

## Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

### Evidenzsynthese – aktualisierte Fassung

#### Aktualisierung:

Es handelt sich um eine Aktualisierung der Erstbewertung (Evidenzsynthese 1.0) der Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. In die Erstbewertung aus Januar 2012 gingen die Ergebnisse aus 3 identifizierten Reviews ein, die im Wesentlichen zwei große RCTs (ASCUS-LSIL Triage Study und NETHCON-Studie) zur Thematik einschlossen, wobei die Studien lediglich Aussagen zu Erkenntnissen bezüglich Testperformance (Sensitivität und prädiktiver Wert (PPV)) trafen. Studien zu den relevanten Zielgrößen Inzidenz und Mortalität konnten nicht identifiziert werden.

Mit der Aktualisierungsrecherche, die im Dezember 2014 durchgeführt wurde, sollte die Frage beantwortet werden, ob sich aufgrund aktueller Literatur eine Veränderung der Erstbewertung ergibt. Im Rahmen dieser Recherche wurde eine potentiell relevante Übersichtsarbeit (Whitlock et al., 2011) und eine Originalarbeit (Klug et al., 2013) identifiziert. Bei der Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Publikation zum Bericht der AHRQ (Vesco 2011), der bereits in der Erstbewertung berücksichtigt wurde. Die identifizierte deutsche Studie (Klug et al. 2013) betrachtet in ihrer Kernfrage die Dünnschicht-Zytologie vs. konventionelle Zytologie hinsichtlich ihrer Testgüte. Es werden insbesondere Aussagen zur relativen Sensitivität und dem relativen PPV gemacht, Aussagen u.a. zur Spezifität sind nicht möglich. Ergebnisse zur eigentlichen Fragestellung dieser Bewertung, ob durch die Untersuchung eine Senkung der Inzidenz an invasivem Zervixkarzinom und in der Folge eine Senkung der Sterblichkeit an Zervixkarzinom erzielt werden kann, werden durch die Studie nicht getroffen.

Die identifizierten Arbeiten liefern für unsere Aktualisierung im Vergleich zur Erstbewertung keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Bewertung des Nutzens und Schadens. Insgesamt behält die Erstbewertung ihre Gültigkeit, hinsichtlich der Einschätzung der diagnostischen Güte haben wir auf Grund der aktuellen Studie geringfügige Ergänzungen vorgenommen.

#### Datenlage:

Zur Bewertung der Frage, ob die Dünnschichtzytologie (LBC, „Liquid Based Cytology“) 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, aus denen Einschätzungen zur diagnostischen Güte („diagnostic accuracy“) getroffen werden können mit Angaben 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, 1 G-BA Bericht sowie eine aktuelle Studie (Klug 2013) berücksichtigt. Drei 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 einem 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 3 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, 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. In der aktuellen deutschen Studie an insgesamt gut 20.000 Frauen ergaben sich nach Dünnschichtzytologie signifikant höhere relative Sensitivitäten für histologisch bestätigte Dysplasien (CIN1 – CIN3) im Vergleich zur konventionellen Zytologie. Zur Bestimmung des positiven Vorhersagewertes (PPV) waren die Testpositiven einer kolposkopischen bzw. histologischen Untersuchung zugeführt worden. In beiden Studien zeigten sich im Vergleich keine Unterschiede der Testcharakteristika.

Unterschiedlich erwies sich in der NETHCON-Studie 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. In der aktuellen deutschen Studie war der Anteil unzulänglicher Abstriche in der Gruppe mit konventioneller Zytologie geringfügig niedriger als in der Gruppe mit Dünnschichtzytologie.

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) ergaben sich in den beiden großen RCTs hinsichtlich der relativen Sensitivität widersprüchliche Ergebnisse, hinsichtlich der positiven Vorhersagewerte zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede. Zu beachten ist, dass detaillierte Angaben zur diagnostischen Güte u.a. auf Grund fehlender Angaben zur Sensitivität und zur Spezifität nicht getroffen werden können, da nicht alle Probanden mit einem Referenzverfahren untersucht wurden. 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 der 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 weiterhin als „unklar“. Wir sehen weder Hinweise für einen zusätzlichen Nutzen, noch Hinweise für einen Schaden der Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Zytologie.