

- ▶ In den letzten Jahren untersuchten etliche Studien die **Inkorporation der HPV-Typisierung in verschiedene Zervixkarzinom-Screeningprogramme**.
- ▶ Aufgrund der aktuellsten Studien und Leitlinien dürfte ein **alleiniges zytologisches Screening** bei Frauen zwischen dem 21.–30. Lebensjahr alle 3 Jahre und **ein kombiniertes Screening aus synchronem HPV-Test und Zytologie** bei Frauen zwischen dem 30.–65. Lebensjahr alle 5 Jahre am effizientesten sein.

Kann die Effizienz des zytologischen Screenings erhöht werden?

# Die Bedeutung des HPV-Tests für das Zervixkarzinom-Screening

In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung eines Zytologie-basierten Screenings die Anzahl der Neuerkrankungen um 27–77 % reduziert werden kann. In Österreich konnte zwischen den Jahren 1980–2000 eine Reduktion der tumorbedingten Mortalität um 50 % beobachtet werden. Ein Zytologie-basiertes Screening ist somit wirksam in der Reduktion der tumorbedingten Mortalität des Zervixkarzinoms. Dies bedarf jedoch eines gewissen Aufwands: derzeit werden ca. 1,7 Mio. Pap-Abstriche jährlich in Österreich durchgeführt, wobei davon ca. 3,6–5,5 % auffällige Pap-Abstriche (Pap III+) sind. Die zentrale Frage ist daher, ob man das derzeitige System noch effizienter, d. h. höhere

Erkennungsrate bei geringerem Aufwand (= höhere Teilnehmerrate und längere Screeningintervalle), gestalten kann.

## Mögliche Screeningmodelle

**Ein alleiniges Zytologie-basiertes Screening** ist das erste Modell. Die Testpräzision liegt bei einer Sensitivität von 55–85 % und einer Spezifität von 87–98 %. Die Vorteile eines Zytologie-basierten Screenings sind, dass langfristig eine Reduktion der tumorbedingten Mortalität gezeigt werden konnte und es ein gut etabliertes System darstellt. Der entscheidende Nachteil der Zytologie ist ihr niedriger negativer Vorhersagewert. Aufgrund dessen können die Screeningintervalle selbst



Ass.-Prof. Priv.-Doz.  
Dr. Christoph Grimm

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.  
Stephan Polterauer

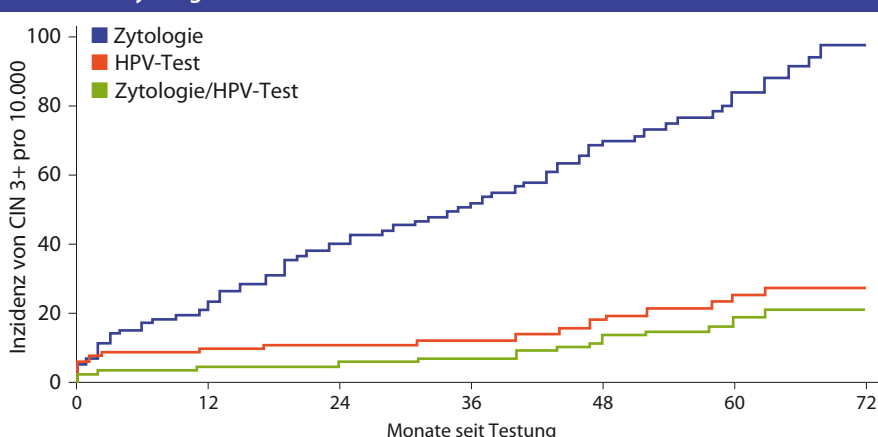
Abteilung für allgemeine Gynäkologie, Gynecologic Cancer Unit, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien

bei negativen Testergebnissen nicht entscheidend verlängert werden.

Die Dünnschichtzytologie, auch flüssigkeitsbasierte Zytologie genannt, ist eine spezielle Methode zur Abstrichentnahme und Abstrichaufbereitung. Diese bietet bezüglich der Testpräzision jedoch keine wesentlichen, eindeutigen Vorteile gegenüber der konventionellen Zytologie. Neben einer besseren Reproduzierbarkeit des Tests bietet die Dünnschichtzytologie jedoch den Vorteil der synchronen Identifikation von Transformations- und Proliferationsmarkern und könnte dadurch zu einem höheren negativen Vorhersagewert führen. Dies wird derzeit in mehreren klinischen Studien untersucht.

**Ein alleiniges HPV-basiertes Screening** ist zweites Modell. Die Testpräzision des HPV-Tests liegt bei einer Sensitivität von 89–98 %, einer Spezifität von 81–93 % mit einem negativen

Abb.: Negativer Vorhersagewert Zytologie alleine, HPV-Test alleine und eine Kombination aus Zytologie und HPV-Test



Nach: Dillner J. et al.: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: Joint European cohort study: BMJ 2008 Oct 13; 337:a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754

Tab.: Aktualisierte Empfehlungen zum Zervixkarzinom-Screening US-amerikanischer Fachgesellschaften 2012/2013

Leitlinie	Beginn	Ende	Empfohlener Screeningtest und Frequenz		Nach HE wg. benigner Erkrankung	Nach HPV-Impfung
			Alter 21–29	Alter > 30		
ACS/ASCCP/ASCP 2012	21	65	Zyto alle 3 a	Ko-Test HPV+ Zyto alle 5 a (bevorzugt) Zyto alle 3 a (akzeptabel)	nicht indiziert	keine Änderung
USPSTF 2012	21	65	Zyto alle 3 a	Zyto alle 3 a Ko-Test HPV+ Zyto alle 5 a (Alternative)	nicht indiziert	keine Änderung
ACOG 2012	21	65	Zyto alle 3 a	Ko-Test HPV+ Zyto alle 5 a (bevorzugt) Zyto alle 3 a	nicht indiziert	keine Änderung

Legende: ACS: American Cancer Society; ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP: American Society for Clinical Pathology; USPSTF: United States Preventive Services Task Force; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

\* These guidelines are intended for the general population and are not intended for women who have a history of cervical cancer, high-grade cervical precancers, DES in utero exposure, or who are immunocompromised, as with HIV infection.

Nach: Saslow et al., CA Cancer J Clin 2012; Moyer, Ann Intern Med 2012; Cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2012

Vorhersagewert von 95–99 %. Die Vorteile des HPV-Tests liegen in der standardisierten Methodik, guten Reproduzierbarkeit und in der Möglichkeit von langen Screeningintervallen. Aufgrund des extrem hohen negativen Vorhersagewertes ist die Entwicklung einer hochgradigen zervikalen Dysplasie bzw. eines Zervixkarzinoms innerhalb von 5 Jahren nach einem negativen Test sehr unwahrscheinlich (**Abb.**). Der entscheidende Nachteil des HPV-Tests ist die relativ hohe Falsch-positiv-Rate, d. h. positive HPV-Tests ohne Vorliegen einer hochgradiger Dysplasie bzw. eines Zervixkarzinoms. Dadurch müssen viele Frauen einer unnötigen weiteren Abklärung mittels Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Biopsie unterzogen werden. Dies führt zu einem hohen Aufwand, hohen Kosten und einer unnötigen Verunsicherung von Frauen mit einem positiven HPV-Test aufgrund einer transienten HPV-Infektion ohne Dysplasie.

Bei den HPV-Testsystemen werden derzeit 2 Typen unterschieden: 1. HPV-Tests, die in HPV-Hochrisikotypen und HPV-Niedrigrisikotypen einteilen, jedoch keinen typenspe-

zifischen Nachweis erlauben: 2. HPV-Tests, die einen typenspezifischen Nachweis erlauben bzw. HPV 16 und 18 isoliert nachweisen und die restlichen HPV-Typen in einer HPV-Hochrisikogruppe zusammenfassen. Der isolierte Nachweis von HPV 16 und 18 könnte eventuell eine noch gezieltere Risikostratifizierung von Frauen mit einer HPV-Infektion erlauben. Dies wird derzeit in Studien überprüft.

**Kombiniertes Screening aus Zytologie und HPV-Test als drittes Modell:** Die Testpräzision eines kombinierten Screenings liegt bei einer Sensitivität von 76–97 %, einer Spezifität von 78–95 % und einem negativen Vorhersagewert von 98–99 %. Die Vorteile eines kombinierten Screenings liegen in der hohen Erkennungsrate und den längeren Screeningintervallen. Die Nachteile dieses Screenings sind die etwas höhere Rate an weiterführenden Kolposkopien, das derzeit noch unklare Management von Frauen mit diskordanten Befunden (z. B. Pap II und positivem HPV-Test) und die unklare optimale Abfolge der

Tests. Der entscheidende Vorteil des kombinierten Screenings – lange Screeningintervalle – kann natürlich besonders effizient in einem organisierten Screening umgesetzt werden. Darunter fällt z. B. ein kombiniertes Screening von Zytologie und HPV (mit isoliertem HPV-16- und HPV-18-Nachweis), bei dem Zytologie und HPV-Test gleichzeitig abgenommen und ausgewertet werden. Bei dieser Variante wird eine weiterführende Kolposkopie bei isoliertem HPV-16/18-Nachweis, bei Pap III und positivem HPV-Test bzw. ab Pap IIID unabhängig vom HPV-Testergebnis durchgeführt. Diese Variante zeigte im Rahmen von rezenten Studien eine hohe Sensitivität bei akzeptabler Anzahl an anschließend notwendigen Kolposkopien.

## Rezente Daten und Empfehlungen

Die offensichtlichen Vorteile eines kombinierten Screenings mit HPV-Test und Zytologie finden bereits in die aktuellsten Leitlinien Eingang (**Tab.**). Entscheidend ist die Einteilung der Frauen in 4 Altersgruppen, un-

terteilt hinsichtlich ihres Risikos für transiente HPV-Infektionen und Dysplasien: einerseits die Gruppe von Frauen vor dem 21. Lebensjahr, bei denen in allen Leitlinien kein Screening empfohlen wird, da bei dieser Gruppe in vielen Fällen eine transiente HPV-Infektion vorliegt und das Risiko für das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie bzw. eines Zervixkarzinoms sehr unwahrscheinlich ist; andererseits die Gruppe von Frauen zwischen dem 21.–30. Lebensjahr, bei denen ein alleiniges zytologisches Screening alle 3 Jahre empfohlen wird. Das Weglassen des HPV-Tests liegt an der hohen Rate von transienten HPV-Infektionen in dieser Gruppe, die in der Mehrzahl der Fälle nicht zu einer Dysplasie führen. In die dritte Gruppe fallen Frauen zwischen dem 30.–65. Lebensjahr. In dieser Gruppe empfehlen alle drei aktuellen Leitlinien einen Ko-Test von

Zytologie und HPV-Test alle 5 Jahre. Die Empfehlungen unterscheiden sich lediglich darin, ob ein zytologisches Screening alle 3 Jahre eine gleichwertige oder etwas schlechtere akzeptable Alternative zum kombinierten Screening darstellt. Bei Frauen über dem 65. Lebensjahr – unauffällige Befunde bei den letzten zwei Kontrollen vorausgesetzt – wird kein weiteres Screening empfohlen. Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass eine abgeschlossene HPV-Impfung weder die Screeningintervalle noch -modalitäten beeinflusst. Limitierend ist die Tatsache, dass alle drei Leitlinien von amerikanischen Gesellschaften erstellt wurden und derzeit noch keine aktualisierten europäischen Leitlinien vorliegen. Die amerikanischen Leitlinien setzen ein organisiertes Screening voraus und sind daher nur mit Einschränkungen auf ein opportunistisches Screening übertragbar.

**ZUSAMMENFASSEND** muss man sagen, dass sich in den aktuellen Studien ein Vorteil eines kombinierten Screenings mit Zytologie und HPV-Test zeigt und diese Screeningvariante in den kommenden Studien weiter untersucht wird. Dadurch sollten derzeit noch offene Fragen wie das optimale Management für Frauen mit diskordanten Befunden (z. B. HPV 16 positiv, Pap II), die Definition des effizientesten Grenzwerts von Zytologie und HPV-Test für eine weitere Abklärung mittels Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Biopsie und die ideale Kombination der zwei Testsysteme (synchrone Abnahme vs. sequenzielle Abnahme von Zytologie und HPV-Test und synchrone Auswertung versus sequenzielle Auswertung des zweiten Tests erst bei Auffälligkeit des ersten Tests) geklärt werden. ■