

Neue Möglichkeit in der Zervixkarzinom-Vorsorge

HPV-Selbsttest

Das zytologische Gebärmutterhalskrebs-Screening führte in entwickelten Ländern erfolgreich zu einer Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms und der hierdurch bedingten Sterbefälle. Dagegen zeigt sich in Entwicklungsländern kein entscheidender positiver Einfluss des zytologischen Screenings. Seit der Einführung von HPV-Impfprogrammen sehen sich auch entwickelte Länder wieder vor die Frage gestellt wie ein den Gegebenheiten angepasstes Screeningprogramm aussehen sollte. [1]

Dans les pays développés, le dépistage cytologique du cancer du col utérin a réduit l'incidence de ce cancer et des décès qu'il induit. Dans les pays en voie de développement, cet impact positif n'apparaît pas. Depuis l'introduction des programmes de vaccination contre le HPV dans les pays développés, le programme de dépistage doit s'adapter et prendre en compte ce nouvel élément (1).

In den letzten Jahren wurde der Einsatz eines Tests auf HPV, auch mit der Option eines Selbsttests, als mögliche Ergänzung oder als Ersatz des zytologischen Screenings diskutiert. [1, 2] Es hat sich gezeigt, dass HPV-Tests sensibler sind als zytologische Screeningmethoden, wenn auch weniger spezifisch, und kostengleich pro detektiertem CIN2+. [3, 4]

Eine Möglichkeit für ressourcenarme Länder, ein Vorsorgeprogramm zu etablieren?

In Schwellen- und Entwicklungsländern ist das Zervixkarzinom die häufigste oder zweithäufigste Krebserkrankung der Frau. [1] Um ein adäquates Vorsorgeprogramm für diese Länder zu entwickeln, muss auf verschiedene Schwierigkeiten, wie etwa die Kosten, eine unzureichende Infrastruktur und den Bildungsstand der Bevölkerung, eingegangen werden.

Bhatla et al. untersuchten auf die Gegebenheiten einer ressourcenarmen Region abgestimmte Screeningstrategien. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Kombination eines Essigsäuretests mit nachfolgendem HPV-Test im Falle eines positiven Resultats ein angemessenes Screeningvorgehen darstellt. Dies erlaubt mit relativ geringen Mitteln bei einer einmaligen (Vorsorge-)Untersuchung eine Diagnostik mit einer Sensitivität von 90,9% und einer Spezifität von 90,4%. [5] Allerdings löst dieser Ansatz nicht das Problem der Erreichbarkeit von Gesundheitseinrichtungen zum allgemeinen Screening.

Zhao et al. führten eine Studie mit 13140 chinesischen Frauen aus der ländlichen Bevölkerung im Alter von 17–56 Jahren durch, in welcher sie verschiedene Screeningmethoden, wie einen HPV-Selbsttest, einen durch einen Arzt genommenen HPV-Test, den Essigsäuretest und die Dünnschichtzytologie, miteinander verglichen. Ihre Ergebnisse zeigten eine höhere Sensitivität des HPV-Selbsttests gegenüber der Dünnschichtzytologie und vergleichbar



Sarah Untiet
Genf



Prof. Dr. med. Patrick Petignat
Genf

gute Ergebnisse in den untersuchten Altersklassen. [6] Diese Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer mexikanischen Studie unter Frauen mit niedrigem sozioökonomischen Status, die für den HPV-Selbsttest eine 3,4-fach höhere Sensitivität gegenüber dem Pap-Test fand. [7] Dieser Ansatz würde nur noch von den positiv-getesteten Frauen eine weitere Abklärung in einem Gesundheitszentrum verlangen. Bereits 2003 zeigte allerdings eine Studie zur Akzeptanz des HPV-Selbsttests im ländlichen China, dass der Bildungsstand der Frauen die grösste Hürde bei der Einführung eines solchen Tests darstellt, so dass eine ausgiebige Aufklärungsarbeit notwendig wäre. [8]

Almonte et al. sehen ebenso in dem HPV-Test eine gute Screeningmethode, besonders in Regionen, in welchen ein zytologisches Screening nicht umsetzbar ist. Auf lange Sicht halten sie die Umsetzung eines Impfprogramms für jüngere Frauen in Kombination mit einem HPV-Screening der über 30-jährigen für den praktikabelsten Ansatz. Dies werde aber vorerst an den hohen Kosten für Impfung und HPV-Test scheitern, wobei es bereits Entwicklungen zu günstigen, leicht auszuwertenden HPV-Tests gebe. [1]

Herausforderungen in nicht ressourcenarmen Regionen

In Ländern mit bereits bestehendem Vorsorgeprogramm und teilweise eingeführtem Impfprogramm ist die Fragestellung eine andere. Hier besteht die Notwendigkeit ein Screening zu entwickeln, das hochsensitiv ist und dabei einen möglichst hohen Prozentsatz der Frauen erfassen kann. Gleichzeitig darf nicht vergessen werden, eine adäquate Vorsorge für diejenigen Frauen zu gewährleisten, die aufgrund ihres Alters nicht am Impfprogramm teilnehmen konnten oder sich gegen eine Impfung entschieden haben. Eine weitere Herausforderung ist es, eine Vorsorge zu entwickeln, die auch Frauen einbindet, die bislang nicht am Screening teilnehmen, da bezogen auf die Industrienationen in dieser Gruppe etwa die Hälfte aller Zervixkarzinome auftritt. [3]

Verschiedene Autoren sehen in der Einführung eines HPV-Selbsttests eine Möglichkeit diesen Herausforderungen zu begegnen. Um die Möglichkeit der Einführung von Selbsttests zu sondieren, wurden unterschiedliche Studien zur Akzeptanz eines HPV-Selbsttests durchgeführt. [1, 3, 5]

Bais et al. fanden in ihrer Studie mit niederländischen Frauen, die bislang nicht am Screening teilgenommen hatten, eine Teilnahmequote von 31,3% am Selbsttest verglichen mit einer Kontrollgruppe, die einen zweiten Aufruf zur Teilnahme am nationalen

Screeningprogramm erhielt (Konventionelle Zytologie; Teilnahme: 17,6%). Gleichzeitig ergab ihre Studie eine vergleichbare Kosten-spanne für beide Methoden pro detektiertem CIN2+. [3]

Eine Studie von Forrest et al. ergab, dass 65% der Teilnehmerinnen am Selbsttest teilnehmen würden, wenn er Teil der staatlichen Vorsorge wäre. Es sollte jedoch beachtet werden, dass 85% dieser Kohorte zuvor schon einen Pap-Test hatten, somit schienen sie der Vorsorge gegenüber positiv eingestellt zu sein. Weiterhin berichtete diese Studie kaum Ablehnung des Tests aus kulturellen oder religiösen Motiven, allerdings hatten vielen Frauen Bedenken den Test technisch nicht richtig durchzuführen. [9] Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Barata et al., deren Studie ebenso zeigte, dass viele der teilnehmenden Frauen Bedenken hatten, sie könnten Fehler in der Anwendung des Selbsttests machen und der Test damit ungenauer sein als der Pap-Test. Als vorteilhaft wurde empfunden, dass der Selbsttest weniger zeitaufwändig und unangenehm als die gynäkologische Untersuchung sei. Einige Teilnehmerinnen gaben an, den Selbsttest vorzuziehen oder erst mit diesem am Screeningprogramm teilnehmen zu wollen. [10]

Gleichzeitig zeigte eine Studie von Papa et al., dass die Teilnehmerinnen sehr bereitwillig einen HPV-Test machen lassen würden, aber ihr Krebsrisiko im Falle eines positiven Testergebnisses zu hoch einschätzten. Dies zeigt die Notwendigkeit einer genauen Erklärung der Bedeutung eines positiven Testergebnisses auf. [11] Generell zeigte sich in all diesen Studien ein Bedarf nach Optionen, so könnte eine Möglichkeit sein, den HPV-Test alternativ als Selbsttest und als Test in der ärztlichen Praxis anzubieten. [10]

Als weiteres positives Argument wird angeführt, dass das HPV-Screening signifikant sensibler für CIN2+ ist als das zytologische Screening. [4] Dies erscheint besonders wichtig, da zu erwarten ist, dass durch die HPV-Impfung Krebsvorstufen immer seltener werden sollten, was einen direkten schwächenden Einfluss auf den positiv-prädiktiven Wert des vergleichsweise weniger sensitiven zytologischen Screenings hat. [1]

Wie sollte mit einem positiven Selbsttest verfahren werden?

Sollte ein HPV-Selbsttest eingeführt werden, erscheint die Erstellung eines Screeningalgorithmus sinnvoll, der das Vorgehen im Falle eines positiven Testergebnisses erläutert. Es hat sich gezeigt, dass eine Kombination von HPV-Test und Zytologie eine Vorsorge mit hoher Sensibilität und Spezifität bietet. [5] In der Literatur wurden verschiedene Vorgehensweisen diskutiert, von denen nachfolgend zwei dargestellt werden:

Gök et al. luden in ihrer Studie Frauen mit einem HPV-positiven Selbsttest zu einem Pap-Test ein und boten im Fall einer positiven Zytologie eine Kolposkopie an. Im Falle einer negativen Zytologie wiederholten sie HPV und den Pap-Test nach einem Jahr und führten die Frauen einer Kolposkopie zu, falls ein Test positiv war. Wenn beide Tests negativ ausfielen entliessen sie sie in den normalen Screeningrhythmus. [12] Zur Einsparung des Pap-Tests wurde ebenfalls überlegt eine Dünnschichtzytologie aus den Residuen des HPV-Test durchzuführen, falls dieser positiv ausfällt. [5]

Unserer Auffassung nach böte sich ein Algorithmus an, nachdem Frauen alle 3-5 Jahre auf HPV getestet würden, mit gleichbleibendem Testabstand bei HPV-negativen Frauen. Ein positiver HPV-Test würde auf die Hochrisikotypen 16 und 18 nachgetestet werden und im Falle des Nachweises eines dieser Typen, würde eine

Kolposkopie folgen. Im Falle eines HPV-positiven Tests aber negativen Tests für HPV 16 und 18, würde eine Dünnschichtzytologie erstellt werden. Einer positiven Zytologie würde eine Kolposkopie folgen, einer Negativen eine Wiederholung des HPV-Tests und der Zytologie nach 6-12 Monaten. Wäre einer der Tests positiv, würde sich eine Kolposkopie anschliessen, wären beide negativ, würden die Frauen wieder in den normalen Screeningrhythmus zurückkehren.

Aus unserer Sicht bietet dieser Vorschlag den Vorteil, dass für das allgemeine Screening eine Probe ausreicht, die auch als Selbsttest genommen werden kann. Dies könnte zu einer erhöhten Teilnahmebereitschaft führen und durch die Kombination von HPV-Test und Zytologie eine hoch sensible und spezifische Vorsorge erreicht werden.

Sarah Untiet, Dr. med. MPH Nicole Schmidt, Prof. Dr. med. Patrick Petignat

Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de Gynécologie
Boulevard de la Cluse 30, 1211 Genève 14
sarah.untiet@hcuge.ch

PD Dr. med. Pierre Vassilakos

Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales

Take-Home Message

- ◆ Ein HPV-Test könnte für Länder ohne Screening eine gute Möglichkeit der Gebärmutterhalskrebsvorsorge darstellen
- ◆ Für Länder mit bestehendem Vorsorgeprogramm bedeutet der HPV-Test eine gute Erweiterung mit einer höheren Sensibilität für CIN2+
- ◆ Besonders die Kombination von HPV-Test und Zytologie als Triage-Test bietet eine Vorsorge mit hoher Sensibilität und Spezifität, die auch nicht-geimpften Frauen gerecht wird
- ◆ Die Möglichkeit des HPV-Tests als Selbsttest bietet die Chance auch Frauen zu erreichen, die bislang nicht an der Vorsorge teilnehmen
- ◆ Der HPV-Test könnte optional beim Arzt und als Selbsttest angeboten werden, um aktuelle Vorsorgeteilnehmerinnen im Programm zu halten

Messages à retenir

- ◆ Dans les pays en voie de développement où le dépistage cytologique est absent, le test HPV pourrait être une alternative.
- ◆ Dans les pays où le dépistage existe, l'ajout du test HPV au programme améliorerait la sensibilité pour les CIN 2+.
- ◆ En cas de résultat positif du test HPV, l'examen cytologique améliore la sensibilité et la spécificité du dépistage. Il répond alors aux exigences des femmes vaccinées et non-vaccinées.
- ◆ L'option du test HPV par auto-prélèvement favoriserait l'accès à la prévention pour les femmes qui ne participent pas actuellement au dépistage.
- ◆ Laisser le choix entre l'auto-prélèvement et le test HPV pratiqué par le médecin permettrait de maintenir les femmes actuellement dépistées dans le programme de prévention.

Literatur:

1. Almonte, M., P. Sasieni, and J. Cuzick, Incorporating human papillomavirus testing into cytological screening in the era of prophylactic vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011. 25(5): p. 617-29.
2. Petignat, P. and P. Vassilakos, Is It Time to Introduce HPV Self-Sampling for Primary Cervical Cancer Screening? *J Natl Cancer Inst*, 2012.
3. Bais, A.G., et al., Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer*, 2007. 120(7): p. 1505-10.
4. Cuzick, J., et al., Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*, 2006. 119(5): p. 1095-101.
5. Bhatla, N., et al., Adjunctive testing for cervical cancer screening in low resource settings. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012.
6. Zhao, F.H., et al., Pooled Analysis of a Self-Sampling HPV DNA Test as a Cervical Cancer Primary Screening Method. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(3): p. 178-88.
7. Lazcano-Ponce, E., et al., Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. 378(9806): p. 1868-73.
8. Tisci, S., et al., Patient Acceptance of Self-Sampling for Human Papillomavirus in Rural China. *J Low Genit Tract Dis*, 2003. 7(2): p. 107-116.
9. Forrest, S., et al., Attitudes to self-sampling for HPV among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in Manchester, UK. *J Med Screen*, 2004. 11(2): p. 85-8.
10. Barata, P.C., et al., Discussions about self-obtained samples for HPV testing as an alternative for cervical cancer prevention. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2008. 29(4): p. 251-7.
11. Papa, D., et al., Assessing the role of education in women's knowledge and acceptance of adjunct high-risk human Papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Low Genit Tract Dis*, 2009. 13(2): p. 66-71.
12. Gok, M., et al., HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*, 2010. 340: p. c1040.