

# Zervixkarzinom: Chancen und Risiken des Früherkennungsprogramms

T. Iftner

*Deutschland gehört zu den Ländern mit der höchsten Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms in Westeuropa. Das ist der Fall, obwohl in Deutschland jährlich die Krebsfrüherkennung mit dem PAP-Abstrich angeboten wird und das Screening in Deutschland vom 20. Lebensjahr ohne obere Altersgrenze verläuft.*

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 7000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs und ca. 2000 sterben daran. Das entspricht einem Anteil von 4% an allen Krebserkrankungen und 2% an allen Krebssterbefällen bei Frauen. Bei Frauen unter 50 Jahren steht die Neuerkrankungsrate an Gebärmutterhalskrebs an zweiter Stelle und trifft damit Frauen in ihrem produktivsten Alter. Ein Grund dafür könnte die niedrige Teilnahme der Frauen an der Früherkennung sein, die nach Schätzungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für die jährliche Vorsorgeuntersuchung für Gebärmutterhalskrebs 50%, nach anderen Quellen zwischen 35 und 85% betragen soll. Es scheinen aber auch systemimmanente Mängel dafür mitverantwortlich sein.

In zahlreichen internationalen und nationalen Studien wurden Mängel in der Qualität und der Effizienz der Krebsfrüherkennung mittels PAP-Abstrich formuliert (3). Bisher wurde angenommen, dass der PAP-Abstrich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 99,9% für die Erkennung der schwergradigen Vorstufen des Zervixkarzinoms aufweist (4). Die tatsächliche Sensitivität für die Detektion einer schwergradigen Dysplasie muss heute dagegen als deutlich niedriger angesehen werden. In einem amerikanischen Technology Assessment Report wurde zusammenfassend nur eine Sensitivität von circa 50% gefunden (3). Dies deckt sich mit dem Ergebnis zweier nationaler Studien mit insgesamt 12 000 Frauen aus Gesamtdeutschland, die Sensitivitätswerte für den einmaligen PAP-Abstrich zwischen 20 und 44% im



Prof. T. Iftner

welche in europäischen Nachbarländern wie in den Niederlanden normaler Standard sind. Hier werden 4% aller Abstrichpräparate nachgetestet, es dürfen pro Untersuchungslabor nicht mehr als 2,5% aller Diagnosen PAP-IIw- bzw. -IIIä-Äquivalent sein, und es finden in allen Regionen des Landes regelmäßige Nachbarbeurteilungsseminare für schwierig zu beurteilende zytologische Präparate statt. Weitere mögliche Gründe für die mangelnde Sensitivität eines einmaligen PAP-Abstriches ergeben sich aus Abnahmefehlern und Fehlern bei der Befundung.

Eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von zervikalen Krebsvorstufen und Gebärmutterhalskrebs ist die persistente Infektion mit sogenannten Hochrisikotypen von Humanen Papillomviren (HR-HPV-Typen), die bei 99,7% aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs nachgewiesen werden können. Die HR-HPV-Typen 16 und 18 wurden bereits 1995 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als kanzerogen für den Menschen (Klasse I) klassifiziert (IARC 1995),

Routine-Screening ermittelten. Ein Grund dafür könnte das Fehlen von überwachenden, flächendeckenden, qualitätssichernden Maßnahmen sein,

und 2005 wurde die Liste von der WHO um die Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, und 66 erweitert (1).

In Deutschland ist laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) derzeit ein Primärscreening mit dem HPV-Test in Kombination mit dem PAP-Abstrich nicht indiziert. Evaluiert und positiv bewertet wird der Einsatz der HPV-Diagnostik bei unklaren zytologischen Befunden, sowie bei leicht- und mittelgradigen Präkanzerosen zur Vorhersage von Regression, Persistenz oder Progression und nach Behandlung von Dysplasien zur Kontrolle des Therapieerfolges.

Durch die Kombination des zytologischen Abstriches mit der Testung auf HR-HPV kann jedoch die Sensitivität des Nachweises von Gebärmutterhalskrebsvorstufen und -krebs entscheidend verbessert werden. Die höhere Sensitivität des HPV-Tests geht zu Lasten einer niedrigeren klinischen Spezifität (niedrigerer positiver Vorhersagewert), da mit dem Test die virale DNA auch bei gesunden HPV-infizierten Frauen in den zervikalen Zellen nachgewiesen werden kann. Somit erlaubt ein einmaliger positiver HPV-Test nur das Erkennen einer vorliegenden Infektion, jedoch nicht den Rückschluss auf eine vorliegende Erkrankung. Im Vergleich dazu ist die Zytologie nur geeignet, bereits vorliegende Läsionen zu detektieren und sagt nichts über das Risiko für zukünftige Läsionen aus. Problematisch ist, dass bei gleichzeitig negativer Zytologie und positivem HPV-Befund z. Zt. keine klaren Richtlinien für das weitere Vorgehen verfügbar sind. Bei ungenügender Aufklärung der Frauen und der Ärzte ist hier von einer erhöhten psychischen Belastung ohne einen erkennbaren Gewinn auszugehen, sowie eine Übertherapie zu befürchten, vor allem wenn Frauen unter 30 Jahren HPV getestet werden.

Im Gegensatz dazu ist der negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests dem eines negativen zytologischen Befunds deutlich überlegen und besitzt einen hohen Voraussagewert. Anwendung

sollte der HPV-Test deshalb nur bei Frauen ab 30 Jahren unter bestimmten Voraussetzungen finden. Bei einem positiven Befund für hochgradige Veränderungen, wie z. B. PAP IV und V, ist die Zytologie eindeutig und der HPV-Test überflüssig. Jedoch bereits bei PAP-III/IIId- und vor allem bei PAP-IIw-Befunden ist die Falsch-Positivrate der Zytologie relativ hoch, und die Frauen werden durch zytologische Wiederholungsuntersuchungen belastet und wegen unterlassener kolposkopischer Abklärung übertherapiert, wie die Daten zu 8236 Gebärmutterhalsoperationen zeigen, nach denen 66,4% aller operierten Frauen eine unauffälliges histologisches Ergebnis hatten (2). Diese Rate kann durch einen HPV-Test als „Abklärungstest“ (triage) deutlich gesenkt werden.

Nun liegen erstmals Zahlen zum prognostischen Wert einer kombinierten Testung aus einer durch die EU geförderten Studie mit 32 000 Frauen über 5–10 Jahre Nachbeobachtung vor, die auf der „2nd European Conference on Cervical Cancer Screening“ (Tübingen, 19.–20.9.2005) erstmals vorgestellt wurden. Diese Daten zeigen eindeutig, dass bei Vorliegen eines normalen PAP-Abstriches und negativem HPV-Test die Frauen eine hohe Sicherheit über mindestens 5 Jahre haben, keine Krebsvorstufen zu entwickeln. Über alle Altersgruppen und alle Länder berechnet, besteht bei einem solchen Testergebnis über 5 Jahre ein Risiko von unter einem Prozent. Der positive HPV- in Kombination mit einem negativen PAP-Test führt zu einer Steigerung des 5-Jahres-Risikos auf 10–17%. Verlaufen beide Tests positiv, liegt das absolute Risiko erwartungsgemäß am höchsten – bei über 45%.

Valide Untersuchungen über eine längere Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren liegen nur aus Dänemark vor. Im „Risikokollektiv“ der älteren Frauen – 40–50 Jahre – mit negativem Ausgangsbefund in Zytologie und HPV-Test blieb das Risiko auch 10 Jahre nach dem einmaligen kombinierten Test mit 1,9% sehr niedrig; bei negativer Zytologie und positivem HPV-Test für HR-HPV-Typen dagegen kletterte es in diesem Zeitraum auf 21,9%.

Die prospektiven Studien zeigen deutlich, dass die kombinierte Testung bestehend aus Zytologie und HPV-Test größtmögliche Sicherheit für die Patienten bietet und risikofrei die von der WHO geforderte Verlängerung der Screening-Intervalle erlaubt. Vor dem Hintergrund eines negativen PAP-Tests bekommt die typspezifische, persistierende Infektion mit den Typen 16 und 18 eine besonders hohe prädiktive Bedeutung. So zeigen Daten aus dem 10-Jahres-Verlauf in Dänemark für Frauen mit normalem PAP-Abstrich, die aber persistent mit HPV16 infiziert sind, für diese ein absolutes Risiko von 52% innerhalb von 10 Jahren eine schwere Dysplasie zu entwickeln – im Vergleich zu 13% für Frauen, die mit anderen HR-HPV-Typen als HPV16/18 persistent infiziert waren. Der PAP-Befund alleine zeigte keinen prädiktiven Wert, sondern leistete nur bei positivem Testausgang die Detektion inzidenter (vorliegender) Neoplasien.

Dies bedeutet, dass das klinische Management von Patientinnen in einem Früherkennungssystem, bestehend aus Zytologie und HPV-Test, die Hinzunahme HPV-typspezifischer Nachweisverfahren erfordert. Durch die Kombination mit einem zeitlich nachgeschalteten Test auf typspezifische Viruspersistenz ist eine bedürftige Reformierung des Früherkennungssystems mit verlängerten Untersuchungsintervallen für Frauen ab 30 Jahren möglich, ohne zu einer unzumutbaren Steigerung der Kolposkopie-Untersuchungen und einer Übertherapie der Frauen zu führen. Beispielrechnungen zeigen beim Vergleich des konventionellen Screenings mit einer kombinierten Testung nach 3 Jahren, dass im herkömmlichen Modus der jährlichen PAP-Testung kumulativ mehr Kolposkopien durch auf-

fällige PAP-Befunde notwendig sind als im kombinierten Testmodus mit 3-Jahres-Intervallen. Jedoch würden im neuen Modus doppelt so viele schwere Dysplasien erkannt werden. Zusätzlich hätten Frauen mit doppelt negativem Testbefund eine hohe Sicherheit, auch über die nächsten 5 Jahre keine Dysplasien zu entwickeln. Über einen längeren Zeitraum betrachtet, würde eine risikoadaptierte Früherkennungsuntersuchung sogar zu einem beständigen Rückgang an Nachuntersuchungen und notwendigen Krebstherapien führen.

Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewertes eines negativen kombinierten Testergebnisses müsste in der nächsten Screening-Runde bereits untersuchter Frauen nicht unbedingt der HPV-Test wiederholt werden, wie die Modellierungsanalyse der schwedischen Gruppe um Joakim Dillner zeigte, der ein kosteneffektives Modell mit einer kombinierten Testung im Alter von 32, 41 und 50 Jahren vorstellte. Die Rechnung geht aber nur auf, wenn die Teilnehmerate an der Früherkennung auf 80% gesteigert wird, wozu sich Einladungssysteme anbieten. Nur mit einem derart gesteuerten System kann der kompliziertere Screening-Algorithmus einer kombinierten Testung aus Zytologie und HPV sinnvoll umgesetzt werden.

#### Fazit

Über ein organisiertes Programm müssen geeignete Maßnahmen wie Einladungssystem, Patientenaufklärung, Anreizsysteme und die Schaffung von Strukturen ergriffen werden, um die Teilnehmerate an der Früherkennungsuntersuchung zu erhöhen. Zusätzlich und zeitnah muss die Qualität der Zytologie verbessert werden,

um die Sensitivität des PAP-Abstriches zu erhöhen. Qualitätssicherungsmaßnahmen zu allen Vorgängen und Tests sollten strikt und verbindlich vorgeschrieben sein. Das Programm muss regelmäßig evaluiert werden.

Ebenso ist die Einrichtung von Referenzzentren für die jeweiligen Testverfahren an akkreditierten Einrichtungen (ISO 9000), die über nachgewiesene langjährige Erfahrungen mit den jeweiligen Tests verfügen, zu fordern. Die Hinzunahme des HPV-Testes als Qualitätssicherungsinstrument zur Abklärung unklarer auffälliger Befunde in die PAP-basierte Krebsfrüherkennung in Verbindung mit einer zeitgleichen Aufklärungskampagne der Frauen und einer ausreichenden Schulung der Ärzte, würde die Qualität der Früherkennung erhöhen und das Management der Nachfolgeuntersuchungen erleichtern. Mit einem optimierten Früherkennungsprogramm könnte durch eine Einteilung der aufgeklärten Frauen in Risikogruppen eine Veränderung des Screening-Intervalles für den größten Prozentsatz der untersuchten und HPV-negativ getesteten Frauen erreicht werden und eine Fokussierung auf die Zielgruppe der Frauen mit dem größten Risiko für Zervix- und Adenokarzinome erfolgen. Für den Nachweis der persistenten Infektion mit HPV-Typen wie HPV16/18, die ein besonderes Gefährdungspotenzial darstellen, ist die Hinzunahme von Testverfahren für die HPV-Typisierung erforderlich.

#### Literatur:

1. Cogliano V, Baan R, Straif K et al. Carcinogenicity of human Papillomaviruses. *Lancet Oncology* 2004; 6: 204
2. Geraedts M, Berg D, Koester H et al. Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Baden-Baden. Nomo, 1998
3. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L et al. Evaluation of cervical cytology. AHCPR 1999 Publication No 99-E010
4. Soost HJ. Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau. Deutscher Ärzte Verlag Köln, 1987

*Prof. Thomas Iftner*  
*Institut für Medizinische Virologie,*  
*Tübingen*  
*E-Mail: bakasper@med.uni-tuebingen.de*