

## PRO

HPV-Test vs. PAP-Abstrich:

## Argumente für Primär-Screening durch HPV-DNA-Nachweis



Prof. Dr. med.  
Johannes Bitzer  
Basel

Die persistente Infektion der zervikalen Schleimhaut durch das humane Papillomavirus (HPV) ist eine Voraussetzung für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und seine Krebsvorstufen. Die Integration des viralen Genoms in das zelluläre Genom tritt in den frühen Stadien der Entwicklung zum Krebs ein. Der Nachweis des viralen Genoms in der Zelle durch den HPV-Test scheint deshalb für die Entdeckung präkanzeröser und Krebsvorstufen des Gebärmutterhalses folgerichtig.

Die Sensitivität des HPV-Tests zum Nachweis von CIN2+ ist deutlich höher als der Abstrich. Diese Empfindlichkeit ist in der Regel mehr als 95%. Die Ergebnisse von fünf grossen europäischen randomisierten Studien zum Vergleich von virologischem und zytologischem Screening als Teil eines Verfahrens, welches mindestens zwei Screenings umfassten [1], zeigen, dass das Screening mit dem HPV-Test eine frühere Diagnose von präkanzerösen Läsionen erlaubt. Die Erkennungsrate ist im Durchschnitt höher als 30% für CIN2+ und 22% für CIN3+ in der ersten Runde des Screenings für den HPV-Test im Vergleich zum Abstrich.

Diese hervorragende Sensitivität und der negative prädiktive Wert von nahezu 100% verleihen Patientinnen im Alter von über 35 Jahren mit dem HPV-Test einen zweimal längeren Schutz gegenüber von CIN2+ als der mit dem normalen Abstrich verbundenen [2]. Der optimale Abstand zwischen zwei HPV-Tests scheint daher, auf mindestens 5 Jahre erhöht werden zu können. In der zweiten Runde des Screenings mit dem HPV-Test nach 3-5 Jahren wurden im Durchschnitt 50% weniger CIN3+ im Vergleich zur Zytologie nachgewiesen. Bei Patientinnen älter als 50 Jahre war die kumulative Inzidenz von CIN 3+ nach sechs Jahren bei zu Studienbeginn HPV negativen Patienten, nur 0,5 % [3].

Unter den verschiedenen randomisierten Studien zeigte eine [4] zusätzlich einen Nutzen in Bezug auf die Anzahl der Läsionen, die nach zwei Runden erkannt wurden und insbesondere eine Erhöhung der Zahl verhinderter Krebserkrankungen. Ausserdem haben randomisierte Studien in Indien und Südafrika gezeigt, dass eine auf dem HPV-Nachweis basierte Strategie mit sofortiger Behandlung im Falle eines positiven Ergebnisses bei der Verringerung des Risikos von Krebs des Gebärmutterhalses, wirksamer scheint als die Strategie mit zytologischem Nachweis

oder die visuelle Untersuchung nach Anwendung von Essigsäure [5, 6].

Diese Techniken haben den Vorteil, dass sie nur wenig vom Probenabnehmer abhängig sind und die Einführung einfacher Verfahren zur Qualitätssicherung in allen beteiligten Labors erlauben. Der HPV-Test kann mit einer selbst gemachten Probenahme durchgeführt werden, damit auch Frauen, die sich noch nicht an einer Untersuchung beteiligen [7] zur Teilnahme zu bewegen. Im Gegensatz zur Zytologie stellt man für den Nachweis von HPV-HR eine hohe Übereinstimmung (87%, kappa = 0,71) zwischen Selbstgesammelten und „klassischen“ Probenahmen fest und der mit einer selbst gemachten Probenahme durchgeführte HPV-Test ist zur Erfassung von CIN2+ Läsionen zuverlässig [8]. Dies macht ihn zu einem vielversprechenden Instrument bei Patientinnen, die für ein Screening-Verfahren beim Arzt wenig zuverlässig sind und in Situationen, in denen das Versorgungsangebot in Bezug auf die Erreichbarkeit des Arztes nicht gewährleistet ist.

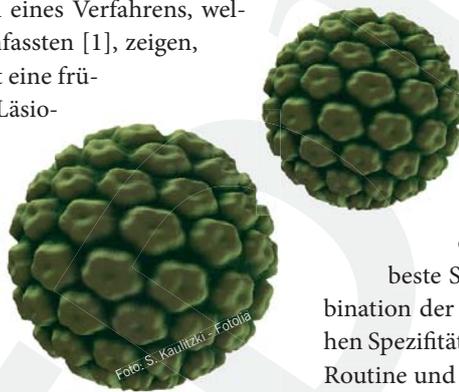
## FAZIT

Unter den verschiedenen möglichen Kombinationen von HPV-Tests und/oder Zytologie zur primären Erfassung scheint der HPV-DNA mit einer zytologischen Triage der positiven Tests die beste Strategie zu sein [9]. Sie hätte den Vorteil der Kombination der hohen Empfindlichkeit des HPV-Tests mit der hohen Spezifität der Zytologie. Bis heute verwendet kein Land in der Routine und in grossem Massstab den HPV-Tests zur Erfassung von Krebs des Gebärmutterhalses ausserhalb von Forschungs-Protokollen. Viele Fragen, die vor allem den Schwellenwert für ein positives Resultat, den diagnostischen Algorithmus nach einem positiven Test und die Screening-Strategie im Alter von 30–35 Jahren betreffen, bleiben offen. Andere Screening-Optionen sind möglich: Die Erhöhung der Positivitätsschwelle des viralen Tests, die Wiederholung des HPV-Tests, die Genotypisierung, die Verwendung von Markern der viralen Integration (mRNA E6 und E7). Sie verdienen es, in Studien mit grossen Kohorten ausgewertet zu werden.

▼ Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Basel

## + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)



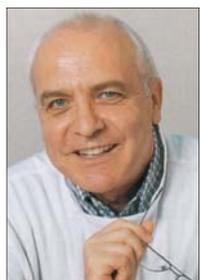
**Literatur:**

1. Lavoué V, Levêque J. Dépistage du cancer du col utérin en France : un nouvel outil pour mieux faire ou mieux faire avec un nouvel outil ? *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37: 680-2.
2. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008;122: 2294-300.
3. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011;47: 864-71.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 249-57.
5. Denny L, Kuhn L, Hu CC, Tsai WY, Wright TC, Jr. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 1557-67.
6. Gravit PE, Paul P, Katki HA, Vendantham H, Ramakrishna G, Sudula M, Kalpana B, Ronnett BM, Vijayaraghavan K, Shah KV. Effectiveness of VIA, Pap, and HPV DNA testing in a cervical cancer screening program in a peri-urban community in Andhra Pradesh, India. *PLoS One* 2010;5: e13711.
7. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120: 1505-10.
8. Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, Wardle J, Altman DG, Cuzick J. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007;14: 34-42.
9. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 88-99.

HPV-Test vs. PAP-Abstrich:

# Welcher ist der bessere Vorsorgetest beim Zervixkarzinom?

CONTRA



Prof. (em) Dr. med.  
Siegfried Heinzl  
Basel

Der Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und Zervixkarzinom ist heute nicht mehr strittig und allgemein anerkannt. Dies hat und hatte die Forschung beflügelt und wir wissen heute sehr viel mehr über die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. Auch ist es heute möglich HPV-Virus-DNA nachzuweisen.

Der Zervixabstrich nach Papanicolaou hat bisher mitgeholfen das Zervixkarzinom zurückzudrängen, indem Vorstufen und Frühstadien des Zervixkarzinoms erkannt

werden können. Der Abstrich gilt weltweit als Vorzeigemodell der sekundären Prävention.

Der PAP-Abstrich im Rahmen der jährlich bzw. dreijährlichen Routinekontrolle der Frau ist seit 40 Jahren in den entwickelten Ländern etabliert. Natürlich hat der Abstrich auch Nachteile. So ist die Sensitivität eines einzelnen Abstrichs zu gering. Auch können Fehler bei der Abnahme, wie auch bei der Beurteilung vorkommen. Deshalb sind beim PAP-Abstrich serielle Untersuchungen nötig, um die nicht optimale Sensitivität zu erhöhen.

Neu stellt sich nun die Frage ob der HPV-Nachweis geeignet ist, den PAP-Abstrich als Screeningmethode zu ersetzen. Dies wird sehr unterschiedlich diskutiert.

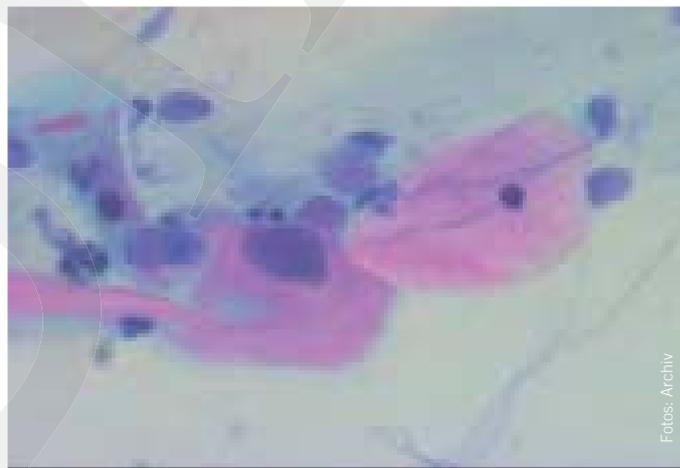
HPV-Infektionen können heute mit der HC2- oder der PCR-Methode nachgewiesen werden. Die Sensitivität dieser Tests ist sehr hoch, die Spezifität jedoch nicht. Der Häufigkeitsspitzen der HPV-Infektionen liegt, sofern bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, zwischen 20 und 25 Jahren. Die kumulative Inzidenz liegt nach mehreren Jahren nach dem ersten GV, je nach Abhängigkeit des Sexualverhaltens bei 50%. Bei 60–80% der Infizierten ist nach ca. einem Jahr jedoch keine Infektion mehr nachweisbar. Von Frauen, welche sich mit einem High risk-Virus infiziert haben, entwickeln nur wenige (5–40%) eine zytologische Auffälligkeit. Besteht eine Infektion über Jahre, so kann sich eine Krebsvorstufe entwickeln. Auch bei diesen Fällen entwickelt sich ein Zervixkarzinom meist selten.

Sehr viele Frauen (ca 80%) machen in ihrem Leben eine HPV-Infektion durch. Meist heilt die Infektion ab. Bei all diesen Frauen würde bei einem HPV-Nachweis eine unnötige Aufregung entstehen. Krebsangst und auch Probleme in der Partnerschaft („Du hast mich betrogen!“) sind die Folge. Deshalb stellt der HPV-Test keine optimale Screeningmethode dar. Er entspricht auch nicht den Vorgaben für eine Screeningmethode, d.h. viele der positiven Fälle werden niemals ein Zervixkarzinom entwickeln. Auch ist der Test, vor allem die PCR-Methode, nicht billig. Der Vorteil der grösseren Untersuchungsintervalle, welcher immer ins Tref-

fen geführt wird, ist gering, denn der Abstrich ist nur ein kleiner Teil im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung. Mammae und das Genitale sollten ja weiterhin regelmässig kontrolliert werden.

Hingegen gibt es bei bestimmten zytologischen Auffälligkeiten (rez. PAP IIw, PAP III, ASCUS etc.) gute Indikationen, den HPV-Test durchzuführen. In diesen Fällen hilft der HPV-Test vor allem Unsicherheiten zu eliminieren.

Der PAP-Abstrich ist heute etabliert. Wir kennen seine Vor- und Nachteile und wissen mit diesen umzugehen. Wenn man kurzfristig auf eine vollkommen neue Vorsorgetaktik umstellt, entsteht eine grosse Unsicherheit unter den Betroffenen, was in der Folge zu Verweigerung führen kann. Eine Untersuchung, welche nur alle 5 oder 10 Jahre durchgeführt werden muss, kann ja nicht wichtig sein.



Zytologische Vorsorge: Pap-Test

Der HPV-Test ist ein guter Virustest, aber ein schlechter Krebstest. Deshalb besteht zur Zeit kein wichtiger Grund, dem Druck der Industrie nachzugeben und den PAP-Abstrich zu Gunsten des HPV-Testes über Bord zu werfen. Der PAP-Abstrich ist sicherlich nicht ideal, wie ihm manchmal nachgesagt wird. Aber der HPV-Nachweis als Screeningtest kann die Nachteile des PAP-Testes nicht eliminieren. Eine Umstellung ist erst dann sinnvoll, wenn die vielen falsch positiven Fälle zurück gedrängt werden können.

▼ Prof. (em.) Dr. med. Siegfried Heinzl, Basel