

Zervixkarzinom-Früherkennung

Bilanz muss besser werden

Der HPV-Test findet deutlich mehr Zervix-Dysplasien. Doch bei einem einmaligen Test drohen viele Überdiagnosen.

Seit Einführung des PAP-Tests zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen in den 1970er-Jahren ist die Rate der Erkrankungen und Todesfälle in Deutschland um etwa zwei Drittel gesunken. Viele Experten sind jedoch überzeugt, dass die Reduktion noch stärker ausfallen könnte. Doch in der Frage, welche Strategie die erfolgversprechendste ist, sind Fachleute keineswegs einer Meinung. Neben einer Intensivierung der Früherkennung durch Erweiterung der Zytologie um den Test zum Nachweis einer Infektion mit bestimmten humanen Papilloma-Viren (HPV) machen mittlerweile auch Schutzimpfungen Hoffnung auf eine echte Vorbeugung gegen den Tumor. Wie die „2. Conference on Cervical Cancer Screening in Europe“ in Tübingen zeigte, ist die Auswahl der besten Strategie eine heikle Entscheidung, bei der für jedes Land Vorteile und Risiken abgewogen werden müssen. Immerhin gibt es solide Daten, die bei der Entscheidung helfen können: Erstmals wurden in Tübingen die Ergebnisse der europaweiten Studie zur verbesserten Früherkennung vorgestellt. Das Projekt wird von Prof. Dr. rer. nat. Thomas Iftner (Tübingen) koordiniert.

Die Studie, die Zahlen zum prognostischen Wert beider Verfahren liefert, zeigt, dass Frauen, bei denen weder eine HPV-Infektion noch eine zytologische Auffälligkeit vorliegt, ein sehr geringes Risiko haben, dass sich in den kommenden Jahren eine schwerwiegende Dysplasie entwickelt: Über alle Altersgruppen und alle Länder berechnet, liegt das Risiko bei doppelt-negativem

Ergebnis über fünf Jahre unter einem Prozent, nach dänischen Ergebnissen bleibt es selbst in zehn Jahren unter zwei Prozent.

Deutlich höher liegen die Risiken, wenn zumindest einer der beiden Tests positiv ausgeht: Bei positiver Zytologie und negativem HPV steigt das Risiko auf rund vier Prozent. Die umgekehrte Kombination führt hingegen zu einer Steigerung des 5-Jahres-Risikos auf zehn bis 17 Prozent. Verlaufen beide Tests positiv, liegt das absolute Risiko bei mehr als 45 Prozent.

„Die Kombination beider Untersuchungen führt zu einer höheren Sicherheit als der PAP-Test allein“, sagte Iftner. Besonders wichtig sei aber, dass bei Frauen mit negativem HPV-Test die Untersuchungsintervalle deutlich verlängert werden könnten.

An der Studie haben 32 000 Frauen teilgenommen, sie wurden über fünf bis

zehn Jahre nachbeobachtet. Insgesamt wurde bei 365 Frauen eine hochgradige Präkanzerose (CIN3) entdeckt.

Im Hintergrund der Studie steht eine ernste Frage: Wenn die Intensität der Früherkennung gesteigert wird, steigt zwar die Zahl der „vermiedenen“ Karzinome und Dysplasien. Auf der anderen Seite nimmt jedoch die Zahl der Überdiagnosen zu. Gemeint sind damit auffällige Zellveränderungen in der Zervixschleimhaut, die sich ohne weitere Therapie von selbst wieder zurückbilden würden. Von 100 mittelschweren Dysplasien (PAP-III/IIIId) würden sich nach einem Gutachten zum Vergleich verschiedener Verfahren der Zervixkarzinomfrüherkennung (http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta067_bericht_de.pdf) mehr als 95 nicht zu einem Tumor weiterentwickeln. Doch weil im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann, welche Veränderung sich innerhalb der nächsten Jahre zu einem invasiven Krebs entwickelt, raten Ärzte bei einer zytologischeren Auffälligkeit in aller Regel zu Folgeuntersuchungen und oft auch zu einer Therapie.

Wie Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry (Wolfsburg) in Tübingen ausführte, sieht die Bilanz in Deutschland folgendermaßen aus: Jährlich erkranken rund 6 580 Frauen neu an einem Zervixkarzi-

Land	Nationale Screening-Strategie		Anteil der regelmäßig untersuchten Frauen (Prozent)	Maximale Zahl der Untersuchungen im Leben einer Frau	Zervixkarzinom	
	Alter (Jahre)	Intervall (Jahre)			Sterbefälle/100 000	Neuerkrankungen/100 000
Dänemark	23–59	3	75	12	8,6	16,3
Deutschland	20–85	1	50	65	7,1	14,7
Frankreich	25–65	3	69	13	5,4	13,6
Belgien	25–64	3	78	13	6,2	12,8
Italien	25–64	3	53–74	13	4,0	11,6
Schweden	23–60	3	83	12	5,6	10,9
England	25–64	3–5	83	13	5,1	10,5
Spanien	25–65	3	27	13	3,6	10,3
Niederlande	30–60	5	77	6	3,8	9,4
Finnland	30–60	5	93	6	3,0	6,2

Quellen: BR J Cancer 2004; 91: 935–941; Eur J Cancer. 2000; 36: 2177–2188., 3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004.

In keinem anderen europäischen Land sollen Frauen so früh, so lange und so oft einen PAP-Abstrich machen lassen wie in Deutschland. Kein Wunder, dass angesichts von bis zu 65 Untersuchungen im Laufe des Lebens die Akzeptanz der Untersuchung eher niedrig ist. Gleichzeitig wirft die im europäischen Vergleich recht hohe deutsche Rate an Erkrankungs- und Sterbefällen Fragen nach der Qualität der in Deutschland stattfindenden Untersuchungen auf.

nom, etwa 1 760 sterben daran, im europäischen Vergleich ist das eher hoch (siehe Tabelle). Erreicht wird diese Rate, indem pro Jahr bei rund 150 000 Frauen eine durch die Zytologie entdeckte Präkanzerose einer destruktiven Behandlung zugeführt wird. Jährlich sei von einer halben bis einer Million „auffälliger“ zytologischer Befunde (Kategorien PAP IIw, III und IIIId) auszugehen, erläuterte Petry. Insgesamt weist etwa eine von neun Frauen, die an der „Vorsorge“ teilnehmen, innerhalb von fünf Jahren mindestens einen auffälligen Abstrich auf. Nach Petrys Angaben ist die Abklärung der falschpositiven Befunde zusammen mit Konisation und Hysterektomie der Vorstufen mit mehr als einer Milliarde Euro jährlich in Deutschland der teuerste Bestandteil der Krebsfrüherkennung – höher als die Kosten für die Behandlung der Zervixkarzinome.

Vor diesem Hintergrund hat die Europäische Kommission in Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Schweden und Spanien die von Iftner koordinierte Studie in Auftrag gegeben, in der die klinische Wirksamkeit – aber auch die Kosteneffektivität – einer Ergänzung der Zytologie durch HPV-Test erprobt werden sollte. Der Test basiert auf der Tatsache, dass fast alle Zervixkarzinome das Endergebnis einer persistierenden Infektion mit wenigen HPV-Typen sind. Dazu zählen vor allen die Typen HPV 16 und HPV 18, die rund 70 Prozent der Zervixkarzinome verursachen.

Diese Genese bietet die Chance, einen entsprechenden Anteil der Erkrankungsfälle durch eine Impfung zu vermeiden. Es könnten bereits ab 2006 zwei Vakzine zur Schutzimpfung gegen humane Papillomviren zugelassen werden. Spürbare Effekte auf die Zahl der Zervixkarzinome sind, angesichts der langsamen Entwicklung dieser Malignome, allerdings erst nach Jahrzehnten zu erwarten. Experten hoffen aber, dass bei einer hohen Impfrate schon innerhalb von zehn Jahren die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen deutlich zu sinken beginnt. Da die Vakzine aber keinen 100-prozentigen Schutz bieten, werden sie die Früherkennung in Zukunft nicht überflüssig machen.

Auch deshalb spielen Impfungen bislang bei der Planung der Zervixkarzinom-Früherkennung keine Rolle. Das Interesse der Experten gilt derzeit der Frage, wie man herkömmliche Zytologie und HPV-Test kombinieren kann, um eine möglichst gute Bilanz zu erzielen.

Frühere Studien hätten bereits gezeigt, dass durch den kombinierten Einsatz von Zytologie und HPV-Test mehr Zervixdysplasien diagnostiziert werden als alleine bei der konventionellen Vorsorge, erläuterte Iftner.

HPV-Test nicht bei jungen Frauen

Prof. Mark Schiffman von den National Institutes of Health der USA betonte in Tübingen, dass der HPV-Test nicht bei jungen Frauen angewandt werden sollte. HPV-Infektionen sind bei sexuell aktiven jüngeren Frauen sehr häufig, werden aber fast immer von der Immunabwehr schnell wieder eliminiert. HPV-Tests würden zu einer häufigen Überdiagnose von Läsionen führen, die von alleine in Remission gehen. Aber auch bei älteren Frauen (> 30 Jahre) liegt die „Clearance“ recht hoch, nach einem Jahr ist bei der Hälfte bis zwei Drittel der infizierten Frauen die Infektion von selbst wieder verschwunden. Auch hier kann also ein HPV-Test zu nicht unerheblichen Überdiagnosen – und zu Verunsicherung führen. Wenn positive HPV-Tests nicht massenhaft Kolposkopien nach sich ziehen sollen, ist eine gute Aufklärung der Frauen die wesentliche Voraussetzung: Bevor aus einer Infektion ein invasives Karzinom entstehen kann, vergehen meist deutlich mehr als zwölf Jahre, so die Experten.

Wie der schwedische Teil der europäischen Studie belegt, werden durch die Kolposkopie von PAP-negativen, aber HPV-positiven Frauen signifikant mehr höhergradige Dysplasien (CIN2+) diagnostiziert. „Sind diese zusätzlich entdeckten Dysplasien tatsächlich behandlungsbedürftig“, fragte sich Dr. Joakim Dillner aus Lund (Schweden), „oder haben wir nur Läsionen überdiagnostiziert, die sich im weiteren Verlauf spontan zurückgebildet hätten?“ Für eine verlässliche Antwort auf diese Frage sind längere Nachbeobachtungszeiten nötig.

Ein Primärscreening nur mit dem HPV-Test ist wohl nicht kosteneffektiv, wenn bereits eine Zytologie auf hohem Niveau wie in den Niederlanden oder Schweden praktiziert wird. In diesen Ländern finde der HPV-Test seinen Nutzen im Sekundärscreening, wo er der Zytologie in der Abklärung von positiven und unklaren Befunden (Triage) deutlich überlegen sei, so Dillner.

Was also ist die beste Strategie? Die Vorgabe der WHO/IARC ist, dass die Zervixkarzinom-Früherkennung nur alle drei bis fünf Jahre stattfinden sollte. Wenn ein einmaliger primärer HPV-Test für alle infrage kommenden Frauen in dieses Schema eingebaut würde, würde er nicht nur höhere Kosten verursachen, sondern durch sehr viele positive Befunde auch eine Zunahme der Kolposkopien um rund 50 Prozent bedingen, wie Dr. Marjolein van Ballegoijen (Rotterdam) hochrechnete.

Dillner hat in einer so genannten Markov-Simulation vier verschiedenen Szenarien durchgespielt. Danach bestand die günstigste Strategie darin, bei Frauen im Alter von 32, 41 und 50 Jahren jeweils Zytologie und HPV-Test zu kombinieren. Diese Strategie würde, bezogen auf 100 000 Frauen, 180 von zu erwartenden 200 Tumoren vermeiden und pro Frau 210 US-Dollar kosten. Sowohl die reine Zytologie in dreijährigen Abständen als auch die einmalige Kombination mit einem HPV-Test im Alter von 32 Jahren waren zum einen zehn bis 30 Prozent teurer und übersahen zum anderen mehr Tumoren.

Solche Simulationen bestätigen auch, dass der PAP-Abstrich bis auf weiteres einen Stellenwert behält, zumindest in den Ländern, in denen den Frauen eine qualitativ hochwertige Untersuchung angeboten wird. Bei unauffälligem Zytologie-Befund und negativem HPV-Test besteht für die Frau eine hohe Sicherheit, die Screening-Intervalle können auf mindestens drei bis fünf Jahre ausgedehnt werden. Die Kehrseite sind jedoch die Frauen, bei denen der HPV-Test positiv ausfällt. Ein Einsatz des Tests zum primären Screening verlangt in erster Linie die umfassende Aufklärung der Frauen über die lange Vorlaufzeit bis zur Entwicklung des Zervixkarzinoms. Dr. rer. nat. Renate Leinmüller