

## Hochgradigen zervikalen Neoplasien und Zervixkarzinomen vorbeugen

# Zytologie plus HPV-Test: sicher und kosteneffektiv im Primärscreening

Sind Zytologie und HPV-Test im Primärscreening negativ, ist die Wahrscheinlichkeit für eine hochgradige zervikale Neoplasie oder ein Zervixkarzinom innerhalb der nächsten Jahre verschwindend gering, so das Ergebnis einer europäischen Kohortenstudie. Dies erlaubt eine Intervallverlängerung der Früherkennungsuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs. Deutsche Daten zeigen, dass die Frauen dennoch weiterhin die jährliche Vorsorge wahrnehmen.

Die Inzidenzraten für das Zervixkarzinom sind europaweit unbefriedigend. In Deutschland, wo nur etwa 50% der Frauen jährlich die Früherkennungsuntersuchung nutzen, liegt sie bei 14,7/100 000 (Ferlay J. et al. IARC Press 2004). Aber auch in Ländern mit größeren Teilnehmerinnenzahlen ist sie mit 6–16/100 000 hoch. Als problematisch gilt vor allem die niedrige Sensitivität des Pap-Abstrichs. Die Ergänzung des etablierten zytologischen Primärscreenings durch den Test auf humane Papillomviren vom Hochrisikotyp (hrHPV) für Frauen über 30 Jahren verbessert die Aussagekraft der Diagnostik. Denn verdächtige Läsionen werden so früher entdeckt (Bulkman NWJ et al. Lancet 2007;370:1764–1772) und können rechtzeitig behandelt werden. Daran gibt es keinen Zweifel mehr. In der

Diskussion ist nun die Kosteneffektivität der kombinierten Diagnostik.

### Hoher negativer prädiktiver Wert

Eine europäische Kohortenstudie untersuchte den prädiktiven Wert von Zytologie und hrHPV-Test, allein oder in Kombination, im Primärscreening für die Entwicklung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) Grad 3 und Karzinome über einen Zeitraum von sechs Jahren (Dillner J et al. BMJ 2008; 377:a1754). Eingeschlossen wurden sieben prospektive Studien aus sechs europäischen Ländern mit insgesamt 24 295 Frauen.

Der Blick auf die kumulative Inzidenz von CIN3+ zeigt eindeutige Ergebnisse: Waren Zytologie und hrHPV-Test positiv, lag das Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraums eine CIN3+ zu ent-

wickeln, am höchsten (Abb. 1) – mit einer kumulativen Inzidenz von 34%. Bei unauffälliger Zytologie, aber positivem HPV-Test lag sie bei 10%, im umgekehrten Fall, also bei auffälliger Zytologie und negativem HPV-Test, nur bei 2,7%. Frauen mit zwei negativen Befunden, und das war mit 21 060 die weitaus größte Zahl der Studienteilnehmerinnen, hatten ein noch etwas geringeres Risiko: Die kumulative Inzidenz lag gerade einmal bei 0,27%. Diese Daten gehen einher mit den Ergebnissen einer US-amerikanischen Kohortenstudie, die 20 810 Frauen einschloss. Hier lag bei Frauen mit negativer Zytologie und negativem HPV-Test die kumulative Inzidenzrate von CIN3+ bei 0,16% nach 45 Monaten und bei 0,79% nach 122 Monaten (Sheran ME et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:46–52).

Ähnlich die Ergebnisse einer deutschen Kohorte mit 4034 Frauen: Sie ergab nach fünf Jahren eine kumulative Inzidenz bei zwei unauffälligen Befunden von 0,7% (Hoyer H et al. Int J Canc 2005;116:136–143). Demnach hat der HPV-Status einen hohen negativen prädiktiven Wert.

### Anpassung der Screening-Intervalle

Fazit der Autoren: Die konsistent niedrige kumulative Inzidenzrate bei Frauen mit negativem HPV-Test – und das ist die überwiegende Mehrheit – zeigt, dass ein Zervixkarzinom-Screening mit mehrjährigem Intervall sicher und effektiv ist. Diese mögliche Intervallverlängerung macht das kombinierte Screening zudem kosteneffektiv. Darauf weisen 15 gesundheitsökonomische Analysen hin, die im Rahmen einer Literaturrecherche ausgewertet wurden: Ein primäres HPV-Screening ist danach kosteneffektiv, wenn der Pap-Test seltener als alle zwei Jahre durchgeführt wird (Mittendorf et al. GMS Health Technology Assessment 2007;3).

Eine Verlängerung der Intervalle beim Zervixkarzinom-Screening ist nicht gleich-

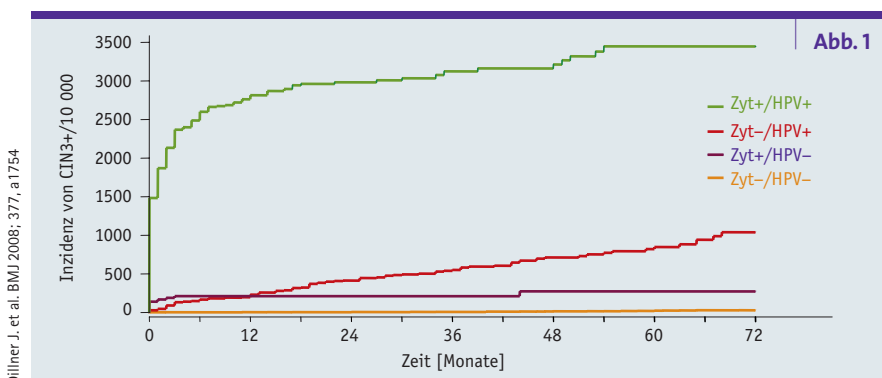


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz von CIN3+ über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren in Abhängigkeit vom Screeningergebnis: Bei negativer Zytologie und negativem HPV-Test ist die Wahrscheinlichkeit für ein Zervixkarzinom verschwindend gering. Ist der Befund in beiden diagnostischen Verfahren positiv, ist das Risiko dagegen deutlich erhöht.

bedeutend mit einer generellen Verlängerung bei den Früherkennungsuntersuchungen. Wie die Daten des Wolfsburger Projekts\* zeigen, nehmen die Frauen das

jährliche Screening auf Mammakarzinome und andere gynäkologische Tumoren auch weiterhin im üblichen Maße wahr (Geburtsh Frauenheilk 2008;68:268).

## HC2-HPV-Test als Maß der Dinge

# Was ein HPV-Test im Primärscreening leisten muss

Ein HPV-Test für das Primärscreening des Zervixkarzinoms bei Frauen über 30 Jahren muss eine optimale Balance zwischen klinischer Sensitivität und Spezifität aufweisen, so die Forderung einer europäischen Leitlinie (Meijer CJ et al. Int J Cancer 2009;124(3): 516). Sie orientiert sich bei ihren Empfehlungen am HC2-HPV-Test\*\*, der sich in großen Screeningstudien der Zytologie als überlegen erwiesen hat.

Hochrisiko-HPV-Typen nachweisen zu können, ist für ein diagnostisches Verfahren im Primärscreening zu wenig. Stimmen muss auch das Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität für den Nachweis hochgradiger zervikaler Neoplasien und Zervixkarzinome. Nur dann lassen sich Risikopatientinnen sicher erkennen und gleichzeitig überflüssige Follow-ups für HPV-positive Frauen ohne zervikale Läsionen vermeiden.

Diesen Anforderungen wird die PCR mit GP5+/6+-Primern und der HC2-HPV-Test gerecht, wobei nur Letzterer kommerziell verfügbar ist. Große prospektive Kohortenstudien zeigen für den

HC2-HPV-Test eine Sensitivität für die Detektion von CIN2+-Läsionen von über 95%, die damit deutlich höher liegt als die Sensitivität der zytologischen Diagnostik (Abb. 2). Und er hat sich in Screeningstudien der Zytologie als klar überlegen erwiesen (u.a. Mayrand MH et al. NEJM 2007;57:1579).

Für die Validierung anderer HPV-Tests wird in den Empfehlungen von Meijer et al. deshalb der HC2-HPV-Test als Maßstab herangezogen. So ist es erforderlich, die klinische Sensitivität und Spezifität (Detektion von CIN2+) mittels HPV-Testung an histologisch dokumentierten Proben zu belegen. Um die Gleichwertigkeit mit dem HC2-Test bezüglich der klinischen Sensitivität zu zeigen, müssen 100 Proben des anderen HPV-Tests eine CIN2+ bestätigen (Ausagekraft von 99%). Für den Nachweis der gleichwertigen Spezifität müssen es sogar 2500 Proben sein. Zudem wird eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von nahezu 90% angemahnt. Hier werden mindestens 500 Proben zur Validierung benötigt.

### HPV-Test: effektiv auch im Low-Resource-Setting

Das Zervixkarzinom gehört zu den großen medizinischen Herausforderungen auch und gerade in den Entwicklungsländern. Dass selbst ein einmaliges Screening mit einem HC2-HPV-Test (digene®) die Rate fortgeschrittener Zervixkarzinome und Todesfälle durch Gebärmutterhalskrebs reduzieren kann, zeigt eine indische Studie, die 131 746 Frauen (Alter: 30–59 Jahre) randomisierte. Sie wurden entweder zytologisch (n = 32 058), per hrHPV-Test (n = 34 126), per visueller Inspektion mit Acetacetat (VIA) (n = 34 074), mit Pap-Test (n=32058) oder dem indischen Standard entsprechend (n = 31488; Kontrollgruppe) gescreent. Dies bedeutet, dass die Frauen lediglich über die Möglichkeiten zur Vorsorge am örtlichen Krankenhaus informiert wurden. Bei positivem Befund wurden eine Kolposkopie und eine Biopsie durchgeführt, Präkanzerosen und Kanzerosen entsprechend therapiert. Während einer Beobachtungsdauer von acht Jahren profitierten nur die Frauen, bei denen der HPV-Test für das Screening eingesetzt wurde. Er war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion fortgeschrittener Zervixkarzinome (CIN2+) und Todesfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR: 0,47 und 0,52). Dagegen ließ sich weder mit Pap-Abstrich noch mit VIA ein signifikanter Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe erzielen.

\* In diesem Pilotprojekt, angeboten vom Klinikum Wolfsburg in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Wolfsburger Frauenärzten und der Deutschen Betriebskrankenkasse (BKK), können Frauen ab 30 Jahren zusätzlich zum üblichen Pap-Abstrich einen HPV-Test durchführen lassen.

\*\* HC2: Hybrid-Capture®-2-Technologie

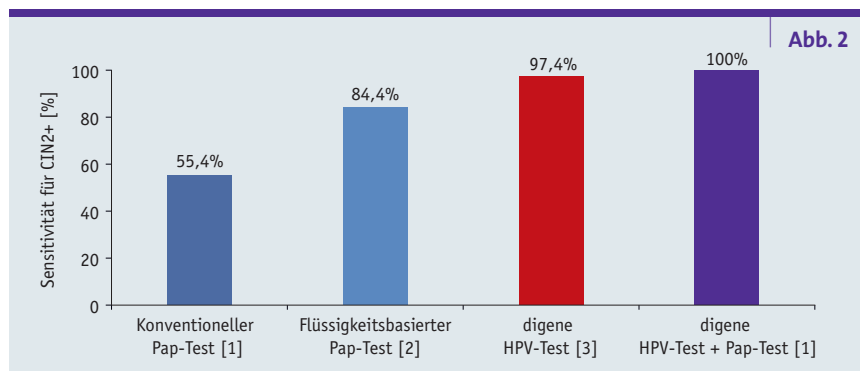


Abb. 2: Sensitivität von konventionellem Pap-Test und digene® HPV-Test für die Detektion von CIN2+: Der digene® HPV-Test ist dem konventionellen Pap-Test überlegen. Das beste Ergebnis wird durch die kombinierte Diagnostik erzielt.

[1] Mayrand MH et al. NEJM 2007;57:1579.  
[2] Clavel C et al. Br J Cancer 2001;84:1616–23.  
[3] Ronco G et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:765–744.

### Impressum

Therapie Report aktuell Nr. 253  
Berichterstattung: Dr. Beate Fessler  
Redaktion: Dr. Carin Szostecki  
Layout/Herstellung: Maren Krapp  
Leitung Medical Communication:  
Ulrich Huber (verantwortlich)

©Urban Et Vogel GmbH, München, August 2009

Mit freundlicher Unterstützung der  
QIAGEN GmbH, Hilden