

Deutscher STD – Kongreß
Bochum 19. September 2009



Erste Ergebnisse der Rhein – Saar – Studie

zum Vergleich konventioneller Zytologie
mit computerassistierter Dünnschichtzytologie

Hans Ikenberg

MVZ Zytologie und Molekularbiologie - CYTOMOL

D-60437 FRANKFURT

Berner Str. 76

Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung von Vorstufen des Zervixkarzinoms in Deutschland

- Gesetzlicher Anspruch auf einen konventionellen Abstrich pro Jahr für alle Frauen ab dem 20. Geburtstag (keine obere Altersgrenze)
- Weltweit meist alle 3-5 Jahre
- Opportunistisches Screening (keine Einladung)

Prävention des Zervixkarzinoms

Teilnahmerate an der Vorsorgeuntersuchung zur Prävention des Zervixkarzinoms in Deutschland

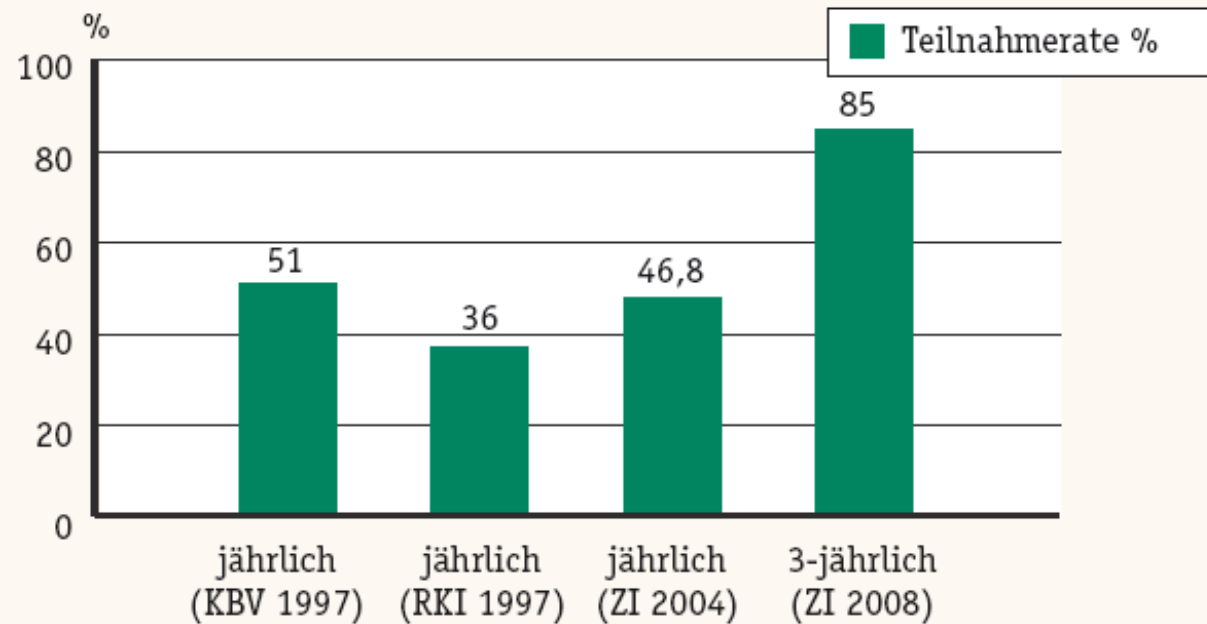
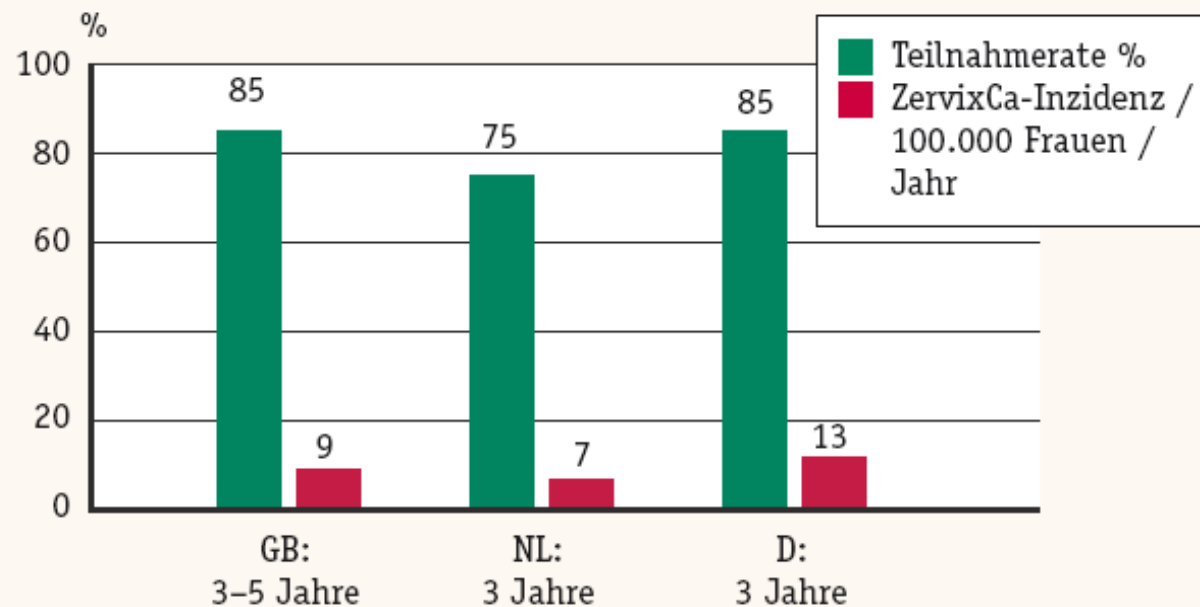


Abb. 2: 85% aller Frauen nehmen mindestens alle 3 Jahre eine Vorsorgeuntersuchung in Anspruch.

Prävention des Zervixkarzinoms

Teilnahmeraten und Zervixkarzinom-Inzidenz im internationalen Vergleich



EUCAN 1998; RKI 1998; EKR SL 2000; GKR 2001

Abb. 3: Deutschland hat im Vergleich zu Großbritannien und den Niederlanden trotz ähnlicher Teilnahmeraten eine deutlich höhere Inzidenz des Zervixkarzinoms.

Harlfinger, Frauenarzt 49, 772-778, 2008

Weder eine Steigerung der Teilnahmerate **noch** Verbesserungen der konventionellen Zytologie **sondern** die Einführung validierter neuer Verfahren mit höherer Sensitivität und mindestens gleicher Spezifität werden einen entscheidenden Fortschritt herbeiführen

Bis jetzt gab es **keine Studiendaten aus Deutschland** zu Dünnschichtzytologie und Computerassistenz

Ein Projekt der Landesverbände Rheinland-Pfalz und Saar
des Berufsverbandes der Frauenärzte
**Im Einvernehmen mit dem Bundesvorstand und der Zytologie-AG
des BVF (Vors. A. Malter)**

W. Harlfinger	Mainz	Studienleitung
A. Malter	Merzig	
K. Neis	Saarbrücken	
H. Ikenberg	Frankfurt	Wissenschaftliche Studienleitung
S. Klug	Mainz	Statistische Planung und Auswertung
B. Jordan	Köln	Leitung der TP-Imager-Auswertung

Verbesserung des zytologischen Screenings auf Vorstufen des Zervixkarzinoms gegenüber dem konventionellen Pap-Test durch eine Kombination des ThinPrep PapTests und des ThinPrep Imaging Systems (computerassistiertes Screening)

Erhaltung der zytologischen Vorsorgeuntersuchung in der gynäkologischen Praxis

Eine Kosten-Nutzen-Analyse ist vorgesehen

- **Blockrandomisierte Studie mit zwei unabhängigen Armen**
= 1 Woche konventionelle Zytologie oder ThinPrep + IMAGER
- **10.000 Patientinnen / Arm in 8-12 Monaten**
- Nur **Kassenpatientinnen** im Rahmen der gesetzlichen Vorsorge
- Mindestens 20-25 **Gynäkologen/innen** mit je mindestens 1000 Vorsorgescheinen
- Aufklärungsblatt für Patientinnen – optimierte Krebsvorsorge
- Ethikkommission

- Dünnschichtzytologie hat sich in vielen Ländern (USA, Kanada, Großbritannien, Irland, Schweiz) als „standard of care“ etabliert
- Ganz überwiegend ThinPrep
- Hierzu breiteste Datenlage (>200 Publikationen in peer-reviewed journals) + FDA-Zulassung „besser als konv. Zyto“
- Computerassistenz (v.a. mit ThinPrep = IMAGER) ebenfalls weitverbreitet (~50% aller Zytologien in USA, 30% in Australien)
- Auch hier zunehmend breitere Datenlage

ThinPrep Imaging System

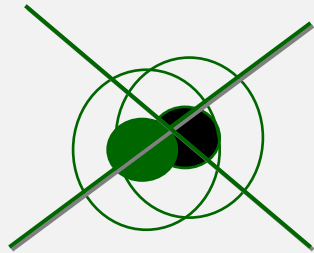
- Computerassistiertes Vor-Screening
- Nur für ThinPrep-Präparate
- **Densitometrische Kernanalyse**
- 22 auffälligste Gesichtsfelder zum Screening ausgewählt
- Bei Auffälligkeiten Analyse alle Gesichtsfelder
- FDA approval seit 2003
- In den USA bereits >650 Systeme installiert



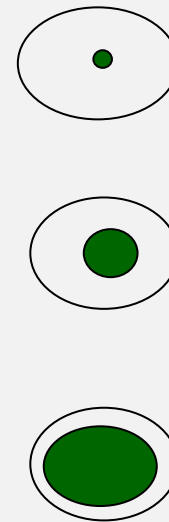
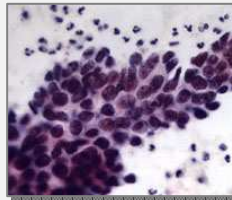
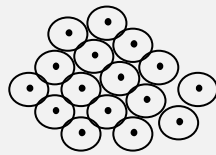
Der Imager benutzt optische Algorithmen zur Selektion von Zellen

Abnorme Zellen haben grössere dunklere Kerne. Daher suchen die Algorithmen die "grössten, dunkelsten" Objekte

Sie achten nicht auf überlappende Kerne, welche ebenfalls "groß und dunkel" erscheinen



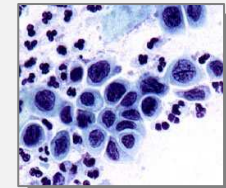
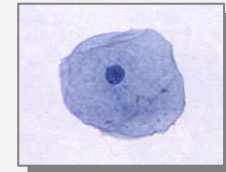
Sie achten dagegen auf Kerne in Gruppen, welche glandulären oder endozervikalen Zellen entsprechen



Normal



Abnorm



ThinPrep Imaging System

Publizierte Studien in peer reviewed journals

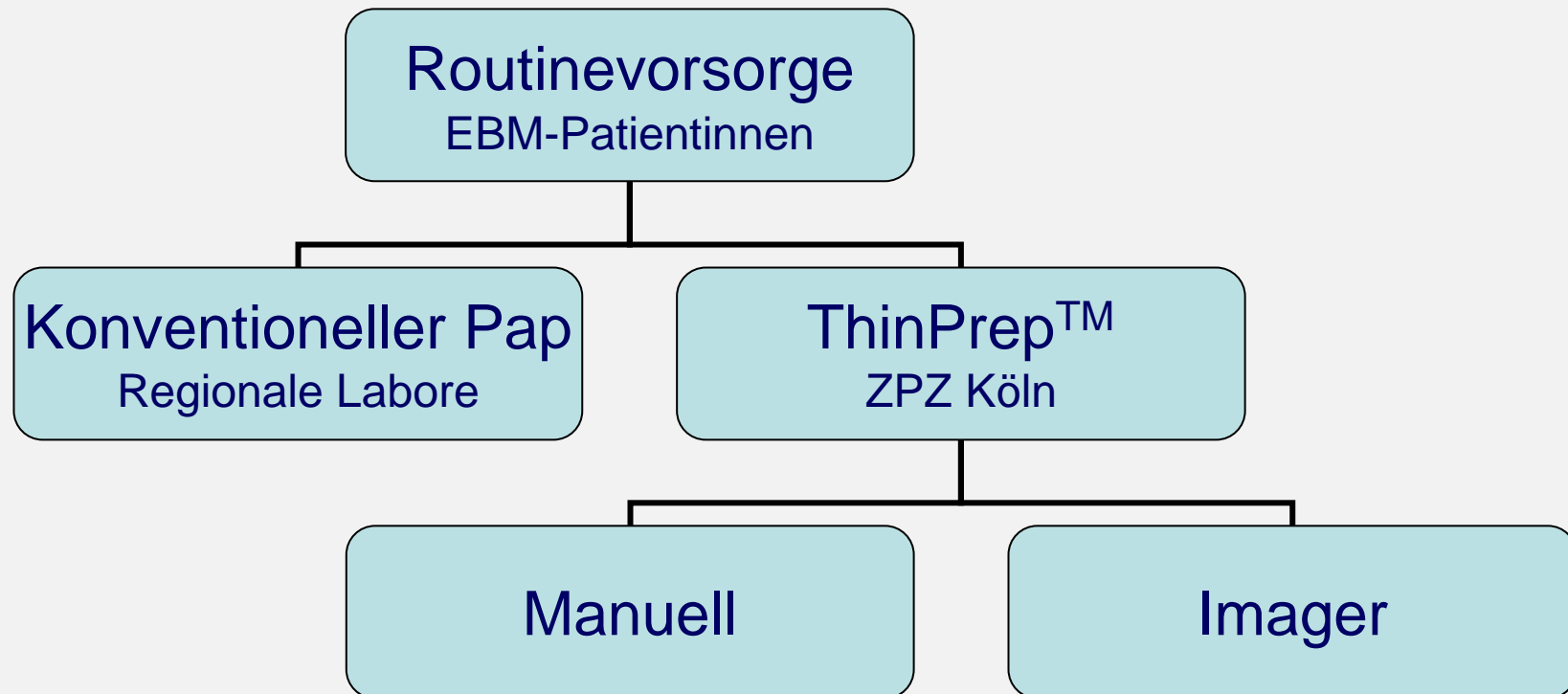
Autor	Journal	Studientyp	vs	Bx	n	Ergebnisse HSIL	Spez	Prod
Biscotti	AJCP 2005	DTV - parallel	TP	nein	10.742	HSIL 5.8%↑ (ns) FNF 40%↓	~ / ↑	x 2.1
Dziura	Acta Cytol 2006	DTV – historisch	TP	ja	27.725	HSIL ↑ 20% (s)	~ / ↑	ka
Lozano	Gyn Onc 2007	DTV – historisch	TP	ja	39.717	HSIL ↑ 38% (s)	~	~
Bolger	Gyn Cytopath 2006	DTV - parallel	TP	ja	6.000	gleich	~	x 2
Chivukula	Cytojournal 2007	DTV - historisch	TP	ja	104.457	HSIL 13.3%↑ (s)	~	ka
Miller	Diag Cytopath 2007	DTV - historisch	TP	ja	84.473	HSIL 42%↑ (s) FNF 50%↓	~ / ↑	ka
Roberts	Diag Cytopath 2007	Ss - prospektiv	TP+ CC	ja	11.519	HSIL 21.3%↑ (s) vs CC FNF64%↓	~	+ 54%
Davey	BMJ 2007	Ss - prospektiv	CC	ja	55.164	HSIL 27%↑ (s) vs CC	~	+ 118%
Papillo	Diagn Cytopath 2008	DTV – historisch	TP	ja	58.351	HSIL 24% (p 0.051)↑	~	ka
Pacheco	Acta Cyto 2008	DTV – historisch	TP	nein	156.678	HSIL 69.5%↑ (s)	~	+ 23.5%
Duby	Cancer Cytopath 2009	DTV – historisch	TP	nein	107.647	HSIL x ↑ (s)	~	+ 60%

Insgesamt ~650.000 untersuchte IMAGER Präparate

ThinPrep Imaging System



- Kombiniert den Vorteil der Maschine....
ermüdungsfreie seltene Ereignisse zu suchen
-mit dem Vorzug des Menschen
zelluläre Veränderungen zu interpretieren und definitiv zu bewerten



- Berechnung durch PD Dr. Stefanie Klug vom IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Uni Mainz)
- Unter realistischen Annahmen basiert u.a. auf Ergebnissen ähnlicher Studien >>> 10.000 Frauen in jeder der beiden Gruppen

>>>

- 20.000 Frauen sollten mindestens teilnehmen

Abstrichentnahme

- Spatel und Bürste wurden gestellt
- Konventionell auf einem Objektträger bzw. in ThinPrep-Gefäß
= direct to vial (ENTWEDER konventionell ODER ThinPrep)
- Stets Spiegeleinstellung, Abstrich unter Sicht

Bearbeitung:

Konventionelle Präparate im üblichen zytologischen Labor

ThinPrep-Abstriche wurden zentral im ZPZ in Köln präpariert und ausgewertet (nur hier ausreichende Erfahrung mit der Methode vorhanden)

Zytologische Befundung:

Münchener Nomenklatur (+ Pap II W)

Befundung von TP-Präparaten nur durch CTAs / Zytologen mit **Erfahrung** an mindestens 2000 TP-Präparaten

Procedere bei auffälligem Befund:

Pap II W: Kontrolle Zyto nach 6 Monaten (kein Studien“Fall“)

Pap III, Pap III D und höher:

Kolposkopie und Biopsie eventueller Herdbefunde in den
Dysplasiesprechstunden der UFK Mainz bzw. von Prof. K. Neis in
Saarbrücken und Mainz

Histologie der Biopsien zentral: Zentrum für Pathologie und
Zytodiagnostik Köln (Dr. Brinkmann-Smetanay, S. Spieth)

Weitere Therapie (zB Konisation): regional, Histologie zentral

- 5% der **zytologischen Abstriche** (konventionelle Zytologie / Dünnschicht / Computerassistenz) wurden **zweitbegutachtet**

- **Alle histologischen Präparate** wurden **zweitbegutachtet**
(Prof. F. Kommoss, Mannheim)
Bei Diskrepanzen Review durch dritte Pathologin
(Prof. Mitze, Birmingham)
bzw. vierten Pathologen (Prof. Griesser, Köln)

Teilnahme

- Beginn ab 15.8.2007 in 12 Praxen in Rheinland-Pfalz
- Ab 15.11.2007 in 8 Praxen im Saarland
- Zum 20.10.2008 14.958 Frauen in Rheinland-Pfalz und 6.123 Frauen im Saarland rekrutiert
- >>>> Insgesamt n = 21.081

Teilnahme

- >>>> Insgesamt n = 21.081
- 144 mit Ausschlußkriterien
56 doppelt eingeschlossen
274 Verstoß gegen Randomisierungsschema
- >>>> 20.607 eingeschlossen
= 97.75 %

Rekrutierung

- **Rheinland-Pfalz** im Mittel 1231 TN / Praxis
- Zwischen 420 und 2543 TN / Praxis. Nur eine Praxis <500 TN
- **Saarland** im Mittel 767 TN / Praxis
- Zwischen 335 und 1161 TN / Praxis. Nur eine Praxis <500 TN

Verfahren

- | | | |
|-------------------|---------|---------|
| • Rheinland-Pfalz | CC 43 % | TP 57 % |
| • Saarland | CC 52 % | TP 48 % |
| • Insgesamt | CC 45 % | TP 55 % |

- Rekrutierungsende:
Rheinland-Pfalz 16.8.2008
Saarland 17.10.2008
- Weiteres Follow-up (Kolposkopie / Histologie) bis 7 / 09
- Qualitätskontrolle Zytologie / Histologie und Datenerfassung/-korrektur bis 9 / 09
- Dann statistische Evaluierung
- Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität 10 / 09 zu erwarten

Pap-Gruppe	n	%
I-II	9023	97.04
II W	176	1.89
III	19	0.20
III D	62	0.67
IV a/b	10	0.11
V	2	0.02
Nicht beurteilbar	4	0.04

Pap-Gruppe	n	%
I-II	10240	90.55
II W	363	3.21
III	25	0.22
III D	304	2.69
IV a/b	41	0.37
V	3	0.03
Nicht beurteilbar	336	2.97

Pap-Gruppe	Histo vorhanden	CC	TP
III / III D	nein	32	172
	ja	49	157
IV a/b / V	nein	1	4
	ja	11	37
Alle		93	370

- An allen hier gezeigten Zahlen und Prozentanteile können sich nach abschließender Qualitätskontrolle und abschließender statistischer Auswertung noch Änderungen ergeben
- Detaillierte Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV sind Anfang 10 / 09 zu erwarten

- “...has enabled us to recruit close to 10.000 women in just over two years [in ~30 practices], despite the delays imposed by ethical approval at various levels, academic and clinical, and the lack of a financial incentive to recruit subjects.
- Mayrand et al. Int J Cancer 119: 615-623 (2006)

Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: Design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST)

- Größte bisher in Deutschland durchgeführte Screeningstudie
- Zugleich größte Zytologiestudie in Deutschland
- Erste Untersuchung, welche hier Dünnschichtzytologie und Computerassistenz mit konventioneller Zytologie vergleicht
- Weltweit die erste Untersuchung, die dies in einem randomisierten „direct to vial“-Ansatz macht
- Erste klinisch-wissenschaftliche Studie, welche in Deutschland von einem medizinischen Berufsverband initiiert und durchgeführt wurde

- Allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern:
Ärzten/innen, Praxismitarbeiterinnen und teilnehmenden Frauen
- Studienassistentinnen Sabine Salzbrunn (MZ) und Astrid Woll-Hermann (SB)
- Eingabeassistentinnen Birgit Adamopoulos, Neri Osman (MZ) und Katharina Herrmann (SB)
- Ltd. Zytoassistentinnen Hiltrud Emondts und Anke Weiß in Köln
- Pathologinnen Dr. Friederike Brinkmann-Smetanay und Sybille Spieth in Köln

Die Rhein-Saar-Studie



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit