tests: Karnon et al. 2004 hätten per Metaanalyse eine relative Sensitivitätssteigerung von 12% bezüglich der Entdeckung von Dysplasien \geq LSIL berechnet, Noorani et al 2003 hätten anhand von 11 Studien die Sensitivitätssteigerung durch LBC gegenüber CC mit 11% angegeben. Auch der britische HTA-Bericht von Payne et al. 2000 habe für alle untersuchten 11 Studien mindestens eine gleichwertige oder auch bessere Sensitivität für LBC aufgezeigt. Fast alle HTA Berichte warnten vor Überinterpretation: die ermittelten Sensitivitätsunterschiede zwischen CC und LBC könnten Folge von Verzerrungen durch z.B. mangelhafte Verblindung sein: Meist fehlende Angaben zur Spezifität, da Gold-Standard-Untersuchung bei Test-Negativen häufig nicht erfolgt sei.</p> <p>Verweis auf den systematischen Review (Davney et al. 2006) mit eingeschlossener Metaanalyse: dortige Aussage: „kaum Studien von hoher Qualität“.</p> <p>Zur Bewertung der LBC gäbe es systematische Übersichtsarbeiten, die jedoch gemäß § 18 Abs. 2 der Verfo nur Studien der Evidenzklasse IIb (z. B. Kohortenstudien) umfassten.</p> <p>Evidenz zum Nutzen: HTA-Berichte und Studien aus der Update-Recherche lieferten keine ausreichende Evidenz dafür, dass die klinische Effektivität von LBC im Vergleich zu CC besser sei. Die Autoren des G-BA-Berichts lehnen die Einführung von LBC anstelle des konventionellen Pap-Tests (CC) zur Verbesserung der Testgüte des Primärtest ab.</p> <p>Anteil unbrauchbarer Proben im Vergleich:</p>

			<p>Nur ein Zitat im Bericht: Harkness et al, 2003: Die Anzahl der unbrauchbaren Befunde war bei der PAP-Gruppe (CC; n = 177) war signifikant höher als beim ThinPrep (LBC; n = 81). Beim ThinPrep wurden deutlich häufiger ASCUS (nicht signifikant), LSIL und HISL (beide signifikant) Befunde berichtet.</p> <p>Evidenz zu potentiellen Schäden durch CC und LBC (beiden Verfahren gemeinsam, Autoren sehen keine Unterschiede): Keine Aussage</p>
<p>Vesco KK, et al. : Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86 ; AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. 2011</p>	<p>1. ja 2. September 2010 (update des 2007 erschienenen Reports 3. ja</p>	<p>Auswahl gemäß -USPSTF -NICE (für RCTs) -QUADAS tool for quality assessment of diagnostic accuracy studies. Schwache Studien wurden hiernach eliminiert. 5 Fragestellungen: 1) In welchem Alter soll Screening beginnen? Welche Risiko-adaptation soll für das jeweilige Alter erfolgen? 2) Verbessert LBC die Sensitivität /Spezifität /diagnostische Trennschärfe und mindert den Anteil unbrauchbarer Proben gegenüber CC? 3) Schäden durch LBC versus CC 2 weitere Fragen: zu HPV-Tests, hier nicht relevant</p>	<p>Studienlage: 4.262 Abstracts und 641 Artikel zu 35 Studien wurden für alle 5 Fragestellungen ausgewertet. Zu keiner der hier referierten 3 Fragestellungen wurden RCTs identifiziert mit den Endpunkten „Inzidenz invasiver Zervixkarzinome“ oder „Zervixkarzinom-Mortalität“. Als Gold-Standard wurde die Kolposkopie und/oder Biopsie bei allen Test-Positiven gefordert und mindestens bei einer Stichprobe der Test-Negativen.</p> <p><u>Evidenz zur Treffsicherheit der Tests:</u> Zu Frage 1 (Alter) wurden keine die beiden Verfahren (CC, LBC) differenzierenden Aussagen gemacht. Zu Frage 2 (LBC besser als CC?) wurde 1 RCT mit 88.988 Frauen („NETHCON trial“ in 246 niederländischen Allgemeinpraxen, Frauen im Alter 30-60 J; Siebers et al 2009), eine Kohortenstudie und eine Querschnittsstudie identifiziert. Beide Beobachtungsstudien hatten zusammen n=7.404 Teilnehmerinnen. NETHCON fand keinen Unterschied für die Schwelle CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia: mindestens mäßiggradige Vorstufen eines Gebärmutterhalskrebses; adjustiert für Alter, Ort, Stadt/Land und Studienzeitraum: OR:1.00 [95% CI, 0.84 -1.20]) oder für die Schwelle CIN3+ (mindestens hochgradige Dysplasie oder Carcinoma in situ, adjustiert s.o. OR: 1.05 [95% CI, 0.86 - 1.29]). Für die Schwelle „CIN3+“ verfehlte der relative PPV für LBC knapp die statistische Signifikanz, vergleichen mit CC (PPV für ASC-US+ (atypische Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung), 1.17 [95% CI, 0.99 - 1.39]; der PPV für LSIL+ war dagegen knapp signifikant: 1.17 [95% CI, 1.01 - 1.36]). Der relative falsch-positive Anteil (RFPP) für LBC betrug 0.90 (95% CI, 0.82 - 0.99) für die Schwelle von CIN2+ und 0.89 (95% CI, 0.82 - 0.98) bei einer Schwelle von CIN3+, verglichen mit CC. Die Studie von Ronco et al 2007 („NTCC trial“) wird zwar als RCT beschrieben, dieses Design wurde aber nur im Vergleich zu LBC mit kombiniertem HPV-Test versus CC gewählt, so dass diese Studie für uns unberücksichtigt</p>

			<p>bleibt. Auch waren die per Kolposkopie evaluierenden Ärzte nicht blind für den primär durchgeführten Test.</p> <p>In den beiden Beobachtungsstudien aus Südafrika (Taylor et al 2006; n=5.647, keine verblindete Zuordnung/Evaluation) und Frankreich (Coste et al 2003; n=1.757, split-sample Design) konnten absolute Testparameter vergleichend gemessen werden, da alle Frauen einer Goldstandard-Untersuchung unterzogen worden waren. Beim <i>split-sample</i>-Design werden beide Tests vom selben Untersucher nacheinander durchgeführt, die Reihenfolge der abgenommenen Tests kann zu Verzerrungen des Ergebnisses führen.</p> <p>Für LBC und CC gab es in beiden Beobachtungsstudien keine signifikanten Unterschiede bzgl. Sensitivität, Spezifität, falsch positiv Anteile oder des PPV hinsichtlich der Schwellen CIN2+ und CIN3+, allerdings waren die Konfidenzintervalle breit (zu kleine Fallzahlen).</p> <p>Anteil unbrauchbarer Proben im Vergleich: Der Anteil der unbrauchbaren Proben wurde für LBC niedriger als bei CC angegeben (LBC: NETHCON: 0,37%, NTCC: 2,6%; für CC: NETHCON: 1,09% und NTCC:4,1%).</p> <p>Evidenz zu potentiellen Schäden durch CC und LBC (beiden Verfahren gemeinsam, Autoren sehen keine Unterschiede):</p> <ul style="list-style-type: none"> - durch die Entnahme der Probe - durch unnötige Abklärung falsch-positiver Proben - durch unnötige psychologischer Belastung durch falsch-positiven Befund - ökonomische Konsequenzen im Kontext von Wiedereinbestellungen bei unbrauchbaren Proben. <p>Fazit der Autoren: Ihre Ergebnisse seien im Einklang mit 2 vorausgegangenen Systematischen Evidenz Reviews mit liberaleren Einschlusskriterien: Arbyn et al 2008, Davey et al 2006. Jene hatten die RCTs (NETHCON, NTCC) noch nicht berücksichtigen können, es zeige sich, dass LBC wohl weniger unbrauchbare Proben liefere als CC.</p> <p>Schiffman et al 2009 führten die eher ökonomischen und logistischen Gründe an, die in den USA zu einer Bevorzugung der LBC geführt haben.</p>
Karon J, et al. : Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and	1. ja 2. 2002 3. ja	Frage: Nutzen und Kosten-Effektivität der LBC für Zervix-Screening im Vergleich zu CC.	<p>Studieneage: 4 HTA Reports, 784 Primär-Studien, 15 ausgewählt (auch aus dem Zeitraum vor 1999), 5 Studien in Metaanalyse eingeschlossen. Von den 15 Studien bezogen sich 10 Studien auf Hoch-Risiko-Populationen, z.B. teilweise mit Frauen mit gesichertem Karzinom.</p> <p>Keine Studien zum Endpunkt: Inzidenz/Mortalität Zervixkarzinom.</p>

<p>economic analysis. Health Technol Assess, 2004; 8 (20)</p>			<p>Evidenz zur Treffsicherheit der Tests: Die gepoolte Sensitivität für CC wurde mit 71.5% und mit 80.1% für LBC angegeben, damit sei die LBC um 12% besser als CC, wenn die Schwelle für einen positiven Befund als „low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)“ definiert wird. In den Niedrig-Risiko-Populationen (eher dem Screening Setting entsprechend) war der Vorsprung für LBC noch größer. Die meisten Studien basierten auf dem Produkt „ThinPrep“, nur wenige arbeiteten mit „SurePath“. Für 6 Studien konnten Spezifitätsunterschiede per Metaanalyse untersucht werden, es zeigte sich kein Unterschied LBC/CC. Methodisch wurde kritisiert, dass die meisten Studien Split-Sample Studien seien (Reihenfolge der beiden Probenahmen kann beeinflusst werden, Untersucher nicht blind für Test) und vom Hersteller der Kits finanziert worden (Interessenkonflikt).</p> <p>Anteil unbrauchbarer Proben im Vergleich: Der Anteil lag bei 24 von 38 einbezogenen Studien höher bei der CC als bei der LBC, bei 3 Studien gab es keinen Unterschied und bei 9 Studien lag der Anteil bei LBC höher.</p> <p>Evidenz zu potentiellen Schäden durch CC und LBC: Keine Aussage</p> <p>Fazit der Autoren: Studienlage 2003 biete eine höhere Sicherheit (als Payne et al 2000) zur besseren Kosteneffektivität der LBC gegenüber CC. Weitere Untersuchungen seien erforderlich, insbesondere RCTs.</p>
<p>Davey E, et al. : Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet, 2006; 367: 122-132</p>	<p>1. ja 2. Januar 2004 3. ja</p>	<p>Frage: Diagnostische Performance in Abhängigkeit vom Studiendesign/ unbrauchbarer Proben, nach Anteilen der Klassifikationen: normal, ASCUS, LSIL HSIL und Vergleich mit Referenz-Standard.</p>	<p>Studienlage: 56 Studien erfüllten Einschluss-Kriterien, darunter ein kleines RCT (Obwegeser et al 2001). Eine Metaanalyse mit LBC n=483.050 und CC n=662.401 wurde durchgeführt. Die 5 besten Studien waren solche mit paarweiser Probennahme (4 mit Split-Sample Design) ohne Kenntnis des anderen Befundes und verblindete Überprüfung mindestens aller diskordanten Befundpaare per Referenz-Test. Nur 5 von 56 Studien waren im Screening-Kontext durchgeführt worden.</p> <p>Evidenz zur Treffsicherheit der Tests: In den 3 Studien mit hoher Qualität wurden mit CC mehr hochgradige Veränderungen als bei LBC befundet. Wurden Studien hoher und mittlerer Qualität gepoolt, klassifizierte LBC einen höheren Anteil an ASCUS-Befunden Nur 4 der 58 Datasets erlaubten die Berechnung von Sensitivität und Spezifität, ein Drittel der Studien wurde ohne Referenzuntersuchung durchgeführt und kaum eine der mit</p>

			<p>Referenzuntersuchung durchgeführten Studien hielt den validierenden Untersucher verblindet. Es gäbe keinen Unterschied in der diagnostischen Performance.</p> <p>Anteil unbrauchbarer Proben im Vergleich: Metaanalyse über 48 Studien: kein Unterschied hinsichtlich mangelhafter Proben LBC Anteil: 0.75%, CC: 0.81%: Die gewichtete Differenz LBC-CC betrug: -0.14% (95% CI -0.33% bis 0.06%).</p> <p>Evidenz zu potentiellen Schäden durch CC und LBC: Keine Aussage</p> <p>Fazit der Autoren: Kein Hinweis, dass LBC besser sei als CC. LBC wies keinen niedrigeren Anteil an unbrauchbaren Proben auf. Niedrige Studienqualität wird beklagt, RTCs gefordert.</p>
--	--	--	---

Ausgewertete Originalarbeiten

Studie	Studientyp und PICO-Erläuterung	Evidenz
Siebers AG, et al.: Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. JAMA, 2009; 302: 1757-1764	Cluster-randomisierter (246 niederländische Allgemeinpraxen) RCT mit 88.988 Frauen zum Vergleich der diagnostischen Aussagekraft von LBC bzw. CC	<p>Es fand sich kein Unterschied der Testcharakteristika für CC/LBC: Detection Rate Ratios (DRR): für die Schwelle „CIN 1+“: 1.01 (95% Konfidenzintervall [CI]; 0.85-1.19); für die Schwelle „CIN 2+“: DRR 1.00 (95% CI; 0.84-1.20); für die Schwelle „CIN 3+“ 1.05 (95% CI; 0.86-1.29) für das invasive Karzinom: DRR= 1.69 (95% CI; 0.96-2.99).</p> <p>Die Spezifität war nicht direkt gemessen worden, aber zur Bestimmung des positiven Vorhersagewertes (PPV) waren die Testpositiven einer kolposkopischen bzw. histologischen Untersuchung zugeführt worden. Auch hier zeigte sich kein Unterschied der Testcharakteristika.</p> <p>Unterschiedlich erwies sich allerdings die Quote der unbrauchbaren Proben („PAP 0“) mit einer niedrigeren Quote für die LBC: Odds ratio: 0.30 (95% CI 0.23– 0.38). Dies bedeutet, dass sich auf je 128 mit LBC gescreente Frauen ein unbrauchbares Ergebnis vermeiden ließ gegenüber CC. Die Autoren sehen diesen Unterschied als wenig relevant an für die in den Niederlanden ohnehin niedrige Quote unbrauchbarer Abstriche.</p>