

Zwei Jahre Co-Testung Zytologie und HPV in Deutschland: erste Erfahrungen

Two Years of Cytology and HPV Co-Testing in Germany: Initial Experience



Autoren

Arjola Xhaja¹, André Ahr^{1,2}, Ilona Zeiser¹, Hans Ikenberg¹

Institute

- 1 CytoMol, MVZ für Zytologie und Molekularbiologie, Frankfurt, Germany
- 2 Universitätsfrauenklinik Frankfurt, Frankfurt, Germany

Schlüsselwörter

Prävention Zervixkarzinom, Co-Testung, HPV, Zytologie, LBC

Key words

cervical cancer prevention, co-testing, HPV, cytology, LBC

eingereicht 15.2.2022

akzeptiert nach Revision 23.6.2022

online publiziert 16.8.2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 1378–1386

DOI 10.1055/a-1886-3311

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Hans Ikenberg
CytoMol, MVZ für Zytologie und Molekularbiologie
Berner Straße 76
60437 Frankfurt, Germany
hans.ikenberg@cytomol.de

English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-1886-3311>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Zum 01.01.2020 hat das Screeningprogramm der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zur Zervixkarzinomprävention in Deutschland bei Frauen ab 35 Jahren den Wechsel von einer jährlichen zytologischen Untersuchung zur Co-

Testung Zytologie-HPV alle 3 Jahre vollzogen. Ein großes Routinelabor setzt seit 01.01.2020 in diesen Fällen Dünnschichtzytologie (LBC) mit Computerassistenz (CAS) ein.

Patientinnen und Methoden Die zytologischen und HPV-Ergebnisse aller Fälle der Co-Testung vom 01.01.2020 bis 31.12.2021 (n = 395 759) werden berichtet und die zytologischen Ergebnisse mit dem rein konventionellen zytologischen Primärscreening der vorausgehenden 2 Jahre verglichen (n = 588 192). Die zytologische Untersuchung wurde mit LBC und Computerassistenz durchgeführt. Als HPV-Test wurde eine DNA-PCR eingesetzt, die 14 Typen nachweist. Die zytologischen Befunde werden nach der in Deutschland verbindlichen Münchner Nomenklatur III berichtet und in das Bethesda-System (TBS) übertragen. Probleme der Implementationsphase werden dargestellt.

Ergebnisse Insgesamt wurden 983 951 Fälle des Primärscreenings vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2021 analysiert. Der Prozentsatz der HPV-HR-Positivität bei der Co-Testung über alle Altersgruppen betrug 6,41%. HPV-16 kam in 16,31%, HPV-18 in 4,43% und die Gruppe der anderen 12 getesteten HPV-HR-Typen in 71,40% vor. Mehrere HPV-Typen wurden in 7,86% nachgewiesen. Bei unauffälligem zytologischem Befund lag die HPV-Positivität bei 4,03%. 0,46% der Tests waren technisch ungültig. Die Ergebnisse der Zytologie im Primärscreening 2020/21 (LBC) waren: Pap 0 (TBS: unsatisfactory) 0,09%, Pap I und Pap II-a (NILM) 96,82%, Pap II-p/g (~ASC-US/AGC) 1,23%, Pap III-p/g (~ASC-H/AGC) 0,19%, Pap III D1 (LSIL) 1,08%, Pap III D2 (HSIL) 0,31%, Pap IVa/b-p/g (HSIL/AIS) 0,18% und Pap V-p/g (carcinoma) 0,01%. Die Raten 2018/19 (konventionelle Zytologie ohne Routine-HPV-Testung) waren signifikant höher für Pap II-p/g (1,64%) und signifikant niedriger für Pap III-p/g (0,13%), Pap III D1 (0,45%), Pap III D2 (0,10%) und Pap IVa/b-p/g (0,05%).

Schlussfolgerung Die Auswertung der Daten eines Routinelabors aus den ersten 2 Jahren der Co-Testung Zytologie und HPV zeigt eine niedrige Rate an HPV-HR-Positivität. Auf zytologischer Ebene wurde im Vergleich zu den 2 Jahren zuvor eine signifikant niedrigere Rate an Pap II-p/g und eine signifikant höhere Rate an Befunden \geq Pap III gefunden. Daraus resultiert wahrscheinlich eine höhere Sensitivität und eine höhere Spezifität.

ABSTRACT

Introduction On 1 January 2020 the screening programme for the prevention of cervical cancer in women from the age of 35 years of the Statutory Health Insurance (GKV) in Germany changed from an annual cytology examination to cytological and HPV co-testing carried out every three years. A large standard diagnostics laboratory has been using liquid-based cytology (LBC) with computer-assisted screening (CAS) since 1 January 2020 to assess the samples.

Patients and Methods The cytological and HPV results for all cases examined with co-testing from 01.01.2020 to 31.12.2021 (n = 395759) are reported and the cytology results obtained using co-testing are compared with the results obtained using only conventional primary cytology screening from the two previous years (n = 588192). Cytology tests were carried out using LBC and computer-assisted screening. A DNA PCR test which can identify 14 types of HPV was used for HPV testing. The cytology results are reported using the Munich Nomenclature III, which is mandatory in Germany, and converted to The Bethesda System (TBS). Problems occurring during the implementation phase are described here.

Results A total of 983951 cases who had primary screening between 01.01.2018 and 31.12.2021 were analysed. The HR HPV-positive rate with co-testing for all age groups was 6.41%. Of this group, 16.31% were positive for HPV-16, 4.43% for HPV-18, and 71.40% had one or more of the other 12 HR HPV types. Several different HPV types were identified in 7.86% of cases. The HPV-positive rate for cases with unremarkable cytological findings was 4.03%. 0.46% of tests were technically invalid. The results of primary cytology screening for 2020/21 (LBC) were: Pap 0 (TBS: unsatisfactory) 0.09%, Pap I and Pap II-a (NILM) 96.82%, Pap II-p/g (~ASC-US/AGC) 1.23%, Pap III-p/g (~ASC-H/AGC) 0.19%, Pap III D1 (LSIL) 1.08%, Pap III D2 (HSIL) 0.31%, Pap IVa/b-p/g (HSIL/AIS) 0.18%, and Pap V-p/g (carcinoma) 0.01%. The rates for 2018/19 (conventional cytology without routine testing for HPV) were significantly higher for Pap II-p/g (1.64%) and significantly lower for Pap III-p/g (0.13%), Pap III D1 (0.45%), Pap III D2 (0.10%) and Pap IVa/b-p/g (0.05%).

Conclusion Evaluation of the data for the two first years of cytology and HPV co-testing from a standard diagnostics laboratory found low HR HPV-positive rates. As regards the cytology tests, the Pap II-p/g rate was significantly lower and the \geq Pap III rate was significantly higher compared to the two previous years. This points to a probable higher sensitivity and specificity of the new method.

Vorbemerkung

Im folgenden Text meint HPV immer High-Risk-HPV.

Einleitung

Die Zervixkarzinomprävention ist in Deutschland seit 1971 eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In dieser sind etwa 90% der Bevölkerung versichert. Seit ihrer Einführung wurde diese Untersuchung unverändert als konventioneller zytologischer Abstrich vom Gebärmutterhals im jährlichen Abstand durchgeführt. Sie führte zu einem starken Rückgang der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms auf etwa ein Drittel [1]. In der Folge zahlreicher und umfangreicher epidemiologischer und klinischer Studien wurden seit mehr als 10 Jahren Änderungen an Methodik und Algorithmus – teils sehr kontrovers – diskutiert [2]. Dies mag damit zusammenhängen, dass diese Vorsorgeuntersuchung in Deutschland nahezu ausschließlich in gynäkologischen Praxen durchgeführt und der Abstrich ärztlich entnommen wird. Zudem wird die zytologische Untersuchung weiterhin überwiegend in Laboren ausgewertet, die von Gynäkolog*innen betrieben werden. Diese sind oft sehr klein und zur Durchführung molekularer Tests weder befähigt noch zu deren Abrechnung berechtigt. Das bisherige deutsche Präventionsprogramm gilt nach üblichen Kriterien als opportunistisch. Es erfolgt allerdings auch nach Einführung der Co-Testung weiterhin keine Einladung, sondern nur die Zusendung einer umfangreichen Informationsschrift, kein Recall bei Nichtteilnahme und kein organisiertes Follow-up. Die anfallenden Daten

wurden bisher nicht systematisch erfasst und ausgewertet. Trotzdem lag die Teilnehmerate bezogen auf einen 3-Jahres-Zeitraum nach Erhebungen des Zentralinstituts für Kassenärztliche Versorgung bereits in den Jahren 2002–2004 bei 70%, in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren bei über 80% [3].

Im Nationalen Krebsplan wurde 2008 erstmals die Forderung aufgestellt, die Vorsorgeuntersuchung zur Prävention des Zervixkarzinoms zu überarbeiten [4]. Dies führte im Krebsfrüherkennungs- und Register-Gesetz (KFRG) von 2013 zum Beschluss, bis 2016 ein organisiertes Screening einzuführen [5]. 2014 kam das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu einer positiven Bewertung des Nutzens des HPV-Tests im Primärscreening [6]. In der Folge beschloss der für die Einführung neuer Verfahren zuständige Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), in dem Krankenkassen, Ärzte und Krankenhäuser vertreten sind, in Zukunft Frauen ab dem 30. Lebensjahr zwischen einer HPV-Testung alle 5 Jahre oder – wie bisher – konventioneller Zytologie im jährlichen Abstand wählen zu lassen [7]. Im anschließenden obligatorischen Stellungnahmeverfahren kam es zu zahlreichen Einwänden gegen beide Ansätze. Schließlich wurde der Beschluss vom G-BA im November 2018 revidiert und die Co-Testung Zytologie und HPV für Frauen ab 35 Jahren alle 3 Jahre als neuer Standard eingeführt [8]. Dies steht in einem gewissen Gegensatz zur S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, die ein HPV-basiertes Screening empfiehlt und die Antwort auf die Frage des Screeningbeginns ab 30 versus 35 Jahren bei fehlenden Vergleichsdaten offen lässt [9, 10]. Nach frühestens 6 Jahren (entspre-

chend 2 Screeningrunden) soll eine Evaluation des Verfahrens erfolgen. Anders als bisher ist nun die flüssigkeitsbasierte Zytologie (LBC), in Deutschland meist als Dünnschichtzytologie bezeichnet, neben der konventionellen Zytologie ausdrücklich akzeptiert, allerdings nicht besser vergütet.

Frauen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren haben weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung. Die klinische Untersuchung zur Früherkennung von anderen Krebserkrankungen des Genitales und der Brust bei Frauen bleibt erhalten. Über eine obere Altersgrenze soll unter Berücksichtigung der Daten des Monitorings nach einer Übergangsphase beraten werden.

Die hier vorgestellten Daten wurden erhoben in einem zytologischen und molekularbiologischen Routinelabor, das auf Untersuchungen zur Prävention des Zervixkarzinoms spezialisiert ist (MVZ CytoMol, Frankfurt am Main, Deutschland). Die Zytologie wird hier seit 2000 auch mit Flüssigkeitszytologie = Dünnschichtzytologie (LBC) und seit 2007 mit 2 Verfahren zur Computerassistenz (CAS) durchgeführt. Schon seit den 1990er-Jahren wird die HPV-Testung als Ergänzung der Zytologie eingesetzt, Bereits im November 2019, als feststand, dass die Co-Testung zum 01.01.2020 eingeführt wird, hatte sich das Labor verpflichtet, in allen Fällen, in denen gleichzeitig mit der Zytologie eine HPV-Testung angefordert wird, die Zytologie als LBC mit CAS anzubieten.

Da es sich bei der Einführung der Co-Testung um einen Paradigmenwechsel handelt, der sehr kontrovers diskutiert wurde, besteht Interesse an Daten vor und nach dieser Umstellung. Aufgrund der hohen Fallzahlen, welche bei in diesem Labor in einem relativ kurzen Zeitraum untersucht wurden, stehen diese zur Verfügung. Sie werden im Folgenden berichtet und diskutiert.

Patientinnen und Methoden

Patientinnen

Die Frauen, deren Abstriche die Grundlage dieser Arbeit sind, wurden in etwa 400 gynäkologischen Praxen im Rahmen der Zervixkarzinomprävention der GKV untersucht. Etwa 70% der Praxen liegen in einem Umkreis von 100 km um Frankfurt, die übrigen im restlichen Bundesgebiet. Die Praxen liegen zu etwa gleichen Teilen im städtischen und ländlichen Raum. Der Anteil von Einzel- und Gemeinschaftspraxen sowie von Ärzten bzw. Ärztinnen liegt im Bundesdurchschnitt. Die Variation bezüglich dieser Variablen unter den einsendenden Praxen und den untersuchten Frauen zwischen den Jahren 2018/19 und 2020/21 liegt unter 10%. Es gingen ausschließlich Fälle der primären Vorsorge in die Auswertung ein. Diese sind durch sogenannte Abrechnungsziffern eindeutig definiert. 60,4% der 2020/21 untersuchten Frauen hatten auch in den Jahren 2018/19 an der Vorsorgeuntersuchung teilgenommen. Diese Rate liegt in der gleichen Größenordnung, wie sie die einzige hierzu aus Deutschland vorliegende Untersuchung aus den Jahren 2002–2004 gefunden hatte [3].

Tests und Durchführung

Das Labor, in dem die hier vorgestellten Fälle untersucht wurden, hat seit dem 01.01.2020 bei GKV-Versicherten im Gegensatz zur bisherigen Praxis, bei der zur gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung

nur die konventionelle Zytologie eingesetzt wurde, alle Abstriche, bei denen auch eine HPV-Testung angefordert wurde, als LBC mit CAS angeboten. Dieses Angebot wurde zu über 99% angenommen. In die vorliegende Analyse wurden nur die Fälle einbezogen, in welchen gleichzeitig LBC mit CAS und HPV-Testung durchgeführt wurden.

Die Abstriche der konventionellen Zytologie in den Jahren 2018/19 wurden von den einsendenden (niedergelassenen) Gynäkolog*innen nach dem seit Jahrzehnten üblichen Standard entnommen, jene der LBC nach Angabe des Herstellers (ThinPrep, Hologic, Wiesbaden, Deutschland), die in Form einer illustrierten Anleitung in allen Praxen vorlag. Da zudem alle Praxen bereits langjährige Erfahrung mit der Entnahme von LBC-Abstrichen bei privat versicherten Frauen und als Selbstzahlerleistung hatten, kann von ausreichender Kenntnis der Entnahmetechnik ausgegangen werden. Da die HPV-Diagnostik bei dem eingesetzten LBC-Verfahren FDA-zertifiziert aus dem Gefäß der Zytologie durchgeführt werden kann, entfällt eine separate Probenentnahme. Nach Ankunft der LBC-Gefäße im Labor wurde zunächst ein Aliquot von 400 µl für die HPV-Diagnostik (cobas-Test, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) entnommen. Der HPV-Test wurde nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Bis Ende März 2020 wurde die HPV-Diagnostik mit dem cobas-8800-Gerät durchgeführt. Danach wurden in Folge der Pandemie diese Geräte ausschließlich mit Reagenzien zur Coronadiagnostik beliefert, sodass die Analysen nun auf cobas-4800-Geräten stattfanden. Die beiden Gerätetypen sind ergebnisäquivalent [11]. Die Bewertung der Zytologie erfolgte stets erst, wenn das Ergebnis der HPV-Testung vorlag, da der Sinn der Co-Testung ja die Bewertung der Zytologie in Kenntnis des aktuellen HPV-Status ist. Das cobas-System ergibt einen Befund in 4 Gruppen: negativ, HPV-16, HPV-18, positiv für die Gruppe weiterer 12-HPV-Typen, welche nicht aufgetrennt wird. In jedem Fall wird als interne Kontrolle ein Fragment eines humanen β -Globin-Gens amplifiziert. Falls dieses nicht gelingt und auch keine HPV-Amplifikation erfolgt, wird der Befund als „invalid“ = „nicht bewertbar“ angegeben.

Die wie üblich fixiert eingesandten Präparate der konventionellen Zytologie wurden gefärbt und computerassistent mit dem FocalPoint-System (BD, Heidelberg, Deutschland) der CAS voruntersucht. Dabei werden die 15 auffälligsten Gesichtsfelder eines Abstrichs identifiziert. Diese werden nach Kalibrierung von Zytoassistent*innen und Ärzt*innen am Mikroskop weiter analysiert und definitiv beurteilt.

Die Präparation der LBC erfolgte nach Angaben des Herstellers mit dem ThinPrep-5000-Prozessor (Hologic, Wiesbaden, Deutschland). Anschließend wurden die Präparate computerassistent mit dem IMAGING-System analysiert. Hiermit werden die 22 auffälligsten Gesichtsfelder eines Abstrichs identifiziert. Diese werden von Zytoassistent*innen und Ärzt*innen am Mikroskop weiter analysiert und definitiv beurteilt. Beide Systeme zur CAS haben eine Zulassung der US-Gesundheitsbehörde FDA.

Die Bewertung der Zytologie erfolgte nach der seit 2014 in Deutschland gültigen Münchner Nomenklatur III [12]. Die Befunde wurden in das international übliche Bethesda-System (TBS) [13] übertragen. Zytologische Befunde, die von Zytoassistent*innen als \geq Pap II-p/g (ASC-US/AGC) eingestuft wurden, bei denen auffällige

Vorbefunde vorlagen oder bei denen die Patientinnen eine auffällige Anamnese hatten, wurden den Ärzt*innen zur Zweitbegutachtung vorgelegt. 10% der als unauffällig beurteilten Abstriche wurden im Rahmen der Qualitätskontrolle zweitgesichtet.

Datenerfassung und Statistik

Die so erarbeiteten Daten wurden in einem spezialisierten Computersystem verarbeitet und gespeichert (nexus / Zytologie, nexus, Donaueschingen, Deutschland). Dieses System ist von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zertifiziert.

Die Datensätze wurden deskriptiv aufbereitet und die Häufigkeiten der zytologischen Befunde mittels der beiden Verfahren im retrospektiven Vergleich 2018/2019 vs. 2020/2021 mit Chi²-Test mit Stetigkeitskorrektur miteinander verglichen.

Ergebnisse

Fallzahlen

Insgesamt wurden vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2021 395 759 Fälle von Co-Testung Zytologie (LBC mit CAS) und HPV bei gesetzlich versicherten Frauen ab 35 Jahren untersucht. Im korrespondierenden Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 wurden bei gesetzlich versicherten Frauen ab 35 Jahren 588 192 Screeninguntersuchungen ausschließlich mit konventioneller Zytologie durchgeführt. Die Daten beider Zeiträume werden hier berichtet und analysiert. Die Zahlen für 2020/21 sind niedriger, da auf die Co-Testung ein Anspruch nur alle 3 Jahre besteht, während bei der Vorsorgeuntersuchung bis 2019 ein jährlicher Anspruch auf einen konventionellen zytologischen Abstrich gegeben war. Es handelt sich bei beiden Zeiträumen ausschließlich um Fälle des primären Screenings. Kontrolluntersuchungen und Mehrfachuntersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

HPV

Der Prozentsatz der HPV-Positivität betrug über alle Altersgruppen 6,41 %. Frauen zwischen 35 und 40 Jahren waren zu 9,60%, Frauen zwischen 70 und 80 Jahren dagegen nur zu 3,41% HPV-HR-positiv. Alle Altersgruppen s. ► **Tab. 1**.

► **Tab. 1** HPV-Status nach Altersgruppen.

Altersgruppen	HPV-negativ	HPV-positiv
35 bis 40	90,35%	9,65%
41 bis 50	92,84%	7,16%
51 bis 60	94,53%	5,47%
61 bis 70	95,92%	4,08%
71 bis 80	96,59%	3,41%
81 bis 90	96,70%	3,30%
91 bis 100	97,53%	2,47%
Alle	93,59%	6,41%

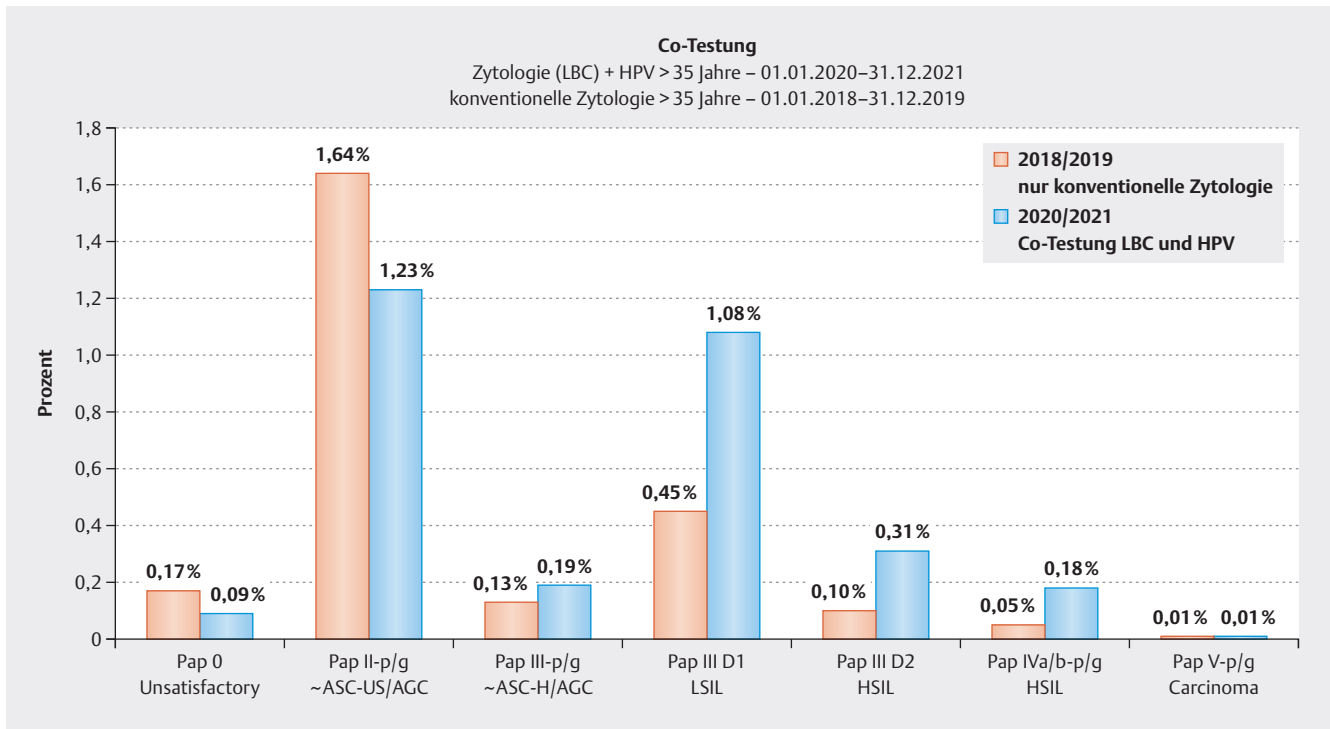
Bei Frauen ohne aktuelle zytologische Auffälligkeit (Pap I und II-a [NILM], n = 14 855) lag die HPV-Positivitätsrate bei 4,03%. HPV-16 alleine wurde in 16,31%, HPV-18 alleine in 4,43% und die Gruppe der anderen 12 zusammen getesteten HPV-HR-Typen alleine in 71,40% der HPV-positiven Frauen nachgewiesen. Mehrere HPV-Typen (16 und 18 oder 16 und/oder 18 und die 12er-Gruppe) wurden in 7,86% gefunden. Insgesamt fand sich HPV-16 in 22,32%, HPV-18 in 6,89% und die Gruppe der anderen 12 HPV-Typen in 78,96% aller HPV-positiven Frauen. 0,46% der HPV-Tests waren technisch ungültig. Details s. ► **Tab. 2**.

Zytologie

Die zytologischen Befunde werden nach der in Deutschland verbindlichen Münchner Nomenklatur III berichtet und soweit möglich in das international übliche Bethesda-System (TBS) übertragen. Es ergaben sich in den Jahren 2020/21 (Co-Testung) folgende Befunde: Pap 0 (TBS: unsatisfactory) 0,09%, Pap I 92,86%, Pap II-a 3,96%, Pap I und Pap II-a zusammen (NILM) 96,82%, Pap II-p/g (~ASC-US/AGC) 1,23%, Pap III-p/g (~ASC-H/AGC) 0,19%, Pap III D1 (LSIL) 1,08%, Pap III D2 (HSIL) 0,31%, Pap IVa/b-p/g (HSIL/AIS) 0,18% und Pap V-p/g (carcinoma) 0,01%. Die Raten im vorhergehenden 2-Jahres-Zeitraum 2018/19 (konventionelle Zytologie ohne Routine-HPV-Testung) waren signifikant höher für Pap II-p/g (1,64%) und signifikant niedriger für Pap III-p/g (0,13%), Pap III D1 (0,45%), Pap III D2 (0,10%) und Pap IVa/b-p/g (0,05%) (jeweils p < 0,0001). Unverändert blieb Pap V-p/g mit 0,01%. Pap I und Pap II-a waren 97,35%. Details zu allen Pap-Gruppen s. ► **Tab. 3** und ► **Tab. 4**. Einen Vergleich der zytologischen Befunde in beiden Zeiträumen zeigt ► **Abb. 1**.

► **Tab. 2** HPV-Typen-Verteilung.

HPV-Test-positiv							
Typ	16	16, 18	18	andere	andere, 16	andere, 16/18	andere, 18
%	16,31%	0,30%	4,43%	71,40%	5,40%	0,31%	1,85%



► **Abb. 1** Co-Testung Zytologie (LBC und CAS) + HPV > 35 Jahre 2020/21 vs. konventionelle Zytologie 2018/19.

► **Tab. 3** Pap-Gruppen (LBC und CAS) nach MN III und zugehöriger HPV-Befund bei Co-Testung 2020/2021.

Pap-Gruppen	n	%	HPV-negativ n	HPV-negativ %	HPV-positiv n	HPV-positiv %
0	351	0,09%	330	94,02%	21	5,98%
I	367 491	92,86%	367 393	99,97%	98	0,03%
II-a	15 653	3,96%	896	5,72%	14 757	94,28%
II-p	3 890	0,98%	535	13,75%	3 355	86,25%
II-g	974	0,25%	261	26,80%	713	73,20%
II-e	299	0,08%	266	88,96%	33	11,04%
IIID1	4 293	1,08%	496	11,55%	3 797	88,45%
IIID2	1 240	0,31%	53	4,27%	1 187	95,73%
III-p	610	0,15%	33	5,41%	577	94,59%
III-g	169	0,04%	44	26,04%	125	73,96%
III-e	39	0,01%	39	100,00%	0	0,00%
III-x	14	0,00%	11	78,57%	3	21,43%
IVa-p	575	0,15%	12	2,09%	563	97,91%
IVa-g	35	0,01%	1	2,86%	34	97,14%
IVb-p	62	0,02%	6	9,68%	56	90,32%
IVb-g	9	0,00%	2	22,22%	7	77,78%
V-p	38	0,01%	4	10,53%	34	89,47%
V-g	9	0,00%	4	44,44%	5	55,56%
V-e	6	0,00%	6	100,00%	0	0,00%
V-x	2	0,00%	2	100,00%	0	0,00%
Alle	395 759	100,00%	370 394	93,59%	25 365	6,41%

► **Tab. 4** Pap-Gruppen (konventionelle Zytologie) nach MN III 2018/2019.

Pap-Gruppen	n	%
0	1009	0,17%
I	569130	96,76%
II-a	3502	0,60%
II-p	6873	1,17%
II-g	2786	0,47%
II-e	432	0,07%
IIID1	2670	0,45%
IIID2	605	0,10%
III-p	538	0,09%
III-g	226	0,04%
III-e	31	0,01%
III-x	26	0,00%
IVa-p	206	0,04%
IVa-g	17	0,00%
IVb-p	59	0,01%
IVb-g	8	0,00%
V-p	49	0,01%
V-g	15	0,00%
V-e	3	0,00%
V-x	7	0,00%
Alle	588192	100,00%

Gruppiert man die Befunde nach der international üblichen Bethesda-Nomenklatur (TBS), so ergeben sich folgende Prozentsätze für 2020/21 bzw. 2018/19 (in Klammern): ASC-US/AGC 1,23% (1,64%), LSIL 1,08% (0,45%), ASC-H/AGC 0,19% (0,13%), HSIL/AIS 0,49% (0,15%). Diese Unterschiede waren ebenfalls signifikant (jeweils $p < 0,0001$). S. ► **Tab. 5** und ► **Tab. 6**.

Die Rate zytologisch auffälliger Befunde nahm mit zunehmendem Alter ab. So hatten 2020/21 bei den 35–40-jährigen ($n = 82107$) 1,75% einen Pap II-p/g (~ASC-US/AGC), hingegen bei den 51–60-jährigen ($n = 109219$) 1,07% und bei den 71–80-jährigen ($n = 26915$) 0,67%. Für den Pap III D1 (LSIL) sind die Zahlen 1,89%, 0,89% und 0,22%, für Pap III D2 (HSIL) 0,65%, 0,20% und 0,06%, für Pap IVa-p/g (HSIL/AIS) 0,34%, 0,09% und 0,06%.

Korrelation HPV-Zytologie 2020/21

Von den Fällen der Pap-Gruppe II-p (~ASC-US) ($n = 3890$) waren 86,25% HPV-positiv, von denen der Gruppe II-g (~AGC) ($n = 974$) 73,2%.

In der Pap-Gruppe III-p (~ASC-H) ($n = 610$) betrug die HPV-Positivität 94,59%, bei Pap III-g (~AGC) ($n = 169$) 73,96%.

Bei der Pap-Gruppe III D1 (LSIL) ($n = 4293$) waren 88,45% HPV-positiv, von denen der Gruppe III D2 (HSIL) ($n = 1240$) 95,73%.

Von den IVa-p-Fällen (HSIL) ($n = 575$) waren 97,91% und von den IVa-g-Fällen (AIS) ($n = 35$) 97,14% HPV-positiv.

Während von den Pap IVb-p-Fällen (HSIL) ($n = 62$) 90,32% und von den Pap V-p-Fällen (carcinoma) ($n = 38$) 89,47% HPV-positiv waren, waren dies von den wenigen Pap IVb-g (AIS) ($n = 9$) 77,78% und Pap V-g (carcinoma) ($n = 9$) nur 55,56%.

Bei Pap II-e (NILM) ($n = 299$) fand sich in 11,04% und bei Pap III-e (AGC) ($n = 39$) in keinem Fall HPV-DNA.

Insgesamt hatten von 395759 Co-Testungsfällen 12264 (3,09%) einen auffälligen Pap-Befund (\geq II-p). Davon waren 1775 (14,47%) HPV-HR-negativ, 10489 (85,52%) HPV-HR-positiv. Details s. ► **Tab. 3**.

► **Tab. 5** Pap-Gruppen (LBC und CAS) nach TBS und zugehöriger HPV-Befund bei Co-Testung 2020/2021.

TBS	n	%	HPV-negativ n	HPV-negativ %	HPV-positiv n	HPV-positiv %
Unsatisfactory	351	0,09%	330	94,02%	21	5,98%
NILM	383144	96,81%	368289	96,12%	14855	3,88%
Endometrial cells	299	0,08%	266	88,96%	33	11,04%
ASC-US/AGC	4864	1,23%	796	16,37%	4068	83,63%
LSIL	4293	1,08%	496	11,55%	3797	88,45%
ASC-H/AGC	832	0,21%	127	15,26%	705	84,74%
HSIL	1921	0,49%	74	3,85%	1847	96,15%
Carcinoma	55	0,01%	16	29,09%	39	70,91%
Alle	395759	100,00%	370394	93,59%	25365	6,41%

► **Tab. 6** Pap-Gruppen (konventionelle Zytologie) nach TBS 2018/2019.

TBS	n	%
Unsatisfactory	1009	0,17%
NILM	572 632	97,35%
Endometrial cells	432	0,07%
ASC-US/AGC	9659	1,64%
LSIL	2670	0,45%
ASC-H/AGC	821	0,14%
HSIL	895	0,15%
Carcinoma	74	0,01%
Alle	588 192	100,00%

Diskussion

Mit dem Einsatz der Co-Testung Zytologie und HPV in der primären Vorsorgeuntersuchung zur Verhinderung des Zervixkarzinoms findet sich eine hochsignifikant höhere Rate an zytologisch auffälligen Befunden niedrigen und höheren Grades sowohl nach der in Deutschland üblichen Münchner Nomenklatur III als auch nach dem internationalen Bethesda-System (TBS). Hingegen nimmt die Häufigkeit grenzwertiger Befunde nach beiden Nomenklaturen ebenfalls hochsignifikant ab. Somit ist anzunehmen, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität dieser am häufigsten eingesetzten Screeninguntersuchung zunehmen.

Dies ist vermutlich eine Folge der Tatsache, dass der aktuelle HPV-Status der Frau zum Zeitpunkt der Befundung der Zytologie stets erhoben war und auch stets den Zytoassistent*innen bzw. dem Arzt/der Ärztin vorlag. Es ist davon auszugehen, dass beim meist subjektiven Eindruck einer grenzwertigen oder niedriggradigen Auffälligkeit in der Zytologie die Befundenden den HPV-Status für ihre Entscheidungen mit heranziehen. Bei HPV-Negativität wird dann offensichtlich in der Regel ein Pap I (NILM) vergeben, bei HPV-Positivität ein Pap II-p/g (~ASC-US/AGC) oder eine höhere Einstufung. Hingegen wird beim Eindruck einer höhergradigen Auffälligkeit und HPV-Negativität diese Bewertung noch einmal einer kritischen Prüfung, z. B. durch Zweitsicht des Präparates, unterzogen [14]. Dementsprechend wurden nun sehr hohe Raten von HPV-Positivität in allen Pap-Gruppen ab II-p (~ASC-US) gefunden. Während 2020/21 die Pap II-p-Fälle zu 86,25% HPV-positiv waren, lag in der Hannover-Tübingen-Studie 2006/07 dieser Wert in der in etwa dem heutigen Pap II-p entsprechenden damaligen inoffiziellen Pap II-w-Kategorie nur bei 10,8% [15]. Es ist davon auszugehen, dass bei der kolposkopischen und histopathologischen Abklärung dieser Fälle in einem deutlich höheren Maß relevante Befunde \geq CIN 2 resultieren werden als bei der Abklärung von ausschließlich zytologisch auffälligen Patientinnen.

Bemerkenswert ist, dass in den klarer definierten Pap-Gruppen II-p (~ASC-US) und III-p (~ASC-H) die HPV-Positivität um 13% bzw. 21% höher lag als in den als weniger stringent geltenden Gruppen II-g (~AGC) bzw. III-g (~AGC).

Die sehr niedrige Rate an HPV-Positivität bei zytologischen Befunden der Gruppe II-e (NILM) (11%) und III-e (AGC) (0%) deutet auf eine überraschend hohe Treffsicherheit dieser zytologischen Gruppen hin, da Endometriumkarzinome stets HPV-negativ sind [16].

Insgesamt kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass die Co-Testung auch in einer Routineanwendung in Deutschland ebenso wie in früheren Studien zu einer höheren Sensitivität für histologisch bestätigte CIN 2+ [14] und – ebenso wichtig bei einer Screeninguntersuchung – einer höheren Spezifität führen dürfte [17]. Dies umso mehr, als in dem hier berichteten Ansatz auch die konventionelle Zytologie in den Jahren 2018/19 mit CAS (Focal-Point) vorgescannt wurde. Da diese Technik eine höhere Sensitivität mit sich bringt [18], dürfte ohne deren Einsatz der Unterschied der konventionellen Zytologie zu den Ergebnissen mit LBC, CAS und HPV-Testung noch größer sein.

Schwer zu prüfen ist, ob neben der HPV-Testung auch der konsequente Einsatz von LBC und CAS mit dem Imaging-System zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität beigetragen hat. Nach den Erfahrungen der in einem Routinesetting durchgeführten Rhein-Saar-Studie [19] ist hiervon jedoch auszugehen. Dort fand sich in einem randomisiert-kontrollierten Ansatz mit LBC gegenüber konventioneller Zytologie (ohne parallele HPV-Testung) eine signifikante Zunahme von histologisch bestätigten HSIL um den Faktor 2,74 (CIN 2+) bzw. 3,02 (CIN 3+). Mit CAS steigerte sich dies nochmals um 15% (CIN 2+) bis 20% (CIN 3+). Dies war aufgrund der limitierten Zahl histologisch gesicherter CIN 2+ nicht signifikant. Der Effekt von HPV-Testung und LBC/CAS in der hier analysierten Population ist allerdings nicht separat zu bestimmen, da beide Methoden stets zusammen eingesetzt wurden.

Die hier berichtete große Zunahme der Befunde \geq Pap III (~ASC-H/AGC) im primären Screening in den Jahren 2020/21 gegenüber 2018/19 ist wohl nicht nur ein Effekt von LBC, CAS und HPV-Testung. Es ist davon auszugehen, dass viele der Befunde im primären Screening 2018/19 nicht der Endbefund der jeweiligen Patientin waren. Geringgradige Auffälligkeiten wurden bisher durch weitere zytologische Untersuchungen, durch HPV-Testung und den Einsatz von Biomarkern, meist p16/Ki-67, abgeklärt. Dies führt, wenn man alle Fälle des Jahres betrachtet, zu einer deutlich höheren Rate von zytologischen Diagnosen \geq Pap III (~ASC-H/AGC) als bei den Fällen im primären Screening. So fanden sich 2018/19 bei den Nichtvorsorgezytologien bei Frauen ab 35 Jahren ($n = 62\,408$ Fälle) Pap II-p/g (~ASC-US/AGC) in 4,71%, Pap III D1 (LSIL) in 3,19%, Pap III D2 (HSIL) in 1,76% und Pap IVa/b-p/g (HSIL/AIS) in 1,14%. Dementsprechend fanden sich 2020/21 nach Einführung der Co-Testung bei den Nichtvorsorgezytologien bei Frauen ab 35 Jahren ($n = 84\,671$ Fälle) zwar etwas mehr Pap II-p/g (4,88%) und Pap III D1 (3,54%) als 2018/19, aber etwas weniger Pap III D2 (1,60%) und deutlich weniger Pap IVa/b-p/g (0,58%). Dies deutet darauf hin, dass hochgradige Auffälligkeiten hiermit eher erfasst werden.

Bei bundesweit 18 340 028 im Jahr 2015 bereits nach der MN III befundeten Präparaten aller Altersgruppen (Screening und Abklärung) von 15 124 043 Frauen fanden sich folgende Häufigkeiten: Pap II-a (NILM): 1,07%, II-p/g (~ASC-US/AGC): 1,34%, III (~ASC-H/AGC): 0,21%, III D1 (LSIL): 0,74%, III D2 (HSIL): 0,41%, IVa/b-p/g (HSIL/AIS): 0,17%, V (carcinoma): 0,01% [20]. Diese Werte lagen

trotz des Einschlusses der Abklärungszytologien nur in der Größenordnung der Raten der Co-Testung. Auch dies spricht dafür, dass die Co-Testung HPV und Zytologie im Primärscreening zu mehr auffälligen Befunden führt [17].

Bei der bereits im Vergleich zu Prognosen und früheren Daten [21] niedrigen HPV-HR-Positivitätsrate von 6,41% ist zu berücksichtigen, dass hierin auch die Fälle mit prävalenten zytologischen Auffälligkeiten enthalten sind, welche zum überwiegenden Teil HPV-positiv sind. Ohne diese Fälle liegt die HPV-Positivitätsrate bei Frauen ohne zytologische Auffälligkeit nur bei 4,03%.

Ein wesentlicher Aspekt der Einführung der Co-Testung war die unzureichende Vorbereitung vieler Beteiligter auf die neue Situation.

Der G-BA hatte zwar seine grundsätzliche Entscheidung für die Co-Testung im November 2018 getroffen. Die Details für die Durchführung wurden aber erst 1 Jahr später bekanntgegeben.

Es gab, auch coronabedingt, teils extreme Lieferschwierigkeiten von Probengefäßen verschiedener Firmen. Ab März 2020 standen wegen der Pandemie Analysegeräte äußerst kurzfristig nicht mehr zur Verfügung und Materialien wurden nicht mehr geliefert. Die Softwareanbieter für Labore und Praxen hatten sich ebenfalls völlig unzureichend vorbereitet. Dies führte u. a. dazu, dass die eigentlich vorgesehene statistische Erfassung der im Rahmen der Co-Testung generierten Daten nicht von Beginn an erfolgen konnte, sondern erst bis zum 28.02.2022 abgeschlossen sein sollte. Somit ist, von der Qualität solcher unter unbefriedigenden Bedingungen erhobenen Daten abgesehen, eine eigentlich vorgesehene Auswertung des 1. Zyklus der Neuregelung der Prävention des Zervixkarzinoms unrealistisch geworden bzw. wird zeitlich verzögert durchgeführt werden müssen.

Auch die Praxen hatten erhebliche Probleme bei der Implementation der Co-Testung. Häufig wurden Proben zur Co-Testung bei nicht berechtigten Frauen (Alter, Intervall) eingesandt. Diese wurden bei der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind folgende: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus der Routine eines kommerziellen Labors. Dies stellt aber auch einen Vorteil dar, da so umfangreiche Zahlen aus einem lebensnahen „Setting“ vorliegen. Eine geringe Varianz der Populationen beider Vergleichszeiträume kann nicht ausgeschlossen werden. Diese sollte aber aufgrund des engen zeitlichen Bezugs und der geringen Fluktuation der jeweils sehr umfangreichen Populationen keine wesentliche Auswirkung auf die Ergebnisse haben. Zudem lag die Teilnehmerate an der Vorsorgeuntersuchung in der berichteten Kohorte in der gleichen Größenordnung wie in der einzigen hierzu aus Deutschland vorliegenden Untersuchung [3].

Die zytologischen Befunde wurden nicht mit den zugehörigen histologischen Befunden korreliert. Zum einen liegen zu den meisten grenzwertigen und geringgradigen zytologischen Befunden keine histologischen Ergebnisse vor, da hier entweder keine Kolposkopie erfolgt oder diese nicht zu einer Biopsie führt. Zum anderen wird eine kolposkopische Abklärung oft mit erheblichem Zeitabstand zur zytologischen Diagnose durchgeführt. Die Varianz von Abklärungsrate und Zeitintervall ist zudem groß. Schließlich werden Kolposkopie und eventuelle Therapie sowie die anschließende histopathologische Untersuchung in einer großen Zahl von auswärtigen Institutionen durchgeführt. Es obliegt dem zytologischen

Labor, sich die entsprechenden Befunde zu beschaffen, was trotz intensiver Bemühungen nicht immer gelingt. Es wird trotzdem angestrebt, im weiteren Verlauf entsprechende Daten in möglichst großem Umfang zu erhalten und zu korrelieren.

Schlussfolgerung

Die hier erstmals berichteten Daten der ersten 2 Jahre nach Einführung der Co-Testung Zytologie und HPV ab dem 35. Lebensjahr aus einer umfangreichen Routinepopulation deuten darauf hin, dass diese zu einer Verbesserung der Prävention des Zervixkarzinoms führen könnte. Zumindest, wenn die Zytologie, wie im hier berichteten Kollektiv, ausschließlich mit einem flüssigkeitsbasierten Verfahren mit Computerassistenz und in Kenntnis des HPV-Befundes durchgeführt wird. Die Rate an grenzwertigen zytologischen Befunden war signifikant niedriger, die der höhergradigen signifikant höher als in den Vorjahren, in welchen nur die konventionelle Zytologie eingesetzt wurde. Zudem ist die Rate der HPV-Positivität niedrig. Eine höhere Sensitivität und eine höhere Spezifität in der Erkennung therapiebedürftiger Vorstufen des Zervixkarzinoms ist daher wahrscheinlich.

Danksagung

Grateful thanks go to Ms Christiane Schön, BioTeSys GmbH, Esslingen for her assistance with statistical data analysis and critical review of the manuscript and to Mr Arnd Liman, nexus, Donaueschingen for his assistance with data collection. We would also like to sincerely thank Prof. Stefanie Klug, chair of Epidemiology at TUM, Munich for her valuable suggestions regarding the concept and evaluation of the analysis. Special thanks go to Ms Heike Cipura, CytoMol, Frankfurt am Main for her valuable assistance in creating the graph and tables. / Herzlicher Dank gilt Frau Christiane Schön, BioTeSys GmbH, Esslingen, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und kritische Durchsicht des Manuskripts sowie Herrn Arnd Liman, nexus, Donaueschingen, für die Unterstützung bei der Datenerhebung. Ebenso herzlich danken wir Frau Prof. Stefanie Klug, Lehrstuhl Epidemiologie TUM, München, für wertvolle Ratschläge zu Konzeption und Auswertung der Analyse. Besonderer Dank an Frau Heike Cipura, CytoMol, Frankfurt am Main für ihre wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Illustration und der Tabellen.

Interessenkonflikt

The authors are partners (HI) or employees (AX, IZ, AA) of a cytology and molecular biology laboratory (MVZ CytoMol) which mainly investigates samples obtained during cervical cancer screening. / Die Autoren sind Gesellschafter (HI) bzw. Angestellte (AX, IZ, AA) eines zytologischen und molekularbiologischen Labors (MVZ CytoMol), welches überwiegend Untersuchungen zur Prävention des Zervixkarzinoms durchführt.

References/Literatur

- [1] Schneider V. Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland. *Pathologie* 2012; 33: 286–292. doi:10.1007/s00292-012-1579-7
- [2] Wentzensen N, Arbyn M. HPV-based cervical cancer screening- facts, fiction and misperceptions. *Prev Med* 2017; 98: 33–35. doi:10.1016/j.ypm.2016.12.040
- [3] Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G. Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002–2004. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland Wissenschaftliche Reihe: 62. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2010.
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan. . Zugriff am 17. August 2021 unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf
- [5] Anonymous. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG). . Zugriff am 17. August 2021 unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr_id=%27bgbl113s0617.pdf%27%5D#__bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0617.pdf%27%5D__1629198905885
- [6] IQWiG. Rapid Report S13–03. HPV-Test im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Zugriff am 17. August 2021 unter: https://www.iqwig.de/download/s13-03_rapid-report_kurzfassung_hpv-test-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms.pdf
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening. . Zugriff am 17. August 2021 unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2224/2015-03-19_IQWiG-Beauftragung_Einladung-Info-Zervixkarzinom-Sc_WZ.pdf
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. Zugriff am 17. August 2021 unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL-Zervixkarzinom.pdf
- [9] Hillemanns P, Friese K, Dannecker C et al. Prevention of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/0270L, December 2017) – Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 148–159. doi:10.1055/a-0818-5440
- [10] Hillemanns P, Friese K, Dannecker C et al. Prevention of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/0270L, December 2017) – Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 160–176. doi:10.1055/a-0828-7722
- [11] Frayle H, Gori S, Rizzi M et al. HPV testing for cervical cancer screening: technical improvement of laboratory logistics and good clinical performance of the cobas 6800 in comparison to the 4800 system. *BMC Womens Health* 2019; 19: 47. doi:10.1186/s12905-019-0743-0
- [12] Griesser H, Breinl H, Jordan B. Münchner Nomenklatur III: Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet. *Dtsch Arztebl Ausg A* 2014; 111: A640
- [13] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol* 2017; 61: 359–372. doi:10.1159/000477556
- [14] Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen D et al. Influence of Prior Knowledge of Human Papillomavirus Status on the Performance of Cytology Screening. *Am J Clin Pathol* 2018; 149: 316–323. doi:10.1093/ajcp/aaq163
- [15] Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B et al. Prevalence of Human Papillomavirus Types in Women Screened by Cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79: 616–625. doi:10.1002/jmv.20863
- [16] Olesen TB, Svahn MF, Faber MT et al. Prevalence of Human Papillomavirus in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 206–215. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.040
- [17] Wright TC, jr., Stoler MH, Aslam S et al. Knowledge of Patients' Human Papillomavirus Status at the Time of Cytologic Review Significantly Affects the Performance of Cervical Cytology in the ATHENA Study. *Am J Clin Pathol* 2016; 146: 391–398. doi:10.1093/ajcp/aqw125
- [18] Ikenberg H. Computerassistierte Diagnostik in der Zervixzytologie. *Pathologie* 2011; 32: 476–483. doi:10.1007/s00292-011-1477-4
- [19] Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer* 2013; 132: 2849–2857. doi:10.1002/ijc.27955
- [20] Marquardt K, Kossowski I, Pfandzelter R. Münchner Nomenklatur III. Bundesweite Jahresstatistik nach der Nomenklaturreform. *Frauenarzt* 2017; 58: 706–712
- [21] Dominik S, Klimas D. Wie sicher ist der HPV-Test in der Praxis? Falsch-Negativ-Befunde bei Präkanzerosen der Cervix uteri. *Frauenarzt* 2014; 10: 986–989