

## Früherkennung von CIN und Zervixkarzinom

# Experten raten zum Primärscreening mit HPV-Test

Eine Infektion des Gebärmutterhalses mit krebserregenden Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) kann heute effektiv und sicher mit einem HR-HPV-DNA-Test basierend auf HC2-Technologie nachgewiesen werden. Internationale Experten haben sich nun dafür ausgesprochen, den HPV-Test als primäres Screening-Instrument in der Routinevorsorge einzusetzen, gefolgt von einer zytologischen Untersuchung bei HPV-positiven Frauen. Nach Studienlage können dadurch mehr Krebsvorstufen frühzeitig erkannt, kontrolliert und adäquat behandelt werden als mit einem alleinigen Pap-Abstrich.

»Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verwendung von HPV-DNA-Tests als primäres Screening die Zahl der Todesfälle aufgrund von Gebärmutterhalskrebs reduziert«, erklärte Prof. Dr. Karl Ulrich Petry vom Klinikum der Stadt Wolfsburg auf der diesjährigen internationalen EUROGIN-Konferenz in Monaco (1). Zudem seien HPV-Tests zur Verhinderung von invasivem Gebärmutterhalskrebs deutlich effektiver als die Zytologie. Denn lange bevor es zu Veränderungen wie höhergradigen zervikalen Neoplasien (CIN) kommt oder ein Zervixkarzinom entsteht, muss eine persistierende, durch humane Papillomviren (HR-HPV) hervorgerufene Infektion des Gebärmutterhalses vorliegen.

### Zeitfaktor und Vorsorge

Eine HR-HPV-Infektion gilt als Grundvoraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. »Jedoch liegt zwischen der HPV-Infektion und der Krebsentstehung typischerweise mehr als ein Jahrzehnt«, erklärte Prof. Petry. Die Minimalzeit zwischen Infektion und Krebsentstehung beziffert der Experte auf sieben bis acht Jahre.

Die Vorsorgeuntersuchung mit Pap-Abstrich hat in den letzten Jahrzehnten durch Früherkennung auch von Krebsvorstufen zur Halbierung der Inzidenzrate des Zervixkarzinoms geführt.

Jedoch sterben in Deutschland nach wie vor fast 2.000 Frauen pro Jahr an Gebärmutterhalskrebs. Einen Grund hierfür sehen führende Experten in der geringen klinischen Sensitivität des Pap-Tests, der in rund 50% der Fälle Krebsvorstufen übersieht.

### Studien sprechen für HPV-Test

Wie auf der EUROGIN-Konferenz weiter zu erfahren war, ist die Verwendung eines HPV-DNA-Tests mit HC2-Technologie (*digene*® HPV Test) im Primärscreening mit zytologischem Follow-up auffälliger Befunde deutlich effektiver. Dabei stützen sich die internationalen Experten auf eine umfangreiche Datenlage. Zahlreiche kontrollierte Studien, Multizenterstudien, Metaanalysen, eine paneuropäische Langzeitstudie und sechs große randomisierte kontrollierte Studien aus Schweden, Italien, Kanada, England, den Niederlanden, Finnland und Indien belegen auf höchstem Evidenzniveau, dass der Einsatz eines HPV-Tests bei Frauen ab dem 30.–35. Lebensjahr zu einer signifikant besseren und früheren Entdeckung von CIN2+, CIN3+ und Zervixkarzinomen führt als eine Pap-Test-basierte Vorsorgestrategie.

### Wolfsburger Präventionsprojekt

Die von Prof. Petry vorgestellten deutschen Zahlen stammen aus der vorläufigen Aus-

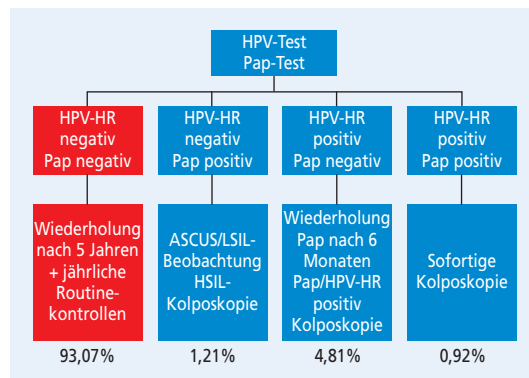


Abb. 1: Screening-Algorithmus und Patientinnenzahlen im Wolfsburger Projekt. n = 18.393 Patientinnen > 29 Jahre

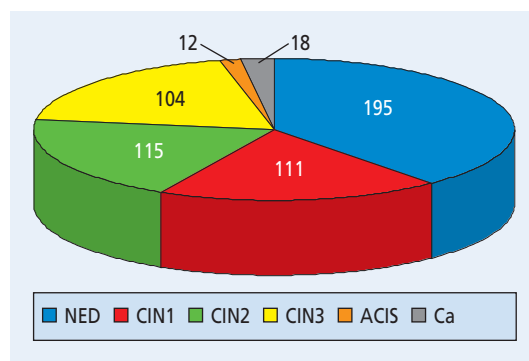


Abb. 2: Diagnoseverteilung nach Kolposkopie (556 Patientinnen (3,04%) in 47 Monaten). NED = »No evidence of disease«, ACIS= Adenocarcinoma in situ, Ca = Karzinom

wertung eines Wolfsburger Pilotprojekts (Abb. 1), das zum Auswertungszeitpunkt Dezember 2009 die Daten von 18.393 Frauen erfasste. An dem in Kooperation mit der Deutschen BKK Wolfsburg durchgeführten Vorsorgeprojekt nehmen seit über vier Jahren alle gynäkologischen Praxen in Wolfsburg, 12 Praxen in der näheren Umgebung und das Klinikum Wolfsburg teil. In allen teilnehmenden Praxen wird Frauen über 29 Jahren zusätzlich zum Pap-Abstrich ein kostenloser *digene*® HPV Test angeboten. Die weitere Untersuchung erfolgt nach dem in der aktuellen DGGG-Leitlinie (2) festgelegten Algorithmus.

»Die Akzeptanz ist sehr hoch«, sagte Prof. Petry. »In der gesamten Zeit lehnten lediglich zwei Frauen das Angebot ab.« Es zeigte sich, dass in 4,81% der Fälle trotz unauffälliger Zytologie der HPV-Test positiv war. Bei genauerer Diagnose wurden in dieser Gruppe dreimal invasiver Gebärmutter-

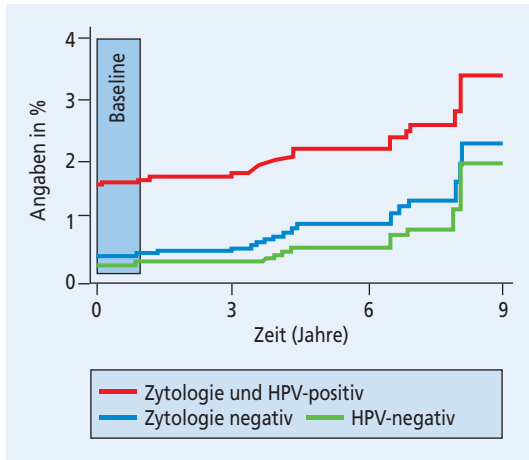


Abb. 3: Kumulierte Inzidenz von CIN2+-Läsionen (Baseline und Follow-up)

## Von DGGG empfohlen

Der *digene*® HPV Test basiert auf der Hybrid-Capture-2-Technologie (HC2). Er identifiziert 13 Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus, die über 98% aller Zervixkarzinome verursachen. Die HC2-Technologie ist der ebenfalls verwendeten »polymerase chain reaction« (PCR) hinsichtlich der klinischen Sensitivität überlegen. Die S2k-Leitlinie für die »Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales« der DGGG empfiehlt daher explizit die HC2-Technologie für das Primärscreening in Kombination mit dem Pap-Test bei Frauen über 30 Jahren.

terhalskrebs, in vier Fällen Adenocarcinoma in situ und 61 Fälle mit CIN3+ festgestellt. »Mit dem bisherigen Screeningsystem wären diese hochgradigen Vorstufen verzögert oder sogar erst als Krebserkrankung diagnostiziert worden«, erklärte Prof. Petry, der das Projekt leitet. Im Wolfsburger Projekt konnte die Erkennungsrate von CIN3+ verdoppelt werden, während die Kolposkopierate sehr niedrig lag (Abb. 2). Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse rät der Experte dringend dazu, einen HPV-Test als primäres Instrument beim Zervixkarzinom-Screening einzusetzen.

## Sicher und kostengünstig im Langzeitverlauf

Der HPV-Test ist nicht nur effektiver als der Pap-Test, sondern auch kostengünstiger, wenn er in Intervallen von mehr als zwei Jahren durchgeführt wird (3). »Das Risiko,

dass nach einem negativen HPV-Test in den nächsten fünf bis sechs Jahren CIN2+ auftritt, ist extrem niedrig«, fasste Prof. Jack Cuzick vom Cancer Research UK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, London/England, die internationale Studienlage zusammen.

So war etwa in der von Cuzick et al. veröffentlichten Hammersmith-Studie (4) die Vorhersagegenauigkeit des HPV-Tests sehr überzeugend: Die kumulierte Inzidenz von CIN2+ war sehr niedrig, während sie bei einem positiven Test deutlich höher lag (Abb. 3). Die Studienergebnisse legen nach Prof. Cuzick nahe, dass eine Verlängerung des Screening-Intervalls gefahrlos ist. Weiter kommt er zu dem Schluss, dass ein negatives HPV-Testergebnis nicht nur einen längeren, sondern auch einen besseren Schutz vor CIN2+ und invasivem Gebärmutterhalskrebs als die normale Zytologie bietet. So seien HPV-Test und Zytologie hinsichtlich der Spezifität annähernd vergleichbar, wiesen in der Sensitivität jedoch erhebliche Unterschiede auf.

Während für den HPV-Test in Studien eine Sensitivität von durchschnittlich 96% nachgewiesen werden konnte, liegt diese bei der Zytologie bei durchschnittlich 53%. »Wir haben es hier mit einem neuen Paradigma für langfristig kostengünstiges Screening zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs zu tun. Der Wert von HPV-DNA-Tests als Langzeit-Screening-Instrument ist überzeugend belegt«, so der Experte zusammenfassend.

## Implementierungserfahrung aus Katalonien

Weiter wurden neue Erkenntnisse aus einer Routine-Implementierung des HPV-DNA-Tests im Rahmen eines Gebärmutterhalskrebs-Präventionsprogramms in Katalonien, Spanien, vorgestellt. »Beim Screening mit dem *digene*® HC2-HPV-Test wurden viermal mehr Fälle von Gebärmutterhalskrebs erkannt als beim derzeit üblichen Screening in Form von zytologischen Tests, außerdem 11 mal mehr Fälle von zervikalen Abnormalitäten«, berichtete Dr.

Silvia de Sanjosé vom Institut Català d'Oncologia in Barcelona.

Anlass zur Implementierung dieses Programms ist die Tatsache, dass mehr als drei Viertel (76%) der mit Gebärmutterhalskrebs diagnostizierten Frauen sich in den zurückliegenden 10 Jahren keinem Pap-Test unterzogen hatten. »Mit dem HPV-Test als Notfalltest für Frauen über 40, die fünf Jahre und länger nicht regelmäßig zur Vorsorgeuntersuchung gegangen sind, entdeckten wir 11 mal mehr CIN-2- und CIN-3-Läsionen als in allen Altersgruppen der allgemein gescreenten Bevölkerung«, berichtet Dr. de Sanjosé.

»Studien haben im Verlauf der Jahre wiederholt den überzeugenden Beweis geliefert, dass ein HPV-DNA-Screening eine höhere Sensitivität und einen besseren Langzeitprognosewert aufweist als die Zytologie«, resümierte Prof. Xavier Bosch, Leiter des Cancer Epidemiology Research Program am Institut Català d'Oncologia.

## Literatur

1. »From Evidence to Implementation – Routine Use of the *digene* HC2 HPV DNA Test for Cervical Cancer Screening«. Qiagen-Satellitensymposium, Eurogin, Monach, 19. Feb. 2010
2. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie »Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales«. Neufassung 2008
3. Mittendorf T et al. (2007): Assessment of effectiveness and cost-effectiveness of HPV testing in primary screening for cervical cancer. GMS Health Technology Assessment, ISSN 1861–8863
4. Cuzick J et al. (2008): Long-term follow-up of HPV testing: Results from the Hammersmith Study. Int J Cancer 122, 2294–2300

## Impressum

© omnimed® Verlagsgesellschaft mbH  
Borsteler Chaussee 85–99a, Haus 16,  
22453 Hamburg

Redaktion: Dr. Claudia-Viktoria  
Schwörer, Berlin

Mit freundlicher Unterstützung der  
Qiagen GmbH  
Qiagen Straße 1, 40724 Hilden  
aus **gyn** 2/2010