

Screening auf Zervixdysplasie

PAP-Test, HPV-Test oder beides?

Humane Papilloma Viren der Hochrisikogruppe sind die Ursache für praktisch alle Zervixdysplasien. Sie können mittels Screening-Programmen sehr früh diagnostiziert und therapiert werden, so dass die Inzidenz eines Zervixkarzinoms als Folge einer vorgängigen Zervixdysplasie in der Schweiz sehr tief ist. Dabei stehen mit einem zytologischen und einem HPV basiertem Screening zwei unterschiedliche Methoden zur Verfügung. In diesem Artikel sollen die beiden Screeningmethoden mit Ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt werden.



Dr. med.
Alexander Markus
St. Gallen



Prof. Dr. med.
René Hornung
St. Gallen

Les papillomavirus humains (HPV) des sérotypes à haut risque sont à l'origine de pratiquement toutes les dysplasies du col utérin. Par un (programme de) dépistage elles peuvent être diagnostiquées et traitées très précocement. Pour cette raison, en Suisse, l'incidence du cancer invasif du col utérin (consécutif à une dysplasie) est très basse. Il existe actuellement deux méthodes de dépistage, l'une par frottis cytologique, l'autre par un test mettant en évidence le HPV. Le présent article propose de présenter les deux méthodes de dépistage (screening) avec leur avantages et inconvénients.

Über 99% aller invasiven Zervixkarzinome werden durch Humane Papilloma Viren (HPV) ausgelöst (1). Mehr als 170 verschiedene HP-Viren sind bekannt. Die Infektion mit HPV wird in Westeuropa auf ca. 9% geschätzt (10,11). Die Humanen Papilloma Viren werden entsprechend ihrem Risikoprofil in Hochrisiko (high risk) oder Niedrigrisiko (low risk) eingeteilt. Nach der neuesten IARC Klassifizierung von 2012 werden 12 HPV-Typen als Klasse 1 karzinogen und HPV 68 als Klasse 2A karzinogen eingestuft (2, 3, 4). Ca. 70% aller Zervixkarzinome werden dabei durch HPV 16 und 18 verursacht (5). Betroffen ist vor allem die Transformationszone der Zervix uteri, in welcher sich noch Stammzel-

len befinden (6). Die meisten Infektionen mit HPV verschwinden in den ersten beiden Jahren von selbst. Voraussetzung für eine Zellsdysplasie mit der Entwicklung eines Zervixkarzinoms ist eine persistierende Infektion mit karzinogenen Humanen Papilloma Viren. In diesem Artikel sollen die beiden Screeningmethoden mit Ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt werden.

Zytologische und histologische Nomenklatur

Für die gynäkologische Zytodiagnostik soll die seit 2014 gültige Münchner Nomenklatur III mit der bekannten Gruppeneinteilung I bis V verwendet werden (7). Hierbei kann die Herkunft der Zellveränderungen durch die Zusätze p = Plattenepithelveränderungen, g = glanduläre Veränderungen und e = Endometrium vorhanden, präzisiert werden. Der Zusatz a wird für Auffälligkeiten in der Anamnese verwendet. Bei der histologischen Nomenklatur wurde 2014 in der WHO-Klassifikation die bisher gebräuchliche Einteilung in CIN I–III zugunsten einer Einteilung in low-grade- und high-grade-Läsionen verlassen. Die CIN I zählt nun zu den low-grade squamösen intraepithelialen Läsionen. Die glandulären Dysplasien werden separat als Adenocarcinoma in situ (ACIS) bezeichnet (8,9). Es wird aber darauf hingewiesen, dass auch weiterhin die Eingrup-



Abb. 1: Portio uteri in der Nativkolposkopie mit prominenten Gefässen.



Abb. 2: Portio uteri nach Betupfen mit 3%-iger Essigsäure mit zirkulären, essigweissen Befunden mit starker Essigreaktion zwischen 12 und 4 Uhr.

Abb. 3: Portio uteri nach Betupfen mit Lugolscher Lösung mit scharfrandig begrenzter jodnegativer Zone.

pierung in eine dreistufige Terminologie möglich ist. Die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms empfiehlt weiterhin die dreistufige Einteilung in CIN I–III (2).

Zytologie (PAP-Test)

Wichtigstes Kriterium für die Beurteilung eines Abstriches ist ein gut abgenommener Abstrich. Nur so kann eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Die Abnahme erfolgt in der Regel mittels Spatel von der Ektozervix und mittels Bürste aus der Endozervix. Ein guter Abstrich sollte ausreichend Zellen aus der Transformationszone (ekto- und endodermale Zellen) enthalten. Die Abstriche können dabei sowohl mittels konventioneller Methode (Ausstreichen auf einem Objektträger mit anschliessender sofortiger Fixierung) oder Dünnschichtzytologie (Spatel und Bürste werden sofort in die Fixierlösung eingebracht) erfolgen. Der Vorteil der Dünnschichtzytologie ist, dass weitere Untersuchungen, wie z.B. der Test auf eine HPV-Infektion, ohne eine erneute Abstrichentnahme durchgeführt werden kann.

Test auf Humane Papilloma Viren (HPV-Test)

Bei der Anwendung des HPV-Testes als Screening Methode, muss darauf geachtet werden, dass nur validierte Tests angewendet werden. Dabei sollte der Test mindestens die 13 Hochrisiko-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 detektieren und die klinische Sensitivität für die Entdeckung einer CIN 2+ sollte bei 95% und die klinische Spezifität für die Entdeckung einer CIN 2+ bei 98% liegen (2, 12, 13).

Alleiniges zytologisches Screening oder HPV-Test mit/ohne zytologischem Screening?

Diese Frage wurde umfassend durch eine Literaturrecherche im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzi-

noms untersucht (2). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine alleinige HPV-Testung oder kombinierte Co-Testung (HPV-Test+PAP-Test) der alleinigen zytologischen Testung in organisierten Screening-Programmen mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren überlegen ist. So zeigte sich in der zweiten Screeningrunde eine signifikante Senkung der CIN 3+ Neuerkrankungen bei einer HPV-Testung/Co-Testung gegenüber einer alleinigen zytologischen Testung (82/100.000 vs. 159/100.000; RR 0,59) (2). Auch die Daten des Wolfsburger Pilotprojektes (WOLPHSCREEN) aus Deutschland zeigen eindrücklich, dass durch die HPV-Testung eine frühere und bessere Detektion von CIN3-Läsionen möglich ist und sich daraus in der Langzeitbeobachtung eine weitere Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms ergeben wird (19). Auch im Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus Deutschland wurde festgehalten das eine primäre Vorsorge mit HPV-Testung oder in Kombination mit der Zytologie eine signifikant bessere Detektion von CIN 3+ ermöglicht, gegenüber dem konventionellen Screening mit alleiniger Zytologie (17). Eine positive Kostenanalyse mit Vergleich von jährlichem zytologischen Screening gegenüber einem HPV-Screening alle 5 Jahre und verschiedener Triagesysteme konnte durch Petry et al. zugunsten des Screenings mittels HPV-Test nachgewiesen werden (18). Der HPV-Test weist also eine deutlich höhere Sensitivität auf als der zytologische Test bei der Detektion von CIN 2+ Läsionen und ist im Screening kostensparend. Wichtig ist aber generell die Teilnahme an einem Screening-Programm, unabhängig von der Screeningmethode (14). Eine Co-Testung, also HPV-Test und Zytologie, wird von der SGGG aktuell nicht empfohlen, da Daten aus den USA gezeigt haben, dass die Sensitivität der Co-Testung nur geringgradig höher als die des alleinigen HPV Screenings ist, die Spezifität aber erheblich geringer ist (14). Dies im Gegensatz zu Deutschland, bei dem der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), gestützt auf die Auswertung des IQWiG

Take-Home Message

- ◆ Praktisch alle Zervixdysplasien werden durch HPV der Hochrisikogruppe ausgelöst.
- ◆ Die Prävalenz einer HPV-Infektion ist dabei weltweit sehr hoch.
- ◆ Die Übertragung erfolgt fast ausschliesslich über Sexualkontakte.
- ◆ Mittels Screening-Programmen können Zervixdysplasien sehr früh diagnostiziert und therapiert werden, so dass die Inzidenz eines Zervixkarzinoms als Folge einer vorgängigen Zervixdysplasie in der Schweiz sehr tief ist.
- ◆ Mit einem zytologischen und einem HPV basiertem Screening stehen zwei unterschiedliche Methoden zur Verfügung.
- ◆ Das zytologische Screening auf Zervixdysplasien sollte alle 3 Jahre ab 21 Jahren (und bis 29 Jahren mittels Zytologie) durchgeführt werden.
- ◆ Ein HPV basiertes Screening unter 30 Jahren wird, bei sehr hoher Prävalenz einer HPV-Infektion der Hochrisikogruppe ohne Krankheitswert, nicht empfohlen.
- ◆ Zwischen 30 und 70 Jahren sollte ein Screening alle 3 Jahre mittels Zytologie oder HPV-Test durchgeführt werden.
- ◆ Das HPV basierte Screening ist sensitiver bei der Detektion von CIN 3-Läsionen, wird aber aktuell in der Schweiz in der Grundversicherung noch nicht vergütet. Eine Co-Testung (Zytologie und HPV-Testung) wird nicht empfohlen.
- ◆ Bei auffälligen Befunden sollte eine Kolposkopie mit ggf. Biopsie durchgeführt werden.

Messages à retenir

- ◆ Pour ainsi dire toutes les dysplasies du col utérin sont provoquées par des papillomavirus humains (HPV) des sérotypes à haut risque.
- ◆ La prévalence des infections HPV est élevée partout dans le monde.
- ◆ La transmission se fait quasi exclusivement par des contacts sexuels.
- ◆ A l'aide de programmes de dépistage les dysplasies du col utérin peuvent être diagnostiqués et prises en charge à un stade très précoce. Pour cette raison l'incidence du carcinome du col utérin consécutif à une dysplasie est très basse en Suisse.
- ◆ On dispose de deux méthodes de dépistage différentes : l'une par frotis cytologique, l'autre par mise en évidence de la présence de HPV.
- ◆ Le screening pour les dysplasies du col utérin devrait débuter à 21 ans (et être effectué jusqu'à 29 ans par cytologie). L'intervalle d'un examen à l'autre est de 3 ans.
- ◆ Un screening basé sur un test de dépistage HPV n'est pas recommandé en dessous de 30 ans vu la très grande prévalence, dans cette tranche d'âge, d'infections HPV avec des sérotypes à haut risque, mais sans conséquences cliniques.
- ◆ Entre 30 et 70 ans le screening devrait être effectué tous les 3 ans, soit par cytologie soit par un test HPV.
- ◆ Le screening par test HPV offre une plus grande sensibilité pour la détection de lésions CIN 3, mais le test HPV de première intention n'est actuellement pas (encore) remboursé en Suisse par l'assurance de base. Un screening simultané par cytologie et test HPV n'est pas recommandé (Co-Testing, dépistage combiné).
- ◆ Lors de screening pathologique, une colposcopie (avec biopsie) devrait être effectuée.

(17), im März 2015 ein alleiniges HPV basiertes Screening alle 5 Jahre beschlossen hat. Dieser Beschluss wurde im September 2016 dahingehend geändert, dass für Frauen >35 Jahren eine Co-Testung (HPV und Zytologie) alle 3 Jahre durchgeführt werden soll (2, 21).

Empfehlung für die Schweiz

Ein Screening auf Zervixdysplasien sollte in der Schweiz gemäss den Empfehlungen der SGGG alle 3 Jahre in den Altersklassen von 21 – 70 Jahren durchgeführt werden. Dabei sollte bei Frauen < 30 Jahren ein rein zytologisches Screening erfolgen, da die Prävalenz für eine HPV-Infektion ohne Neoplasien in dieser Population bei > 20% liegt (20). Zwischen 30 und 70 Jahren sollte entweder ein zytologisches oder HPV basiertes Screening durchgeführt werden (14). Wichtig ist dabei, dass der HPV-Test im primären Screening aktuell nicht von der Grundversicherung übernommen wird.

Kolposkopie

Beim Nachweis eines auffälligen Abstrichergebnisses sollte ergänzend eine Kolposkopie, ggf. mit Biopsie durchgeführt werden. Als Screeningmethode sollte die Kolposkopie aber nicht angewendet werden. Die Kolposkopie, als ein wichtiges diagnostisches Instrument, führt vor allem bei der Vorsorgeuntersuchung bezüglich Zervixdysplasien und Zervixkarzinom zu einer deutlich gesteigerten Sensitivität und Spezifität (15,16) im Vergleich zur alleinigen Inspektion mit Abstrichentnahme. Bei der Kolposkopie der Portio uteri muss obligat angegeben werden, ob die Epithelgrenze

zwischen Zylinder- und Plattenepithel (SC) = squamos-columnar junction) vollständig eingesehen werden konnte (2). Sollte dies nicht möglich sein, ist es ggf. erforderlich, mit Hilfe eines Zervixkanalspreitzers die Transformationszone sichtbar zu machen. Die Kolposkopie sollte möglichst immer in der gleichen Reihenfolge erfolgen. Zuerst erfolgt immer die Nativkolposkopie (Abb. 1), ggf. ergänzt durch die Betrachtung mit einem Grünfilter zur besseren Darstellung der Gefässe. Anschliessend wird die Portio uteri mit 3-5%iger Essigsäure betupft. Verdächtige Bezirke und Drüsenepithelien stellen sich anschliessend essigweiss dar (Abb. 2). Daran schließt sich das Betupfen mit Lugolscher Lösung an. Hierbei kommen auffällige Befunde jodnegativ zur Darstellung (Abb. 3). Auffällige Befunde müssen durch eine Biopsie abgeklärt werden, damit die weitere Therapie festgelegt werden kann. Die Abbildungen 1-3 stammen alle von einer Patientin und zeigen ein histologisch gesichertes CIN III (Kantonsspital St. Gallen)

Dr. med. Alexander Markus, Leitender Arzt

Prof. Dr. med. René Hornung, Chefarzt
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
alexander.markus@kssg.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel.

Literatur:

- Walboomers, J.M.M. et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999. 189(1):12-9.
- S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, Dezember 2017, AWMF-Registernummer 015/0270L
- IARC, A Review of Human Carcinogens - Biological Agents, in IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012:255-313.
- Schiffman, M. et al. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*, 2009.4:8
- Bzhalava, D. et al. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 2013. 445(1-2):224-31.
- Doorbar, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012. 30 Suppl 5: p. F55-70.
- Griesser, H. et al. Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 2013(11):1042-48.
- Stoler, M., C. Bergeron, T.J. Colgan, et al., Squamous cell tumours and precursors, in WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC.
- Wilbur, D.C. et al. Glandular tumours and precursors, in WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC
- Bruni, L. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect.Dis.*, 2010.202(12):1789-99.
- de Sanjose, S. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007. 7(7):453-9.
- Meijer, C.J. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*, 2009. 124(3):516-20.
- Stoler, M.H. et al. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *American Journal of Clinical Pathology*, 2007.127(3):335-7.
- Expertenbrief No 50 (03/2018) der SGGG
- Kyrgiou, M. et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer treatment reviews*, 2006;32(7):516-23.
- Schneider, A et al Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *International Journal of Cancer*, 2000 89(6):529-34.
- IQWiG. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. 2014 May 14. Report No.: IQWiG Berichte 222, Auftrag S13-03
- Petry, K.U. et al. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 212:132-9.
- Horn, J. et al. Significant reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project in Wolfburg, Germany (WOLPHSCREEN). *EUROGIN Amsterdam 2017 (FC 17-5)*. 2017. Ref Type: Abstract.
- Ronco, G. et al., Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2010.11(3):249-57.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening. 2016 22.11.2016; Abgerufen von: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf.