

Höhergradige zervikale Neoplasien und Zervixkarzinome früher erkennen

Zytologie plus HPV-Test im Primärscreening: Zuverlässig und kosteneffektiv

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen stützt sich seit langem ausschließlich auf den Pap-Test. Wird dieses zytologische Verfahren mit dem Hybrid-Capture-2-Test auf Humane Papillomviren (HPV) kombiniert, verbessert sich die Sensitivität für CIN2+-Läsionen und Zervixkarzinome von etwa 50% auf nahezu 100%. Dem tragen auch die aktuellen Leitlinien der DGGG Rechnung, nach denen bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr auch im Primärscreening die kombinierte Diagnostik indiziert ist.

Impressum

Zytologie plus HPV-Test im Primärscreening: Zuverlässig und kosteneffektiv
Literaturarbeit

Berichterstattung:

Dr. Beate Fessler, München

Corporate Publishing (verantwortlich):

Ulrike Häfner,
Dr. Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Annemarie Musch,
Dr. Petra Stawinski, Teresa Windelen

Report in „Extracta gynaecologica“ Band 2, Heft 6, Dezember 2009

Mit freundlicher Unterstützung der Qiagen GmbH, Hilden

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

© Springer-Verlag 2009

Springer-Verlag GmbH Wissenschaftliche Kommunikation Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Entwicklung des Pap-Abstrichs durch George Nicolas Papanicolaou in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts war ein Meilenstein in der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Seither wurde die Inzidenz zwar halbiert; sie liegt in Deutschland jedoch immer noch bei 14/100.000 pro Jahr, die Mortalitätsrate bei 6/100.000 pro Jahr (Ferlay J et al., 2004, IARC Press): Jedes Jahr erkranken mehr als 6.000 Frauen an einem Zervixkarzinom, mehr als 2.000 sterben daran. Zu den Problemen in der Früherkennung gehört die geringe Sensitivität des Pap-Tests, die lediglich bei etwa 50% liegt (Cuzick J et al., 2006, Int J Cancer 119: 1095). Etwa die Hälfte der zytologischen Veränderungen wird bei einmaliger Inspektion übersehen. Mit der Erkenntnis, dass bestimmte Typen des Humanen Papillomvirus (Hochrisikotypen, HR-HPV) für die Entwicklung höhergradiger zervikaler Neoplasien (CIN) und bis hin zu Zervixkarzinomen verantwortlich sind, lässt sich die Erfolgsgeschichte der Zervixkarzinomprävention fortführen. Eine persistierende HR-HPV-Infektion gilt als unabdingbare Voraussetzung für nahezu alle Formen des Gebärmutterhalskrebses. Wird die HPV-Infektion rechtzeitig erkannt und die Patientin entsprechend kontrolliert und adäquat behandelt, lässt sich das Risiko für CIN2+ und Karzinome deutlich reduzieren.

Höhere klinische Sensitivität

Die Sensitivität der HPV-Diagnostik ist höher als die des Pap-Abstrichs. Das zeigen einige Untersuchungen, so auch eine randomisierte Studie mit mehr als 10.000 Frauen im Al-

ter zwischen 30 und 69 Jahren. Mit dem digene® HPV-Test, der die HC2-Technologie nutzt, wurden die höhergradigen Krebsvorstufen CIN2 und CIN3 mit einer Sensitivität von 94,6% nachgewiesen. Die Sensitivität des Pap-Tests für CIN2/CIN3 lag dagegen bei lediglich 55,4%. Werden beide Tests kombiniert, lässt sich eine Sensitivität von nahezu 100% erreichen (Mayrand MH et al., 2007, NEJM 357: 1579–1588).

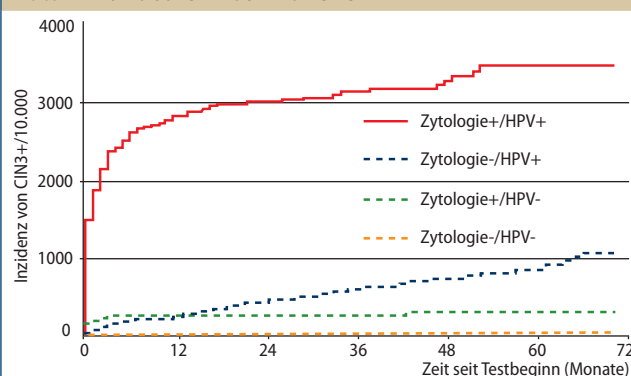
Ähnlich ist das Ergebnis einer Meta-Analyse, die acht Studien mit mehr als 60.000 Frauen einschloss. Demnach ist der HPV-Test bei der Detektion von CIN2+-Läsionen deutlich sensitiver (96,1%) als die konventionelle Zytologie (53%, Cuzick J et al., 2006, Int J Cancer 119: 1095). Der Unterschied in der Spezifität war mit 90,7% für den HPV-Test und 96,3% für die Zytologie dagegen gering. Angesichts der Datenlage wies Jack Cuzick, London/Großbritannien, beim diesjährigen ECCO 15-ESMO 34 in Berlin darauf hin, dass Zervixkarzinome in den nächsten 50 Jahren eradiziert werden könnten, wenn alle Länder eine Kombination aus Impfung

und staatlichen Screeningprogrammen zur Entdeckung Humaner Papillomviren einführen würden. Aus seiner Sicht gibt es eine große Evidenz dafür, dass das HPV-Screening effektiver sei als der Pap-Test, mit dem „ein Drittel bis die Hälfte aller höhergradigen Läsionen nicht erfasst werden“.

Früher erkannt: Zervikale Neoplasien und Zervixkarzinome

Mit der kombinierten Diagnostik aus HPV-Test und Pap-Abstrich lassen sich höhergradige zervikale Neoplasien und Zervixkarzinome früher erkennen als mit einer alleinigen zytologischen Untersuchung, wie die POBASCAM-Studie zeigte. Bei mehr als 17.000 Frauen wurde in einem ersten Screening die Kombination von HPV plus Zytologie mit der alleinigen Zytologie verglichen. Dabei detektierte die Testkombination mehr CIN3-Läsionen als die Zytologie allein (68/8.575 versus 40/8.580). Bei einem zweiten Screening nach fünf Jahren wurden bei allen Frauen beide Screening-Methoden eingesetzt. Bei den Frauen, die bereits

Abb. 1 Kumulative Inzidenz von CIN3+



nach: Dillner J et al., 2008, BMJ 337: a1754; doi:10.1136/bmj.a1754

zu Beginn mit HPV- und Pap-Test geprüft wurden, fanden sich weniger Läsionen (24/8.413 versus 54/8.456). Die Gesamtzahl war in beiden Gruppen vergleichbar. Das bedeutet, dass sich mit der kombinierten Diagnostik klinisch relevante, nicht regrediente Läsionen früher erkennen lassen. Im Vergleich zur Zytologie reduzierte der HPV-Test alleine das Fünf-Jahres-Risiko einer CIN2+-Läsion von 1,1% auf 0,5% und das 5-Jahres-Risiko einer CIN3+-Läsion von 0,8% auf 0,2% (Bulkman NWJ et al., 2007, Lancet 370: 1764–1772).

HPV-Test und Zytologie

Aufgrund der eindeutigen Datelage hat im vergangenen Jahr die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ihre S2-Leitlinie zur „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale“ aktualisiert. Sie empfiehlt für das Primärscreening des Zervixkarzinoms bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr die Kombination aus Zytologie und HPV-Test. Wegen der hohen Sensitivität der HC2-

Technologie wird explizit die Verwendung des HC2-HPV-Tests empfohlen (**Kasten**). Der HPV-Test ist schon lange indiziert bei zytologischen, anamnestischen oder kolposkopischen Auffälligkeiten sowie nach der Therapie einer Dysplasie. Für das weitere Vorgehen nach dem Primärscreening hat die DGGG abhängig von den Befunden im Pap-Abstrich und beim HPV-Test einen klaren Algorithmus entwickelt (**Tab. 1**).

Screening-Intervalle verlängern, Kosten sparen

Eine europäische Kohortenstudie (Dillner J et al., 2008, BMJ 377, a1754) mit 24.295 Frauen aus sieben prospektiven Studien in sechs europäischen Ländern ergab eine Verlängerung des Screening-Intervalls durch die Kombinationsdiagnostik bei der überwiegenden Mehrzahl der Frauen. Untersucht wurde der prädiktive Wert von Zytologie und HR-HPV-Test, allein oder in Kombination, im Primärscreening für die Entwicklung von CIN3 und Karzinomen über einen Zeitraum von sechs Jahren. Waren Zyto-

HC2-Technologie: Klinisch relevante HPV-Infektionen

HPV-DNA lässt sich mit PCR-basierten Methoden sowie mit der Hybrid-Capture-2-(HC2)-Technologie nachweisen. Derzeit ist nur der HC2-HPV-Test (digene®) für die Routineuntersuchung empfohlen. Dieses klinisch validierte Testverfahren, das inzwischen als Goldstandard in der HPV-Diagnostik gilt (Meijer CJ et al., 2009, Int J Cancer 124: 516–520), hat in Studien mit nahezu einer Million Frauen seine Aussagekraft gezeigt. Direkte Vergleichsstudien des HC2-HPV-Tests mit PCR-basierten Labortests zeigen eine höhere klinische Sensitivität der HC2-Technologie (94% versus 82%) (Lorincz AT et al. in: Monson J. ed. Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice. Basel: Karger, p54). Die PCR kann bereits weniger als zehn DNA-Kopien detektieren; dies ist bei der Vorsorge des Zervixkarzinoms allerdings von Nachteil, da nur persistierende Infektionen mit einer hohen Viruslast mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Der HC2-HPV-Test zeigt erst ab 5.000 Viruskopien ein positives Ergebnis an und besitzt dadurch eine höhere Aussagekraft im Hinblick auf relevante HPV-Infektionen.

logie und HR-HPV-Test positiv, lag das Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraums eine CIN3+ zu entwickeln, mit einer kumulativen Inzidenz von 34% am höchsten (**Abb. 1**). Bei unauffälliger Zytologie, aber positivem HPV-Test lag sie bei 10%, bei auffälliger Zytologie und negativem HPV-Test bei 2,7%. Frauen mit zwei negativen Befunden hatten mit 0,27% ein minimales Risiko.

Die konsistent niedrige kumulative Inzidenzrate bei Frauen mit negativem HPV-Test, die sich auch in einer US-amerikanischen und einer deutschen Kohortenstudie findet (Sheran ME et al., 2003, J Natl Cancer Inst 95: 46–52; Hoyer H et al., 2005, Int J Canc 116: 136–143), erlaubte ein Zervixkarzinom-Screening im mehrjährigen Abstand, so die Autoren. Diese Intervallverlängerung macht das kombinierte Screening kosteneffektiv. Darauf weisen 15 gesundheitsökonomische Analysen hin: Ein primäres HPV-Screening ist kosteneffektiv, wenn der Pap-Test seltener als alle zwei Jahre durchgeführt wird (Mittendorf T et al., 2007, GMS Health Technology Assessment ISSN 1861–8863). Das regelmäßige Screening auf Mammakarzinome und andere gynäkologische Tumore bleibt davon unberührt. Diesbezüglich müssen die Patientinnen umfassend aufgeklärt werden.

Aufklärung und Beratung

Insgesamt ist der Aufklärungs- und Beratungsbedarf über das Thema „HPV und Zervixkarzinom“ groß und das Gespräch mit der Patientin nicht immer einfach. Der Arzt sollte deutlich machen, dass ein positiver HPV-Befund nicht unbedingt eine Krebserkrankung bedeutet, sondern dass Krebsvorstufen oder ein erhöhtes Krebsrisiko frühzeitig erkannt und entsprechend kontrolliert oder behandelt werden. Manche Frauen zweifeln bei einem positiven HPV-Test an der Treue ihres Sexualpartners. Die Infektion kann jedoch schon Jahre zurückliegen und von der Frau selbst mit in die Partnerschaft gebracht worden sein. Unterstützende Informationen für den beratenden Arzt und die Patientin sind unter www.hpv-test.de zu finden.

Informationsbedarf entsteht auch, da der HPV-Test bislang nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen gehört. Das gilt allerdings nur für das Primärscreening. Wenn die Patientin bereits wegen einer Krebsvorstufe behandelt worden ist, ist der HPV-Test als fester Bestandteil der Nachsorge erstattungsfähig. Die meisten privaten Krankenkassen übernehmen die Kosten auch im Primärscreening.

Tab. 1 Zervixkarzinom-Screening: Algorithmus

Zytologischer Befund	HPV-Befund	Kontrolle (Pap + HPV)	Befunde (Pap oder HPV)	Weitere Diagnostik
Pap I/II	negativ positiv	Routinefall 12 Monate	positiv negativ	Dysplasiesprechstunde
Pap I/IIW	negativ positiv	12 Monate 6 Monate	positiv negativ	Dysplasiesprechstunde
Pap III/IIID erstmalig	negativ positiv	6 Monate 3–6 Monate	positiv negativ	Dysplasiesprechstunde
Pap III/IIID wiederholt	negativ positiv	6 Monate		Dysplasiesprechstunde in jedem Fall nach 12 Monaten Dysplasiesprechstunde sofort
Pap IVa und höher	unabhängig			Dysplasiesprechstunde sofort

nach: DGGG, Leitlinie „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale“, 2008