

Personal pdf file for

Z. Hilal, C. Tempfer, S. Schiermeier, J. Reinecke,
C. Ruppenkamp, Z. Hilal

With compliments of Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Progression or Regression? –
Strengths and Weaknesses of the
New Munich Nomenclature III
for Cervix Cytology

DOI 10.1055/s-0035-1557904

Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1051–1057

This electronic reprint is provided for non-commercial and personal use only: this reprint may be forwarded to individual colleagues or may be used on the author's homepage. This reprint is not provided for distribution in repositories, including social and scientific networks and platforms."

Publisher and Copyright:

© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Reprint with the
permission by
the publisher only

 **Thieme**

Progression or Regression? – Strengths and Weaknesses of the New Munich Nomenclature III for Cervix Cytology

Progression oder Regression? – Stärken und Schwächen der neuen Münchner Nomenklatur III für die Zervixzytologie

Authors

Z. Hilal¹, C. Tempfer², S. Schiermeier³, J. Reinecke², C. Ruppenkamp², Z. Hilal⁴

Affiliations

¹ ZYDOLAB – Institut für klinische Zytologie und Immunzytochemie, Dortmund

² Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ruhr Universität Bochum, Herne

³ Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Witten/Herdecke, Witten

⁴ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Key words

- cervical intraepithelial neoplasia
- cervix cytology
- Munich nomenclature III
- cancer screening
- dysplasia

Schlüsselwörter

- zervikale intraepitheliale Neoplasie
- Zervixzytologie
- Münchner Nomenklatur III
- Krebsvorsorge
- Dysplasie



Deutsche Version unter:
[www.thieme-connect.de/
ejournals/gebfra](http://www.thieme-connect.de/ejournals/gebfra)

received 23.3.2015
revised 11.6.2015
accepted 12.6.2015

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1557904>
Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1051–1057 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Correspondence

Dr. med. Ziad Hilal
ZYDOLAB – Institut für klinische Zytologie und Immunzytochemie
Markt 10
44137 Dortmund
z.hilal@zydolab.de

Abstract

Introduction: Since 01.01.2015 the new Munich nomenclature III for gynaecological diagnostics of the cervix has been in force. The changes have led to controversial scientific discussions. This study reports for the first time on the consequences.

Materials and Methods: The present data are based on smear screening results for the year 2014. The data of 63 134 patients were evaluated.

Results: 2.27% of all smears were remarkable. Group IIa was assigned to 0.91%. Group II-p was somewhat more frequently recorded than group IIID1 (0.59 vs. 0.53%). Groups IIID1 and IIID2 were found in 0.53 and 0.61%, respectively, of the cases. Agreement with histology was found in 36.84 and 44.68%, respectively. Glandular lesions represented the most frequent changes in group III. Histological clarification was obtained for 0.18% of all remarkable findings. The relative incidence of high-grade precancerous conditions (CIN III) and invasive tumours amounted to 0.1%.

Conclusion: A close communication between gynaecologists and cytologists is mandatory for the correct usage of the new nomenclature. The future annual statistics of the health insurances can now be analysed in more detail. A statistical classification of glandular epithelial changes is now also possible for the first time. The heterogeneous group IIa constitutes an unnecessary uncertainty for patients and physicians. The splitting of the group IIID does not appear to have any advantage for the further clinical management. Further studies are needed to show whether or not the classification can stand up to international comparisons.

Zusammenfassung

Einleitung: Seit dem 01.01.2015 wird die Neue Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Cervix uteri eingesetzt. Die Änderungen führten zu kontroversen wissenschaftlichen Auseinandersetzungen. Diese Studie berichtet nun erstmalig über die Auswirkungen.

Material und Methoden: Die vorliegenden Daten beziehen sich auf die Screeningabstriche aus dem Untersuchungsjahr 2014. Die Daten von 63 134 Patientinnen konnten ausgewertet werden.

Ergebnisse: 2,27% aller Abstriche waren auffällig. Die Gruppe IIa wurde in 0,91% vergeben. Die Gruppe II-p wurde etwas häufiger als die Gruppe IIID1 erfasst (0,59 vs. 0,53%). Die Gruppen IIID1 und IIID2 kamen in 0,53 bzw. 0,61% der Fälle vor. Eine Übereinstimmung mit der Histologie fand sich in 36,84 bzw. 44,68%. Glanduläre Läsionen stellten die häufigsten Veränderungen in der Gruppe III dar. Histologische Klärung erfolgte in 0,18% aller auffälligen Befunde. Die relative Häufigkeit hochgradiger Präkanzerosen (CIN III) und invasiver Tumore betrug 0,1%.

Schlussfolgerung: Eine enge Kommunikation zwischen Frauenarzt und Zytologe ist für die korrekte Anwendung der neuen Nomenklatur unverzichtbar. Zukünftige Jahresstatistiken der KVen können nun detaillierter ausgewertet werden. Erstmals ist auch eine statistische Einordnung drüsenepithelialer Veränderungen möglich. Die heterogene Gruppe IIa stellt eine unnötige Verunsicherung für Patientinnen und Ärzte dar. Die Aufteilung der Gruppe IIID scheint keinen Vorteil für das weitere klinische Management darzustellen. Ob eine internationale Vergleichbarkeit der Klassifikation gewährleistet ist, müssen weitere Studien zeigen.

Introduction

With an incidence of 2.2% of all new cancer diseases in women, cervical cancer belongs among the less common organ malignancies in Germany. In parallel to the introduction of Papanicolaou staining [1] as a cytological screening test of the uterine cervix, there was a marked decline of 80% in the incidence of cervical cancer in Germany. For 2012 with an annual number of participants of more than 16 million women, 4600 new cases (9.0/100 000 women) are expected [2].

Since 1990 the cytological evaluation of cervical smears in Germany has been based on the Munich nomenclature II. This consists of 5 groups (PAP I–V), which describe the widely varying degrees of dysplasia ranging through to invasive carcinoma [3].

On account of the newest findings on the tumour biology of cervical cancer and the increased demands on the sensitivity of screening methods together with the marked decline in the incidence of the disease, the nomenclature has been revised by the Cytology Coordination Conference (KoKoZyt) and was published at the beginning of 2014 [4]. This nomenclature is legally binding in Germany since 01.01.2015 [5].

The changes are listed below:

- ▶ with retention of the groups I to V, subgroups have been introduced
- ▶ suffixes in the subgroups show the type of epithelium concerned
- ▶ group IIID has been further divided into IIID1 and IIID2
- ▶ a new group “IIa” has been created for patients with unremarkable smears but with remarkable case history/clinical findings
- ▶ group II has been redefined [4].

The agreed new features in the Munich nomenclature III have in part been met with strong resistance and have already led to controversial discussions [6–9]. Against the background of possible far-reaching changes in cancer screening for the uterine cervix within the framework of the National Cancer Plan [10], a critical discussion of the new Munich nomenclature III is called for.

Aim

Up to now there have been no comprehensive evaluations of the new Munich nomenclature III for gynaecological-cytological diagnostics of the uterine cervix. A confrontation between the old and new nomenclatures with comparisons of statistical distributions has not yet been undertaken. In particular, data for the correlation between cytological findings and histological results have not been examined.

The aim of this study was to carry out an analysis of statistical findings according to the new nomenclature and to illustrate the consequences in comparison with the old nomenclature. In addition, a detailed consideration of the individual categories of finding as well as a correlation of cytological smears requiring clarification with the results of histological samples have been undertaken. Finally, the statements postulated by the KoKoZyt about the statistical frequencies of the individual groups of findings were checked.

Material and Methods

Data acquisition

The Cytological Institute ZYDOLAB in Dortmund is a clinical laboratory with a supra-regional patient collecting area. It represents a cross-section of the women participating in cervix screening in Germany. Screening diagnosis for cervical cancer in Germany is available once per year for women aged 20 years and over and comprises a gynaecological examination of the female genitalia with a smear test and subsequent cytological evaluation. The data for the present study are from gynaecological smear screening tests performed in 2014. For this purpose all samples taken between January and December 2014 and sent to the cytological institute ZYDOLAB in Dortmund within the framework of cancer screening were taken into consideration. So-called “curative” smears, i.e., control smears taken in the same year do not count here in the sense of health insurance benchmarking according to the guidelines for quality assurance of the German Medical Association [11]. Furthermore, all histological findings reported to the institute up to February 2015 for cases of cytology requiring further clarification were also considered. The study was approved by the Ethics Commission of the Ruhr University Bochum (Register No. 5189–14).

Cytological diagnostics and statistical analysis

The smears taken from the uterine cervix in the course of cancer screening were stained according to the method of Papanicolaou [1] and subsequently evaluated by an experienced examiner according to the standards for quality assurance measures of the German Medical Association [6]. Since publication of the new Munich nomenclature III in January 2014 evaluation of the samples in the laboratory was carried out according to the old and the new nomenclature. The data were recorded with the help of a software programme (Pegasus Datensysteme, Munich). Remarkable samples were first screened by at least 2 further assistants and then evaluated by 2 further medical experts and subsequently classified.

In the framework of the present study, in addition, findings including age of the patient, remarkable previous findings, additional clinical details, relevant prior diseases and histology results for findings needing clarification were anonymised and entered in a Microsoft Excel data base (Microsoft Corporation, Redmond, USA) and statistically analysed with the help of functions in Microsoft Excel and SPSS (International Business Machines Corporation [IBM], Armonk, USA).

Results

Altogether data from 63 134 patients were acquired. The average age of the patients amounted to 42.9 years (median 42 years, range 20–99 years). The number of patients who had undergone a total hysterectomy was 7835 (11.7%).

▶ **Table 1** illustrates the statistical evaluation of the smear findings according to the old nomenclature as well as the corresponding results according to the new nomenclature. Altogether 67 samples (0.11% of all samples) could not be classified or could only be classified with limitations. The reasons for this were an inadequate fixation, too little or even no cell material, extended artificial or severe degenerative cell changes and massive cell overlaps.

Table 1 Distribution of smear findings according to PAP groups in the framework of cancer screening of the uterine cervix according to age (Munich II) and the corresponding results according to the new nomenclature (Munich III) in a screening collective from the year 2014 (n = 63 134).

Munich II	n	%	Munich III	n	%
technically not usable	67	0.11	0	67	0.11
I	618	0.98	I	61 122	96.81
			IIa	576	0.91
II	61 604	97.58	II	524	0.83
			-p	370	0.59
			-g	132	0.21
			-e	22	0.03
III	88	0.14	III	88	0.14
			-p	22	0.03
			-g	60	0.10
			-e	2	<0.01
			-x	4	0.01
IIID	720	1.14	IIID1	335	0.53
			IIID2	385	0.61
IVa	28	0.04	IVa	28	0.04
			-p	26	
			-g	2	
IVb	2	<0.01	IVb	2	<0.01
			-p	2	
			-g	0	
V	7	0.01	V	7	0.01
			-p	5	
			-g	2	
			-e	0	
			-x	0	

PAP I/II

Group I according to the old nomenclature was assigned in 618 cases (0.98%). According to the new nomenclature this makes group I with 61 122 cases (96.81%) by far the most frequent group.

In comparison, group II was assigned 61 604 times (97.58%) according to the old nomenclature and thus represents the most frequent group. According to the new nomenclature group was, with a total of 524 cases (0.83%), in comparison markedly less frequently assigned.

PAP IIa

The newly defined group IIa in the Munich nomenclature III was assigned in 576 cases (0.91%) (Table 2). The most frequent reason for assignment of a smear sample to this group was, in 484 cases (84.17%) the cytological or histological detection of mild or moderate dysplasia on squamous epithelium of the cervix (group IIID1/2 or, respectively, CIN I/II) in the previous gynaecological examination.

Table 2 Group IIa according to the Munich nomenclature III (n = 576). Case history and clinical details for the smear samples in absolute and relative frequencies.

Remarkable case history	Absolute frequency	Relative frequency (%)
Status after PAP IIID1/2 or histological detection of CIN I/II	484	84.03
Status after PAP III	57	9.89
Status after PAP IV or detection of CIN III by PE or conisation	27	4.69
Clinical/colposcopic abnormalities	5	0.87
Status after PAP V or, respectively, detection of an invasive cancer	3	0.52

PAP II

Group II according to the new nomenclature describes findings that have "limited protective value". The collective of group II-p patients with an average age of 34.8 years was markedly younger than the entire collective (p < 0.0001). The classification of a sample to group II-p was made from a morphological point of view in 305 cases (82.4%) on the basis of koilocytic or horny changes in cytoplasm with only minor changes of the nucleus which were interpreted as a sign of HPV infection (Table 3). On the other hand, 65 samples (17.6%) were classified as "II-p" on the basis of nuclear enlargements of squamous epithelium with mild dysplasia and changes of core shape in inflammatory cell pictures. According to the new nomenclature the group II-g describes "cervical gland cells with anomalies that range beyond the spectrum of reactive changes". In the present collective this was the case in 132 patients (0.21%). For a total of 29 patients (21.96%) a control smear was performed during the data collection period. 28 (96.55%) of these smear controls were inconspicuous and in one case (3.45%) pronounced atypia of the cervical gland epithelium (III-g) were detected in the control smear. On histology a polyp of the cervix was diagnosed.

In group II-e according to the new nomenclatures, unremarkable endometrial cells found in the second half of the menstrual cycle of women over 40 years of age are collected together. In the present collective the smears of 22 patients (0.03%) were assigned to this group. Of these patients, 16 had perimenopausal and 2 postmenopausal statuses. The latter 2 women underwent a histological examination by fractional abrasion which was unremarkable in both cases. In 4 further cases unremarkable endometrial cells were found in the second half of the cycle of premenopausal women.

PAP III

Fig. 1 illustrates the 88 cases (0.14% of all sample) unclear or, respectively, equivocal findings (group III) and the results of their further clarification. Histological clarification was carried out in 12 cases (13.6%) (Fig. 2). Thereby for the 11 cases of a cytologically identified III-g sample, the following histological diagnoses

Table 3 Group II-p according to the Munich nomenclature III. Age distribution, HPV signs and changes on inflammation (n = 370).

Age group in years	n	%	HPV signs (n = 305)	%	Changes on inflammation (n = 65)	%
< 36	221	59.73	210	68.85	11	16.92
36–50	119	32.16	93	30.49	26	40.00
> 50	30	8.11	2	0.66	28	43.07

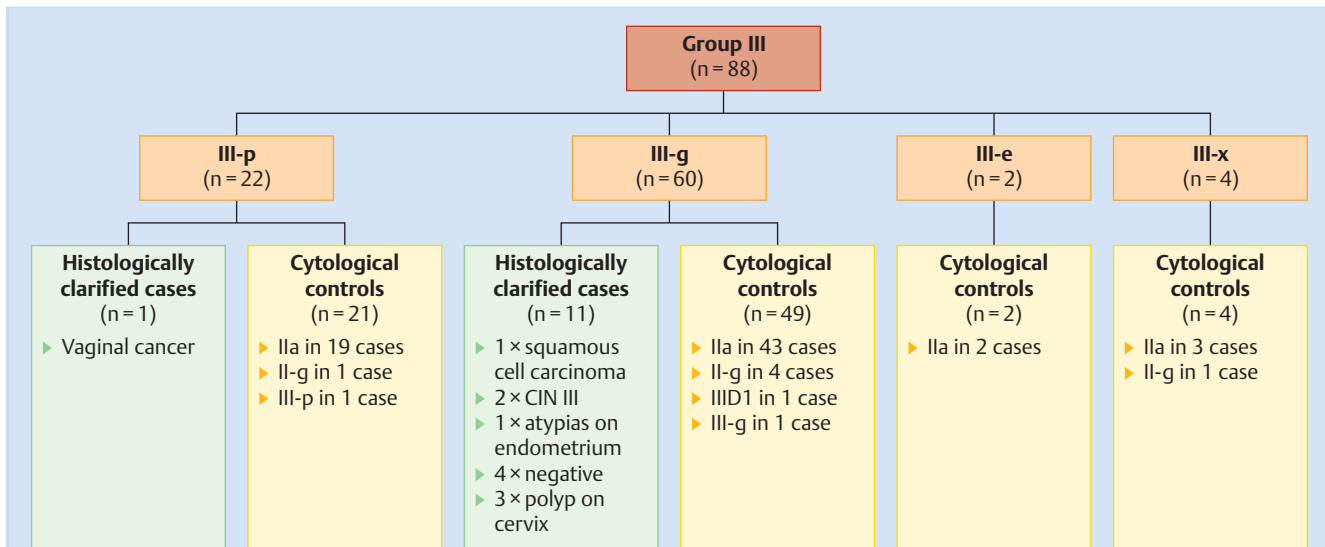


Fig. 1 Clarification of 88 cases with unclear or equivocal findings according to the Munich nomenclature III, ordered according to histologically clarified cases (n = 12) and cytological follow-up controls (n = 76).

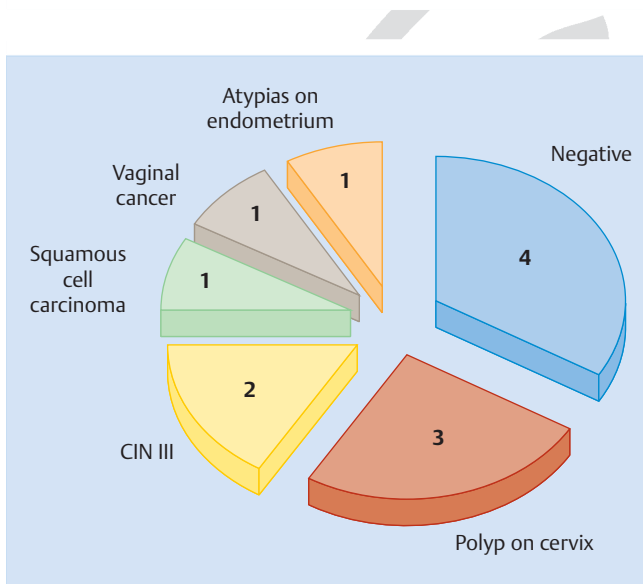


Fig. 2 Histological clarification of 12 cases with unclear or equivocal findings according to the Munich nomenclature III (groups III-g [n = 11] and III-p [n = 1]). The cytological finding III-p correlates with the histological diagnosis of an invasive vaginal cancer.

were deduced: inflammatory changes (n = 4), polyp of the uterine cervix (n = 3), severe dysplasia of the squamous epithelium (n = 2), squamous cell carcinoma (n = 1) and atypical changes in endometrial cells (n = 1). In one of the samples assigned as III-p the diagnosis of a vaginal cancer was confirmed.

PAP IIID

Among the total of 720 samples that were classified as IIID according to the old nomenclature, 335 (46.53%) were assigned to group IIID1 and 385 (53.47%) to group IIID2 according to the new nomenclature. Histological clarification was performed in 66 cases (9.17%). **Table 4** gives an overview of the histology results.

Table 4 Mild and moderate dysplasias (groups IIID1 and 2 according to the Munich nomenclature III) and correlation with histology in absolute and relative frequencies (n = 66).

	IIID1 (n = 19)	%	IIID2 (n = 47)	%
Negative	6	31.58	2	4.26
CIN I	7	36.84	9	19.14
CIN II	4	21.05	21	44.68
CIN III	2	10.52	15	31.91
Invasive cancer	0	0	0	0

Table 5 Severe dysplasias (group IV according to the Munich nomenclature III) and correlation with histology in absolute and relative frequencies (n = 30).

	IVa-p (n = 26)	IVa-g (n = 2)	IVb-p (n = 2)	IVb-g (n = 0)
Negative	1	0	0	-
CIN I	0	0	0	
CIN II	3	0	0	
CIN III	22	1	2	
Invasive squamous cell carcinoma	0	1	0	

Thereafter microscopic tissue examinations revealed IIID1 in 19 cases (5.67%) and IIID2 in 47 cases (12.21%).

PAP IV/V

Thirty samples (0.05%) were classified by cytology as PAP IV (**Table 5**). Of these, 26 samples were assigned to the group IVa-p according to the new nomenclature. Histologically these findings correlated with CIN III in 22 cases. The cytological finding "V" was assigned in 7 cases (0.01%). Hereby in the 5 cases of V-p according to the new nomenclature, the diagnosis of an invasive squamous cell carcinoma was made 4 times and the diagnosis of a severe dysplasia (CIN III) was made once by histology. In the 2 cases of V-g, there was one diagnosis each of an invasive squa-

mous cell carcinoma and an invasive adenocarcinoma, respectively.

Discussion

Since 01.01.2015 the Munich III nomenclature for gynaecological cancer screening of the uterine cervix [5] has replaced the previously used classification scheme according to Munich II [3]. In accord with the agreement on quality assurance measures postulated by the German Medical Association [5] it is now obligatory to report the findings of smear tests according to Munich III. The basic skeleton of the classification of findings into the groups I–V according to Munich II remains intact. A first decisive change is the new definition of group II: this now exclusively encompasses cell pictures that represent a potential risk for the development of dysplasias and for which the “protective value is limited”. This major change is also reflected clearly in the statistics of the present collective: according to the old nomenclature group I would have been assigned to merely 0.98% of all screening examinations, while this is the case in 96.81% according to the new nomenclature. If we include the newly created group II as well, altogether 97.73% of all cell pictures could be classified as inconspicuous. On the other hand, the heterogeneous group II according to the old nomenclature represents 97.58% of all smear examinations without differentiating between changes that have a potential risk for the development of dysplasias and those that do not. According to the new nomenclature, the differentiated consideration now results in group II being assigned to 0.83% of all screening cases.

The Munich nomenclature III includes the newly created group IIa. This group describes “unremarkable findings with a remarkable case history”. A remarkable case history means a conspicuous cytology or histology finding in the previous examination. Similarly, conisation with detection of dysplasia in the resection margins and abnormalities on colposcopy (“major changes”) are considered to be conspicuous features. Only when group IIa has been assigned twice in succession a subsequent classification as group I again is possible. On the other hand, the following constellations do not justify an assignment to group IIa: a conisation with dysplasia-free resection margins, follow-up due to cervical or vaginal cancer or VAIN, the isolated detection of a positive high-risk HPV test or malignancy in a neighbouring localisation (e.g., endometrial cancer) [12]. In our collective, 0.91% of all screening examinations were assigned to group IIa. By far the most frequent reason for assignment of a finding to group IIa was the cytological or histological detection of a mild to moderate dysplasia of cervical squamous epithelium (group IIID1/2 or, respectively, CIN I/II) in the previous gynaecological examination, amounting to 84.17% for this patient collective. In less than 1% did the current clinical details such as, e.g., abnormalities on colposcopy, allow assignment of an unremarkable finding to group IIa. Since the responsible cytologist is very heavily dependent on receiving exact details from the clinician in the finding group IIa, the authors consider this newly created group to be problematic. Furthermore, this finding category represents a heterogeneous group with varying oncogenic potential that cannot be defined exactly and that is also not provided for in the commonly used international Bethesda nomenclature [13] and thus cannot be compared with the latter.

A further innovation is the introduction of suffixes that enable the recognition of the suspicious cell type in the smear. The

newly defined group II is accordingly divided into subgroups. The most frequent subgroup was group II-p that was assigned in 0.59% of all screening examinations. This group describes especially mature squamous cells that under the influence of a HPV-mediated infection of the epithelium, present koilocytic cytoplasm changes or dyskeratocytes but without showing nuclear changes – as with a mild dysplasia. In the great majority of cases this affects young women aged between 20 and 35 years which can be explained by the high prevalence of HPV infections of up to 50% in this age group [14, 15]. However, the authors also have seen nuclear changes in squamous cells in inflammatory cell pictures that cannot be explained only on the basis of a reactive change and behind which also dysplastic changes may be concealed in group II-p.

Group II-g of the new nomenclature describes cervical gland cells with “anomalies that range beyond the spectrum of reactive changes”. In the present collective these amounted to 0.21% of all screening examinations. Frequent changes that justify the assignment to group II-g are polyps on the uterine cervix, changes due to smear tests (brush biopsies) or a contraceptive spiral in utero. Dysplastic changes in connection with an assignment to group II-g were not observed in our collective.

In group II-e of the new nomenclature are collected unremarkable endometrial cells found in cervical smears collected from women over 40 years of age in the second half of their menstrual cycles. In the present collective this group constituted 0.03% of all examined samples. In the great majority of the cases these are women in the perimenopausal phase of their lives. In this context, Moroney et al. described a higher risk for uterine pathologies [16]. For postmenopausal patients the risk for uterine neoplasias increases markedly to 10% [17]. As in our collective, the general experience is that exact details of the last menstruation are lacking so that a precise classification in this finding group is very often not possible. Group III evaluates “unclear and equivocal” changes among which high-degree dysplasias (> CIN 2) or invasive cancers cannot be excluded with certainty. Altogether, this group was represented with an incidence of 0.14% in the screening. Up to date a precise statistical evaluation of the actual lesions in group III has not been possible. With the help of the suffixes exact assignments can now be made. It now appears that glandular lesions represent the most frequent changes in group III (0.1% in the screening). Accordingly, abnormal glandular epithelial changes (II-g and III-g) were detected in 0.30% of all screening smears. In our collective unclear changes of immature squamous epithelium occurred in 0.03% of the cases and confirmed the conclusions of KoKoZyt and other authors on the statistical frequency of this group [18, 19]. Histological clarification was realised in a total of 13.6% of the cases whereby unclear alterations on glandular epithelium (III-g) were clarified in the great majority of the cases. High-degree dysplasias (> CIN 2+) and invasive cancers were diagnosed in total in 5.6% of all examined samples. It was confirmed in our collective thereby that high-degree dysplasias (> CIN 2+) and invasive cancers are more common with glandular changes than with squamous epithelial lesions (6.67 vs. 4.54%). However, these figures differ markedly from conclusions of the KoKoZyt according to which high-degree lesions and invasive cancers can be expected for about 75% of the samples classified as III-g and for about 35% of those classified as III-p [18]. On the one hand, this discrepancy can be explained by the fact that not all histologically clarified cases were forwarded to the cytology laboratory within the framework of acquired annual statistics. On the other hand, only data for the year 2014 were an-

alysed. It can be assumed, however, that the actual figures are higher. In this context the future annual statistics of the health insurances will clarify the matter and it will be possible to exactly define the risks of the respective subgroups.

Corresponding to the differing remission rates [20–23], group IIID is subdivided in the Munich III system.

Thus, in the screening collective, IIID1 and group IIID2 findings occurred in 0.53% and, respectively, 0.61% of the cases. Accordingly, the screening group II-p was assigned somewhat more frequently than the group IIID1 (0.59 vs. 0.53%). These data thus do not agree with the statement that “in screening the case number in group II-p should be markedly lower than that in group IIID1” [18]. This is also not to be expected because the HPV prevalence is on the whole very high [24,25], but, at the same time, there is a high potential for regression [26]. Group II-p thus emphasises the biological significance of HPV infection as being reversible. In the old nomenclature the unofficial groups “IIw” or “IIk” were often used for this situation, but they do not appear in any statistics and their definitions are not clear.

Histological clarification of dysplastic findings, as to be expected, was less frequently carried out for mild dysplasias than for moderate dysplasias (5.67 vs. 12.21%). A correct agreement between cytology and histology was seen in merely 36.84% (CIN I) or, respectively, 44.68% (CIN II) of all findings. In 32% of all cases a higher grade of dysplasia was found. Accordingly, clinical management should not be based solely on the cytological cell picture. The available data thus call into question the recommended clinical management according to which a differential colposcopic examination is indicated after 12 or, respectively, 6 months in cases of IIID1 or IIID2 findings [18]. Evidence-based data in support of this procedure from prospectively examined collectives are still lacking. Moreover, a nomenclature defines and names specific categories of findings. Without consideration of further important factors such as, e.g., age or HPV status, clinical management cannot be based on the cytological cell picture alone. The formulation of clinical algorithms is rather a task for evidence- and consensus-based guidelines.

In our collective, group IV was assigned in 0.05% of the cases, mostly squamous cell dysplasias (28 of 30) were described. With the exception of one case, cytology correlated with the histological diagnosis of severe dysplasia or, respectively, an invasive cancer. The differentiation between moderate and severe dysplasias of the squamous epithelium is thus meaningful. Accordingly the further management procedure should differ from each other. In comparison with the Bethesda nomenclature [13], the new Munich nomenclature has an advantage in such a situation in that moderate (IIID2) and severe changes (IV) are not grouped together. Thus over-therapy in the form of conisation can be avoided.

Furthermore, glandular lesions are also included in group IV. Only in this way will it be possible in future to handle the increasing number of adenocarcinoma in situ cases [27–29].

Finally, group V describes invasive cancers. In these cases also, the origin of the cellular changes is more exactly described by the use of suffixes so that, in future, an exact statistical treatment will be possible.

Overall it is fair to say that according to the new nomenclature, 2.17% of all screening examinations presented abnormalities in the sense of cancer prevention whereas the exact number according to the old nomenclature cannot be determined on account of the heterogeneous group II. The histological clarification rate of conspicuous findings amounted to 0.18% (n = 117). The relative incidences of severe precanceroses (CIN III) and invasive

tumours amounted to 0.1% (n = 60). The Pap test in women without a uterine cervix is of no use [30]. With more than one in every 10 patients, the rate of women who had undergone a total hysterectomy but still participated in the screening is surprisingly high. Accordingly in Germany as well as in other industrialised countries the appropriate recommendations are not being followed [31].

Conclusions

Close communications between the gynaecologist and the cytologist are indispensable for the correct usage of the new nomenclature. It will be possible to analyse future annual statistics of the health insurances in more detail. The heterogeneous group IIa represents an unnecessary source of uncertainty for patients and physicians. The statistical classification of glandular epithelial changes is now possible for the first time. The division of group IIID does not appear to have any advantages for the further clinical management. Whether or not an international comparison of the classifications is guaranteed must be investigated in further studies.

Acknowledgements

Dr. Ziad Hilal is grateful to the cytology assistants for the always highly motivated and meticulous work-up of the cytology smears.

Conflict of Interest

None.

References

- 1 Papanicolaou GN. Diagnosis of uterine Cancer by the vaginal Smear. New York: The Commonwealth Fund; 1943
- 2 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausgabe. Berlin: 2012
- 3 Wagner D. Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zyto-diagnostik. Acta Cytol 1990; 34: 900–901
- 4 Griesser H, Breinl H, Jordan B. Münchner Nomenklatur III: Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet. Dtsch Ärztebl 2014; 111: 15, A-640/B-550/C-530
- 5 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie: Aktualisierte Fassung tritt zum 1. Januar 2015 in Kraft. Dtsch Ärztebl 2014; 111: 33–34, A-1434/B-1238/C-1178
- 6 Schneider A, Hillemanns P. Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference. Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 242–243
- 7 Kühn W, Gieseck F, Menton M et al. Remarks by the Board of the Study Group for Cervical Pathology and Colposcopy on the “Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” by A. Schneider and P. Hillemanns (Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 242–243). Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 634–635
- 8 Griesser H, Marquardt K, Jordan B. Remarks on the “Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” by A. Schneider and P. Hillemanns (Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 242–243). Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 636–636
- 9 Schneider A, Hillemanns P. Response to the letters from W. Kühn et al. and H. Griesser, K. Marquardt and B. Jordan on “Comments to the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” (Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 242–243). Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 637–638

- 10 Bundesgesundheitsministerium. Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. 2012. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan_-_Handlungsfelder_Ziele_und_Umsetzungsempfehlungen.pdf; last access: 10.03.2015
- 11 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs.2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). Dtsch Ärztzbl 2007; 104: 36, A-2446/B-2162/C-2094
- 12 Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al. Zervix-Zytologie. Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2015; 56: 10–13
- 13 Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114–2119
- 14 Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. Int J Cancer 2008; 123: 1864–1870
- 15 Deleré Y, Schuster M, Vartazarowa E et al. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. J Clin Microbiol 2011; 49: 3519–3522
- 16 Moroney JW, Zahn CM, Heaton RB et al. Normal endometrial cells in liquid-based cervical cytology specimens in women aged 40 or older. Gynecol Oncol 2007; 105: 672–676
- 17 Simsir A, Carter W, Elgert P et al. Reporting endometrial cells in women 40 years and older. Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. Am J Clin Pathol 2005; 123: 571–575
- 18 Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2013; 11: 1042–1048
- 19 Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 331–335
- 20 Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186–192
- 21 Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1099–1104
- 22 Duggan MA, McGregor SE, Stuart GC et al. The natural history of CIN I lesions. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 338–344
- 23 Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. J Low Genit Tract Dis 2010; 14: 73–80
- 24 De Jonge M, Busecke G, Heinecke A et al. Human papillomavirus genotype distribution in cytologically screened women from northwest Germany. Acta Cytol 2013; 57: 591–598
- 25 Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J et al. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. Pediatr Res 1990; 28: 507–513
- 26 Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A et al. Updating the natural history of human papilloma virus and anogenital cancers. Vaccine 2012; 30: F24–F33
- 27 Bray F, Carstensen B, Møller H et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 2191–2199
- 28 Löning T, Riethdorf L, Köbel M. Diagnose und Differenzialdiagnose des zervikalen Adenokarzinoms. Pathologe 2011; 32: 505–513
- 29 McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. Histopathology 2013; 62: 138–160
- 30 Feters MD, Fischer G, Reed BD. Effectiveness of vaginal Papanicolaou smear screening after total hysterectomy for benign disease. JAMA 1996; 275: 940–947
- 31 Sirovich BE, Welch HG. Cervical cancer screening among women without a cervix. JAMA 2004; 291: 2990–2993

Progression oder Regression? – Stärken und Schwächen der neuen Münchner Nomenklatur III für die Zervixzytologie

Progression or Regression? – Strengths and Weaknesses of the New Munich Nomenclature III for Cervix Cytology

Autoren

Z. Hilal¹, C. Tempfer², S. Schiermeier³, J. Reinecke², C. Ruppenkamp², Z. Hilal⁴

Institute

¹ ZYDOLAB – Institut für klinische Zytologie und Immunzytochemie, Dortmund
² Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ruhr Universität Bochum, Herne
³ Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Witten/Herdecke, Witten
⁴ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Schlüsselwörter

- zervikale intraepitheliale Neoplasie
- Zervixzytologie
- Münchner Nomenklatur III
- Krebsvorsorge
- Dysplasie

Key words

- cervical intraepithelial neoplasia
- cervix cytology
- Munich nomenclature III
- cancer screening
- dysplasia

eingereicht 23. 3. 2015
revidiert 11. 6. 2015
akzeptiert 12. 6. 2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1557904>
 Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1–7 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ziad Hilal
 ZYDOLAB – Institut für klinische Zytologie und Immunzytochemie
 Markt 10
 44137 Dortmund
 z.hilal@zydolab.de

Zusammenfassung

Einleitung: Seit dem 01.01.2015 wird die Neue Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Cervix uteri eingesetzt. Die Änderungen führten zu kontroversen wissenschaftlichen Auseinandersetzungen. Diese Studie berichtet nun erstmalig über die Auswirkungen.

Material und Methoden: Die vorliegenden Daten beziehen sich auf die Screeningabstriche aus dem Untersuchungsjahr 2014. Die Daten von 63 134 Patientinnen konnten ausgewertet werden.

Ergebnisse: 2,27% aller Abstriche waren auffällig. Die Gruppe IIa wurde in 0,91% vergeben. Die Gruppe II-p wurde etwas häufiger als die Gruppe IIID1 erfasst (0,59 vs. 0,53%). Die Gruppen IIID1 und IIID2 kamen in 0,53 bzw. 0,61% der Fälle vor. Eine Übereinstimmung mit der Histologie fand sich in 36,84 bzw. 44,68%. Glanduläre Läsionen stellten die häufigsten Veränderungen in der Gruppe III dar. Histologische Klärung erfolgte in 0,18% aller auffälligen Befunde. Die relative Häufigkeit hochgradiger Präkanzerosen (CIN III) und invasiver Tumore betrug 0,1%.

Schlussfolgerung: Eine enge Kommunikation zwischen Frauenarzt und Zytologe ist für die korrekte Anwendung der neuen Nomenklatur unverzichtbar. Zukünftige Jahresstatistiken der KVen können nun detaillierter ausgewertet werden. Erstmalig ist auch eine statistische Einordnung drüsenepithelialer Veränderungen möglich. Die heterogene Gruppe IIa stellt eine unnötige Verunsicherung für Patientinnen und Ärzte dar. Die Aufteilung der Gruppe IIID scheint keinen Vorteil für das weitere klinische Management darzustellen. Ob eine internationale Vergleichbarkeit der Klassifikation gewährleistet ist, müssen weitere Studien zeigen.

Abstract

Introduction: Since 01.01.2015 the new Munich nomenclature III for gynaecological diagnostics of the cervix has been in force. The changes have led to controversial scientific discussions. This study reports for the first time on the consequences.

Materials and Methods: The present data are based on smear screening results for the year 2014. The data of 63 134 patients were evaluated.

Results: 2.27% of all smears were remarkable. Group IIa was assigned to 0.91%. Group II-p was somewhat more frequently recorded than group IIID1 (0.59 vs. 0.53%). Groups IIID1 and IIID2 were found in 0.53 and 0.61%, respectively, of the cases. Agreement with histology was found in 36.84 and 44.68%, respectively. Glandular lesions represented the most frequent changes in group III. Histological clarification was obtained for 0.18% of all remarkable findings. The relative incidence of high-grade precancerous conditions (CIN III) and invasive tumours amounted to 0.1%.

Conclusion: A close communication between gynaecologists and cytologists is mandatory for the correct usage of the new nomenclature. The future annual statistics of the health insurances can now be analysed in more detail. A statistical classification of glandular epithelial changes is now also possible for the first time. The heterogeneous group IIa constitutes an unnecessary uncertainty for patients and physicians. The splitting of the group IIID does not appear to have any advantage for the further clinical management. Further studies are needed to show whether or not the classification can stand up to international comparisons.

Einleitung

Das Zervixkarzinom gehört mit 2,2% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen zu den seltenen Organmalignomen in Deutschland. Parallel zum Einsatz der Papanicolaou-Färbung [1] als zytologische Screeninguntersuchung am Gebärmutterhals kam es zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland von 80%. Für 2012 wurden bei einer jährlichen Teilnehmerzahl von mehr als 16 Millionen Frauen 4600 Neuerkrankungen (9,0/100 000 Frauen) erwartet [2].

Seit 1990 richtet sich die zytologische Beurteilung der Zervixabstriche hierzulande nach der Münchner Nomenklatur II. Diese besteht aus 5 Gruppen (PAP I–V), welche die unterschiedlichsten Grade der Dysplasie bis hin zum invasiven Karzinom beschreiben [3].

Aufgrund neuester Erkenntnisse zur Tumorbologie des Zervixkarzinoms und dem erhöhten Anspruch an die Sensitivität des Untersuchungsverfahrens bei deutlichem Rückgang der Inzidenz der Erkrankung, wurde eine Überarbeitung der Nomenklatur durch die Koordinationskonferenz für Zytologie („KoKoZyt“) durchgeführt und Anfang 2014 veröffentlicht [4]. Diese Nomenklatur ist seit dem 01.01.2015 für Deutschland bindend [5].

Die Änderungen sind im Folgenden aufgeführt:

- ▶ unter Beibehaltung der Gruppen I bis V werden Subgruppen eingeführt
- ▶ Suffixe zeigen in den Subgruppen den betroffenen Epitheltyp an
- ▶ die Gruppe IIID wird in IIID1 und IIID2 untergliedert
- ▶ eine neue Gruppe „IIa“ für unauffällige Abstriche mit auffälliger Anamnese/Klinik der Patientin wurde geschaffen
- ▶ die Gruppe II wird neu definiert [4]

Die in der neuen Münchner Nomenklatur III beschlossenen Neuerungen stoßen z. T. auf heftigen Widerstand und führten bereits in der Vergangenheit zu kontroversen Auseinandersetzungen [6–9]. Vor dem Hintergrund möglicher tiefgreifender Veränderungen der Krebsvorsorge der Cervix uteri im Rahmen des Nationalen Krebsplans [10] sollte eine kritische Auseinandersetzung mit der neuen Münchner Nomenklatur III erfolgen.

Zielsetzung

Bisher liegen noch keine umfangreichen Auswertungen zur neuen Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Cervix uteri vor. Eine Gegenüberstellung der alten und neuen Nomenklatur mit Vergleich der statistischen Verteilung wurde bisher noch nicht vorgenommen. Insbesondere Daten zur Korrelation der zytologischen Befunde mit den histologischen Ergebnissen wurden noch nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, eine Analyse der Befundstatistik nach neuer Nomenklatur zu erstellen und die Auswirkungen im Vergleich zur alten Nomenklatur darzustellen. Im Weiteren erfolgte eine detaillierte Betrachtung der einzelnen Befundkategorien sowie der Korrelation abklärungsbedürftiger zytologischer Abstriche mit den Ergebnissen der histologischen Proben. Zuletzt sollten die von der KoKoZyt postulierten Aussagen zu der statistischen Häufigkeit einzelner Befundgruppen überprüft werden.

Material und Methoden



Datenerhebung

Das zytologische Institut ZYDOLAB in Dortmund ist ein Einsenderlabor mit überregionalem Patientengut. Es repräsentiert einen Querschnitt der in Deutschland am Zervixscreening teilnehmenden Frauen. Die Früherkennungsdiagnostik des Zervixkarzinoms in Deutschland sieht eine ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich durchgeführte gynäkologische Untersuchung am weiblichen Genitale mit Abstrichentnahme und anschließender zytologischer Begutachtung vor. Die Daten der vorliegenden Studie beziehen sich im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung im Jahr 2014 entnommenen Abstriche mit ein. Dabei wurden alle Einsendungen in das zytologische Institut ZYDOLAB in Dortmund berücksichtigt, die im Rahmen der Krebsvorsorge im Zeitraum zwischen Januar und Dezember 2014 durchgeführt wurden. Sogenannte „kurative“ Abstriche, also Kontrollabstriche im selben Jahr, zählen im Sinne des Benchmarkings der KVen nach den Richtlinien der Qualitätssicherungsmaßnahmen der Bundesärztekammer [11] nicht hierzu. Weiterhin wurden alle bis zum Februar 2015 an das Institut übermittelten histologischen Befunde bei abklärungsbedürftiger Zytologie mitberücksichtigt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum begutachtet (Registrier-Nr. 5189–14).

Zytologische Diagnostik und statistische Analyse

Die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung am Gebärmutterhals entnommenen Abstriche wurden nach der Methode von Papanicolaou [1] gefärbt und anschließend durch erfahrene Untersucher nach den Vorgaben der Qualitätssicherungsmaßnahmen der Bundesärztekammer beurteilt [6]. Seit Veröffentlichung der neuen Münchner Nomenklatur III im Januar 2014 erfolgte im Labor eine Beurteilung der Präparate nach neuer und alter Nomenklatur. Die Erfassung der Daten erfolgte über das Softwareprogramm (Fa. Pegasus Datensysteme, München). Auffällige Präparate wurden zunächst von mindestens 2 weiteren Assistenten gescreent und anschließend von 2 weiteren ärztlichen Gutachtern evaluiert und abschließend beurteilt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zusätzlich die Befundergebnisse inklusive Alter der Patientin, auffällige Vorbefunde, zusätzliche klinische Angaben, relevante Vorerkrankungen und histologischem Ergebnis bei abklärungsbedürftigen Befunden anonymisiert in eine Microsoft Excel Datenbank (Fa. Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen und mithilfe der Funktionen von Microsoft Excel und SPSS (Fa. International Business Machines Corporation [IBM], Armonk, USA) statistisch ausgewertet.

Ergebnisse



Insgesamt konnten die Daten von 63 134 Patientinnen erfasst werden. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 42,9 Jahre (Median 42 Jahre, Range 20–99 Jahre). Die Anzahl hysterektomierter Patientinnen (totale Hysterektomie) belief sich auf 7835 (11,7%).

☉ **Tab. 1** veranschaulicht die statistische Auswertung der Abstrichbefunde nach Alter und korrespondierend hierzu nach neuer Nomenklatur. Insgesamt wurden 67 Präparate (0,11% aller Präparate) als nicht oder eingeschränkt beurteilbar klassifiziert. Gründe hierfür waren eine nicht ausreichende Fixierung, zu wenig oder gar kein Zellmaterial, ausgedehnte artifizielle oder

Tab. 1 Verteilung der Abstrichbefunde nach PAP-Gruppen im Rahmen der Krebsvorsorge der Cervix uteri nach alter (München II) und korrespondierend hierzu nach neuer Nomenklatur (München III) in einem Screeningkollektiv aus dem Jahr 2014 (n = 63 134).

München II	n	%	München III	n	%
technisch unbrauchbar	67	0,11	0	67	0,11
I	618	0,98	I	61 122	96,81
			IIa	576	0,91
II	61 604	97,58	II	524	0,83
			-p	370	0,59
			-g	132	0,21
			-e	22	0,03
III	88	0,14	III	88	0,14
			-p	22	0,03
			-g	60	0,10
			-e	2	<0,01
			-x	4	0,01
IIID	720	1,14	IIID1	335	0,53
			IIID2	385	0,61
IVa	28	0,04	IVa	28	0,04
			-p	26	
			-g	2	
IVb	2	<0,01	IVb	2	<0,01
			-p	2	
			-g	0	
V	7	0,01	V	7	0,01
			-p	5	
			-g	2	
			-e	0	
			-x	0	

schwere degenerative Zellveränderungen und massive Zellüberlagerungen.

PAP I/II

Die Gruppe I nach alter Nomenklatur wurde in 618 Fällen (0,98%) vergeben. Nach neuer Nomenklatur machte diese Gruppe I mit 61 122 Fällen (96,81%) die weitaus häufigste Gruppe aus. Im Vergleich hierzu wurde die Gruppe II nach alter Nomenklatur 61 604-mal vergeben (97,58%) und stellt damit die häufigste Gruppe dar. Nach neuer Nomenklatur wurde die Gruppe II mit insges. 524 Fällen (0,83%) vergleichsweise deutlich seltener vergeben.

PAP IIa

Die neu formierte Gruppe IIa in der Münchner Nomenklatur III wurde in 576 Fällen (0,91%) vergeben (● Tab. 2). Häufigster Grund für die Einordnung eines Abstrichpräparats in diese Gruppe war in 484 Fällen (84,17%) der zytologische und/oder histologische Nachweis einer leichten bzw. mäßigen Dysplasie am Plat-

Tab. 2 Die Gruppe IIa nach Münchner Nomenklatur III (n = 576). Anamnestiche und klinische Angaben zu den Abstrichpräparaten in absoluten und relativen Häufigkeiten.

auffällige Anamnese	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit (%)
Z. n. PAP IIID1/2 oder histologischer Nachweis eines CIN I/II	484	84,03
Z. n. PAP III	57	9,89
Z. n. PAP IV oder Nachweis eines CIN III durch PE oder Konisation	27	4,69
klinische/kolposkopische Auffälligkeiten	5	0,87
Z. n. PAP V bzw. Nachweis eines invasiven Karzinoms	3	0,52

tenepithel der Zervix (Gruppe IIID1/2 bzw. CIN I/II) bei der vorangegangenen gynäkologischen Untersuchung.

PAP II

Die Gruppe II nach neuer Nomenklatur beschreibt Befunde, deren „protektiver Wert eingeschränkt ist“. Das Kollektiv der Gruppe II-p war mit durchschnittlich 34,8 Jahren deutlich jünger als das Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$). Die Einstufung eines Präparats in die Gruppe II-p erfolgte aus morphologischer Sicht in 305 Fällen (82,4%) aufgrund von koilozytären oder verhornenden Zytoplasmaveränderungen mit nur geringfügigen Kernveränderungen, die als Zeichen einer HPV-Infektion gedeutet wurden (● Tab. 3). Im Vergleich hierzu wurden 65 Präparate (17,6%) aufgrund von Kernvergrößerungen am Plattenepithel mit leichter Hyperchromasie und Veränderung der Kernform bei entzündlichen Zellbildern als „II-p“ eingestuft.

Die Gruppe II-g nach neuer Nomenklatur beschreibt „zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen“. Im vorliegenden Kollektiv war dies bei 132 Patientinnen (0,21%) der Fall. Bei insgesamt 29 Patientinnen (21,96%) erfolgte eine Abstrichkontrolle im Datenerfassungszeitraum. 28 (96,55%) dieser Abstrichkontrollen waren unauffällig und in einem Fall (3,45%) wurden in der Abstrichkontrolle ausgeprägte Atypien des zervikalen Drüsenepithels festgestellt (III-g). Histologisch wurde ein Polyp der Cervix uteri nachgewiesen.

In der Gruppe II-e nach neuer Nomenklatur werden unauffällige Endometriumzellen zusammengefasst, die bei Frauen über 40 Lebensjahren in der 2. Zyklushälfte im Zervikalabstrich gefunden werden. In dem vorliegenden Kollektiv wurden die Abstriche von 22 Patientin (0,03%) dieser Gruppe zugeordnet. Von diesen Patientinnen hatten 16 einen perimenopausalen und 2 einen postmenopausalen Status. Bei Letzteren wurde eine histologische Untersuchung durch fraktionierte Abrasio durchgeführt, die in beiden Fällen unauffällig war. Bei 4 weiteren Patientinnen wurden unauffällige Endometriumzellen bei prämenopausalen Frauen in der 2. Zyklushälfte festgestellt.

Tab. 3 Die Gruppe II-p nach Münchner Nomenklatur III. Altersverteilung, HPV-Zeichen und Veränderungen bei Entzündung (n = 370).

Altersgruppe in Jahren	n	%	HPV-Zeichen (n = 305)	%	Veränderung bei Entzündung (n = 65)	%
< 36	221	59,73	210	68,85	11	16,92
36–50	119	32,16	93	30,49	26	40,00
> 50	30	8,11	2	0,66	28	43,07

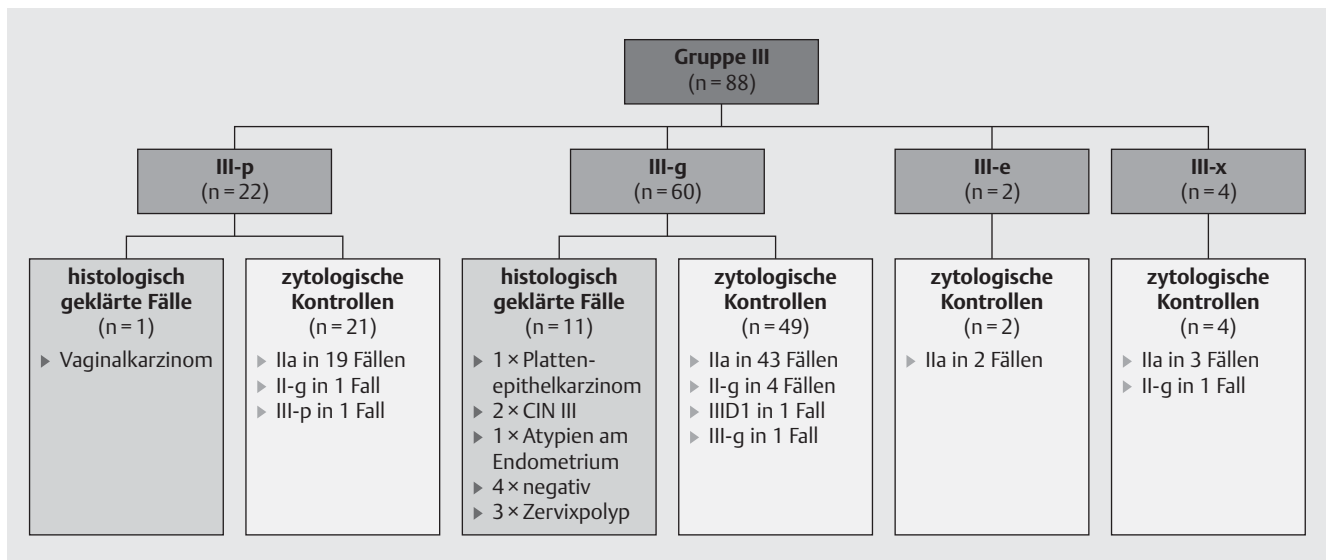


Abb. 1 Abklärung von 88 Fällen unklarer bzw. zweifelhafter Befunde nach Münchener Nomenklatur III (Gruppe III) aufgeteilt nach histologisch geklärten Fällen (n = 12) und zytologischer Verlaufskontrolle (n = 76).

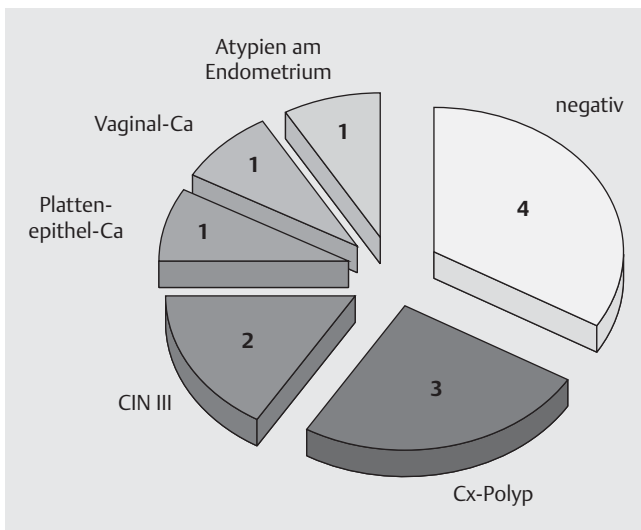


Abb. 2 Histologische Abklärung von 12 Fällen unklarer bzw. zweifelhafter Befunde nach Münchener Nomenklatur III (Gruppe III-g [n = 11] und III-p [n = 1]). Der zytologische Befund III-p korrelierte mit der histologischen Diagnose eines invasiven Vaginalkarzinoms.

PAP III

• **Abb. 1** veranschaulicht die 88 Fälle (0,14% aller Präparate) unklarer bzw. zweifelhafter Befunde (Gruppe III) und deren weiteren Abklärungsergebnisse. Eine histologische Abklärung erfolgte in 12 Fällen (13,6%) (• **Abb. 2**). Dabei wurden bei 11 Fällen eines zytologisch III-g eingestuftes Präparats folgende histologische Diagnosen ermittelt: entzündliche Veränderungen (n = 4), Cervix-uteri-Polyp (n = 3), schwere Dysplasie am Plattenepithel (n = 2), Plattenepithelkarzinom (n = 1) und atypische Veränderungen an Zellen des Endometriums (n = 1). Bei einem als III-p eingestuftes Präparat wurde die Diagnose eines Vaginalkarzinoms gesichert.

Tab. 4 Leichte und mäßige Dysplasien (Gruppe IIID1 und 2 nach Münchener Nomenklatur III) und Korrelation zur Histologie in absoluten und relativen Häufigkeiten (n = 66).

	IIID1 (n = 19)	%	IIID2 (n = 47)	%
negativ	6	31,58	2	4,26
CIN I	7	36,84	9	19,14
CIN II	4	21,05	21	44,68
CIN III	2	10,52	15	31,91
invasives Ca	0	0	0	0

Tab. 5 Schwere Dysplasien (Gruppe IV nach Münchener Nomenklatur III) und Korrelation zur Histologie in absoluten und relativen Häufigkeiten (n = 30).

	IVa-p (n = 26)	IVa-g (n = 2)	IVb-p (n = 2)	IVb-g (n = 0)
negativ	1	0	0	-
CIN I	0	0	0	-
CIN II	3	0	0	-
CIN III	22	1	2	-
invasives Ca des Plattenepithels	0	1	0	-

PAP IIID

Von den insges. 720 Präparaten, die nach alter Nomenklatur als IIID eingestuft wurden, wurden 335 (46,53%) nach neuer Nomenklatur der Gruppe IIID1 und 385 (53,47%) der Gruppe IIID2 zugeordnet. Eine histologische Abklärung erfolgte in 66 Fällen (9,17%). • **Tab. 4** gibt einen Überblick über die histologischen Ergebnisse. Demnach erfolgte eine feingewebliche Untersuchung in 19 Fällen (5,67%) eines IIID1 und in 47 Fällen (12,21%) eines IIID2.

PAP IV/V

30 Präparate (0,05%) wurden als zytologisch PAP IV eingestuft (• **Tab. 5**). Hiervon wurden 26 Präparate der Gruppe IVa-p nach

neuer Nomenklatur zugeordnet. Histologisch korrelierte dieser Befund mit einer CIN III in 22 Fällen. Der zytologische Befund „V“ wurde in 7 Fällen (0,01%) vergeben. Histologisch wurde hierbei in 5 Fällen eines V-p nach neuer Nomenklatur 4-mal die Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms und einmal die Diagnose einer schweren Dysplasie (CIN III) gestellt. In 2 Fällen eines V-g wurde jeweils einmal die Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms bzw. eines invasiven Adenokarzinoms gestellt.

Diskussion

Seit dem 01.01.2015 hat die Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Krebsvorsorge an der Cervix uteri [5] das bis dato gebräuchliche Befundschemata nach München II [3] ersetzt. Die Angabe des Abstrichbefunds nach München III ist nach den Vereinbarungen zur Qualitätssicherungsmaßnahmen der Bundesärztekammer [5] nun Pflicht. Das Grundgerüst der Befundeinteilung nach München II mit den Gruppen I–V bleibt bestehen. Eine erste entscheidende Veränderung ist die Neudefinition der Gruppe II: Diese fasst nun ausschließlich Zellbilder zusammen, die ein potenzielles Risiko für die Entwicklung von Dysplasien darstellen und deren „protektiver Wert eingeschränkt ist“. Diese wesentliche Änderung spiegelt sich auch deutlich in der Statistik des vorliegenden Kollektivs wider: Wurde nach alter Nomenklatur die Gruppe I lediglich in 0,98% aller Screeninguntersuchungen vergeben, war dies nach neuer Nomenklatur in 96,81% der Fälle. Zählt man die neu formierte Gruppe IIa noch hinzu, waren insgesamt 97,73% aller Zellbilder als unverdächtig einzustufen. Demgegenüber präsentierte die heterogene Gruppe II nach alter Nomenklatur 97,58% aller Abstrichuntersuchungen, ohne dabei zwischen Veränderungen, die eine potenzielle Gefahr für dysplastische Entwicklungen, und solchen, die keine Gefahr darstellen, zu unterscheiden. Nach neuer Nomenklatur führte die differenzierte Betrachtung dazu, dass die Gruppe II im Screening in 0,83% der Fälle auftritt.

Die Münchner Nomenklatur III schafft die neue Gruppe IIa. Diese Gruppe beschreibt „unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese“. Auffällige Anamnese bedeutet ein auffälliger zytologischer oder histologischer Befund in der vorangegangenen Untersuchung. Ebenso werden Konisationen mit Nachweis von Dysplasien im Resektionsrand und kolposkopische Besonderheiten („major changes“) als Auffälligkeiten bewertet. Erst wenn zweimal in Folge die Gruppe II-a vergeben wurde, ist die anschließende Einordnung in die Gruppe I wieder möglich. Demgegenüber begründen die folgenden Konstellationen keine Einordnung in die Gruppe IIa: eine Konisation mit dysplasiefreiem Resektionsrand, eine Nachsorge wegen Zervix- oder Vaginalkarzinom oder VAIN, der alleinige Nachweis eines positiven High-Risk-HPV-Test oder ein Malignom in benachbarter Lokalisation (z. B. Endometriumkarzinom) [12]. 0,91% aller Screeninguntersuchungen wurden in unserem Kollektiv der Gruppe IIa zugeordnet. Der weitaus häufigste Grund für die Befundvergabe IIa war der zytologische und/oder histologische Nachweis einer leichten bzw. mäßigen Dysplasie am Plattenepithel der Zervix (Gruppe IIID1/2 bzw. CIN I/II) bei der vorangegangenen gynäkologischen Untersuchung, in diesem Patientengut bei 84,17%. In weniger als 1% führten aktuelle klinische Angaben wie z. B. kolposkopische Auffälligkeiten dazu, einen unauffälligen Befund der Gruppe IIa zuzuordnen. Da der beurteilende Zytologe bei der Befundvergabe der Gruppe IIa sehr stark von den exakten Angaben des Klinikers

abhängig ist, sehen die Autoren diese neu erschaffene Gruppe als problematisch an. Darüber hinaus stellt diese Befundkategorie eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem onkogenem Potenzial dar, welches nicht genau zu definieren und auch in der international gebräuchlichen Bethesda-Nomenklatur [13] nicht vorgesehen und daher auch nicht vergleichbar ist.

Eine weitere Erneuerung ist die Einführung von Suffixen, die den verdächtigen Zelltyp im Abstrich erkennbar machen. Die neu definierte Gruppe II wird hierdurch in Subgruppen aufgeteilt. Häufigste Subgruppe war die Gruppe II-p, die in 0,59% aller Screeninguntersuchungen auftritt. Diese Gruppe beschreibt insbesondere reife Plattenepithelzellen, die unter dem Einfluss der HPV-bedingten Infektion des Epithels koilozytäre Zytoplasmaveränderungen oder Dyskeratozyten präsentiert, ohne jedoch Kernveränderungen – wie bei einer leichten Dysplasie – zu zeigen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle betrifft dies junge Patientinnen zwischen 20 und 35 Jahren, was sich durch die hohe Prävalenz der HPV-Infektion von bis zu 50% in dieser Altersgruppe erklären lässt [14, 15]. Allerdings sehen die Autoren auch Kernveränderungen am Plattenepithel bei entzündlichen Zellbildern, die nicht allein aufgrund einer reaktiven Veränderung erklärt werden und hinter denen sich auch dysplastische Veränderungen kaschieren können, in der Gruppe II-p.

Die Gruppe II-g nach neuer Nomenklatur beschreibt zervikale Drüsenzellen mit „Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen“. Im vorliegenden Kollektiv war dies in 0,21% aller Screeninguntersuchungen der Fall. Häufige Veränderungen, welche die Einordnung in die Gruppe II-g begründen, sind Polypen an der Cervix uteri, abstrichbedingte Veränderungen (Bürstenabstrich) oder eine in utero liegende Spirale. Dysplastische Veränderungen wurden in unserem Kollektiv im Zusammenhang mit der Vergabe der Gruppe II-g nicht entdeckt.

In der Gruppe II-e nach neuer Nomenklatur werden unauffällige Endometriumzellen zusammengefasst, die bei Frauen über 40 Lebensjahren in der 2. Zyklushälfte im Zervikalabstrich gefunden werden. Im vorliegenden Kollektiv wurde diese Gruppe in 0,03% aller untersuchten Präparate vergeben. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelte es sich hier um Patientinnen in der perimenopausalen Lebensphase. Moroney et al. beschreiben in diesem Zusammenhang ein erhöhtes Risiko für uterine Pathologien [16]. Sind die Patientinnen postmenopausal, steigt das Risiko für uterine Neoplasien auf 10% deutlich an [17]. Wie auch in unserem Kollektiv, fehlten aber erfahrungsgemäß exakte Angaben über die letzte Menstruation, sodass eine genaue Einordnung in diese Befundgruppe sehr häufig nicht möglich ist. Die Gruppe III beurteilt „unklare und zweifelhaft“ Veränderungen, bei denen hochgradige Dysplasien (> CIN 2) oder invasive Karzinome nicht ausgeschlossen werden können. Insgesamt war diese Gruppe mit einer Häufigkeit von 0,14% im Screening vertreten. Bisher war eine genaue statistische Erfassung der exakten Läsionen in der Gruppe III nicht möglich. Mithilfe der Suffixe kann nun eine genaue Zuordnung erfolgen. Hierbei scheinen die glandulären Läsionen die häufigsten Veränderungen in der Gruppe III darzustellen (0,1% im Screening). Demnach wurden abnorme drüsenepitheliale Veränderungen (II-g und III-g) in insgesamt 0,30% aller Screeningabstriche festgestellt. Unklare Veränderungen am unreifen Plattenepithel traten in unserem Kollektiv in 0,03% der Fälle auf und bestätigten die Aussagen der KoKoZyt und anderer Autoren zur statistischen Häufigkeit dieser Gruppe [18, 19]. Histologische Klärung erfolgte in insgesamt 13,6% der Fälle, wobei in der überwiegenden Mehrheit unklare Veränderungen am Drü-

senepithel (III-g) abgeklärt wurden. Hochgradige Dysplasien (> CIN 2) und invasive Karzinome wurden insges. in 5,6% aller untersuchten Präparate diagnostiziert. Dabei bestätigen sich in unserem Kollektiv häufiger hochgradige Dysplasien (> CIN 2) und invasive Karzinome bei glandulären Veränderungen als bei plattenepithelialen Läsionen (6,67 vs. 4,54%). Diese Zahlen unterscheiden sich jedoch deutlich von den Angaben der KokoZyt, nach denen in etwa 75% der III-g beurteilten Präparate und etwa 35% der III-p beurteilten Präparate hochgradige Läsionen und invasive Karzinome zu erwarten sind [18]. Diese Diskrepanz ist zum einen durch die Tatsache zu erklären, dass im Rahmen der erhobenen Jahresstatistik nicht alle histologisch geklärten Fällen an das zytologische Labor übermittelt wurden. Andererseits wurden nur die Daten aus 2014 analysiert. Es ist aber anzunehmen, dass die tatsächlichen Zahlen höher liegen. Diesbezüglich werden die zukünftigen Jahresstatistiken der KVen Klarheit schaffen und das Risiko der jeweiligen Subgruppe wird genau zu beziffern sein.

Entsprechend der unterschiedlichen Remissionsraten [20–23] wird die Gruppe IIID in München III aufgeteilt.

Demnach kamen die Gruppe IIID1 und die Gruppe IIID2 im Screening in 0,53% bzw. 0,61% der Fälle vor. Folglich wurde die Gruppe II-p im Screening etwas häufiger als die Gruppe IIID1 vergeben (0,59 vs. 0,53%). Diese Daten stimmen somit nicht mit der Aussage überein, wonach „die Fallzahlen in der Gruppe II-p im Screening deutlich niedriger sein sollten als in der Gruppe IIID1“ [18]. Dies ist auch insofern nicht zu erwarten, da die HPV-Prävalenz insges. sehr hoch ist [24, 25], gleichzeitig aber ein hohes Regressionspotenzial vorliegt [26]. Die Gruppe II-p unterstreicht somit die biologische Bedeutung der HPV-Infektion als rückbildungsfähig. In der alten Nomenklatur wurde hierfür häufig die inoffizielle Gruppe „IIw“/„IIk“ angewandt, die allerdings in keiner Statistik auftrat und deren Definition unklar war.

Eine histologische Abklärung dysplastischer Befunde erfolgte bei leichten Dysplasien erwartungsgemäß seltener als bei mäßigen Dysplasien (5,67 vs. 12,21%). Eine korrekte Übereinstimmung der Zytologie mit der Histologie fand sich lediglich in 36,84% (CIN I) bzw. 44,68% (CIN II) aller Befunde. In 32% aller Fälle wurden höhergradige Dysplasien festgestellt. Das klinische Management sollte sich demnach nicht allein auf das zytologische Zellbild stützen. Die vorliegenden Daten stellen somit das empfohlene klinische Management, wonach eine differenzialkolposkopische Untersuchung bei einem Befund IIID1 bzw. IIID2 nach 12 bzw. 6 Monaten indiziert ist [18], infrage. Für diese Vorgehensweise fehlen evidenzbasierte Daten an prospektiv untersuchten Kollektiven. Ferner definiert und benennt eine Nomenklatur bestimmte Befundkategorien. Ohne die Einbeziehung weiterer wichtiger Faktoren wie z.B. das Alter oder der HPV-Status kann sich das klinische Management nicht allein auf das zytologische Zellbild stützen. Die Erstellung von klinischen Algorithmen stellt vielmehr die Aufgabe einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie dar.

In unserem Kollektiv wurde die Gruppe IV in 0,05% der Fälle vergeben. Überwiegend plattenepitheliale Dysplasien (28 von 30) wurden beschrieben. Die Zytologie korrelierte mit Ausnahme eines Falles mit der histologischen Diagnose einer schweren Dysplasie bzw. eines invasiven Karzinoms. Eine Abgrenzung mäßiger zu schwerer Dysplasien am Plattenepithel ist daher sinnvoll. Entsprechend sollte das weitere Management ein unterschiedliches sein. Im Vergleich zu der Bethesda-Nomenklatur [13] bietet die neue Münchner Nomenklatur hier den Vorteil, dass mäßige (IIID2) und schwere Veränderungen (IV) nicht zusammengefasst

werden. So kann eine Übertherapie in Form einer Konisation vermieden werden.

Weiterhin werden nun auch glanduläre Läsionen in der Gruppe IV erfasst. Nur so ist es zukünftig möglich, der steigenden Zahl der Adeno-Ca-in-situ-Fälle [27–29] entgegenzuwirken.

Schließlich beschreibt die Gruppe V invasive Karzinome. Der Ursprung der Zellveränderung wird auch hier in der neuen Nomenklatur durch die Suffixe genauer beschrieben, sodass auch hier eine exakte statistische Erfassbarkeit zukünftig möglich ist.

Insgesamt ist zu sagen, dass nach neuer Nomenklatur 2,17% aller Screeninguntersuchungen Auffälligkeiten im Sinne der Krebsvorsorge präsentierten, wohingegen die exakte Zahl nach alter Nomenklatur aufgrund der heterogenen Gruppe II nicht zu bestimmen war. Die histologische Klärungsrate auffälliger Befunde lag bei 0,18% (n = 117). Die relative Häufigkeit schwerer Präkanzerosen (CIN III) und invasiver Tumore betrug 0,1% (n = 60). Der Pap-Test bei Frauen ohne Cervix uteri hat keinen evidenzbasierten Nutzen [30]. Mit mehr als jeder 10. Patientin ist die Rate an Screeningteilnehmerinnen mit Zustand nach totaler Hysterektomie erstaunlich hoch. In Deutschland werden demnach die Empfehlungen, ebenso wie in anderen Industriestaaten [31], nicht beachtet.

Schlussfolgerung

▼ Eine enge Kommunikation zwischen Frauenarzt und Zytologe ist für die korrekte Anwendung der neuen Nomenklatur unverzichtbar. Zukünftige Jahresstatistiken der KVen können nun detaillierter ausgewertet werden. Die heterogene Gruppe IIa stellt eine unnötige Verunsicherung für Patientinnen und Ärzte dar. Erstmals ist auch eine statistische Einordnung drüsenepithelialer Veränderungen möglich. Die Aufteilung der Gruppe IIID scheint keinen Vorteil für das weitere klinische Management zu bringen. Ob eine internationale Vergleichbarkeit der Klassifikation gewährleistet ist, müssen weitere Studien zeigen.

Danksagung

▼ Dr. Ziad Hilal bedankt sich bei den Zytologieassistentinnen für die stets hochmotivierte und akribische Bearbeitung der zytologischen Abstriche.

Interessenkonflikt

▼ Nein.

Literatur

- 1 Papanicolaou GN. Diagnosis of uterine Cancer by the vaginal Smear. New York: The Commonwealth Fund; 1943
- 2 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausgabe. Berlin: 2012
- 3 Wagner D. Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. Acta Cytol 1990; 34: 900–901
- 4 Griesser H, Breinl H, Jordan B. Münchner Nomenklatur III: Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet. Dtsch Ärztebl 2014; 111: 15, A-640/B-550/C-530
- 5 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie: Aktualisierte Fassung tritt zum 1. Januar 2015 in Kraft. Dtsch Ärztebl 2014; 111: 33–34, A-1434/B-1238/C-1178

- 6 *Schneider A, Hillemanns P.* Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference. *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 242–243
- 7 *Kühn W, Gieseck F, Menton M et al.* Remarks by the Board of the Study Group for Cervical Pathology and Colposcopy on the “Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” by A. Schneider and P. Hillemanns (*Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 242–243). *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 634–635
- 8 *Griesser H, Marquardt K, Jordan B.* Remarks on the “Comments on the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” by A. Schneider and P. Hillemanns (*Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 242–243). *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 637–638
- 9 *Schneider A, Hillemanns P.* Response to the letters from W. Kühn et al. and H. Griesser, K. Marquardt and B. Jordan on “Comments to the publication of Munich nomenclature III by the Cytology Coordination Conference” (*Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 242–243). *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 637–638
- 10 *Bundesgesundheitsministerium.* Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. 2012. Online: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschuere/Broschuere_Nationaler_Krebsplan_-_Handlungsfelder_Ziele_und_Umsetzungsempfehlungen.pdf; Stand: 10.03.2015
- 11 *Kassenärztliche Bundesvereinigung.* Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). *Dtsch Ärztebl* 2007; 104: 36, A-2446/B-2162/C-2094
- 12 *Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al.* Zervix-Zytologie. Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 2015; 56: 10–13
- 13 *Solomon D, Davey D, Kurman R et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114–2119
- 14 *Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al.* Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123: 1864–1870
- 15 *Deleré Y, Schuster M, Vartazarowa E et al.* Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3519–3522
- 16 *Moroney JW, Zahn CM, Heaton RB et al.* Normal endometrial cells in liquid-based cervical cytology specimens in women aged 40 or older. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 672–676
- 17 *Simsir A, Carter W, Elgert P et al.* Reporting endometrial cells in women 40 years and older. Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 571–575
- 18 *Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al.* Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. *Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt* 2013; 11: 1042–1048
- 19 *Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR et al.* Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 331–335
- 20 *Östor AG.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186–192
- 21 *Kiviat N.* Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1099–1104
- 22 *Duggan MA, McGregor SE, Stuart GC et al.* The natural history of CIN I lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 338–344
- 23 *Moscicki AB, Cox JT.* Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 73–80
- 24 *De Jonge M, Busecke G, Heinecke A et al.* Human papillomavirus genotype distribution in cytologically screened women from northwest Germany. *Acta Cytol* 2013; 57: 591–598
- 25 *Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J et al.* Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res* 1990; 28: 507–513
- 26 *Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A et al.* Updating the natural history of human papilloma virus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30: F24–F33
- 27 *Bray F, Carstensen B, Møller H et al.* Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191–2199
- 28 *Löning T, Riethdorf L, Köbel M.* Diagnose und Differenzialdiagnose des zervikalen Adenokarzinoms. *Pathologe* 2011; 32: 505–513
- 29 *McCluggage WG.* New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013; 62: 138–160
- 30 *Fetters MD, Fischer G, Reed BD.* Effectiveness of vaginal Papanicolaou smear screening after total hysterectomy for benign disease. *JAMA* 1996; 275: 940–947
- 31 *Sirovich BE, Welch HG.* Cervical cancer screening among women without a cervix. *JAMA* 2004; 291: 2990–2993