

Zervixkarzinom

Ist ein Screening im Zeitalter der HPV-Impfung noch sinnvoll?

Seit der Zulassung des ersten Impfstoffes gegen Humane Papillomaviren 2007 in der Schweiz ist das Wissen um das Virus und die potentiellen Folgen einer Infektion zwar gestiegen, aber auch heute 10 Jahre später kennt ein Grossteil der Bevölkerung dieses Virus nicht. Dies scheint zunächst erstaunlich, da die Infektion mit HP-Viren die häufigste sexuell übertragene Infektion weltweit darstellt und sich über 80% aller sexuell aktiven Menschen im Laufe ihres Lebens zumindest mit einem HP-Virus-Typen infizieren.

+ Depuis l'approbation du premier vaccin contre le virus du papillome humain en Suisse en 2007, la connaissance de ce virus et les conséquences potentielles d'une infection ont augmenté, mais aujourd'hui encore, 10 ans plus tard, une majorité de la population ne connaît pas ce virus. Au début, cela semble surprenant, puisque l'infection avec des souches de VPH est la plus commune des infections sexuellement transmises dans le monde entier et environ 80% de toutes les personnes sexuellement actives sont infectés dans leur vie, au moins avec un type du virus HP.

Über 90% der HPV-Infektionen verlaufen allerdings asymptomatisch, werden gar nicht bemerkt und hinterlassen keinen Schaden. Nur in einem sehr kleinen Anteil von Frauen können die sogenannten Hochrisiko-Typen (hr HPV) einen malignen Prozess initiieren. Die häufigste HPV-assoziierte maligne Neoplasie stellt das Zervixkarzinom dar, aber auch bei einem Teil der Anal-, Vaginal- und Vulvakarzinome, sowie einigen oropharyngealen Malignomen ist eine Infektion mit HPV der Auslöser.

Beim Zervixkarzinom können sich bei einer hr HPV-Persistenz präkanzeröse Läsionen verschiedenen Schweregrades Stufe für

Stufe nacheinander entwickeln. Bleibt eine Therapie aus, kann daraus letztlich ein Zervixkarzinom resultieren.

Ca. 70 Prozent der Zervixkarzinome werden durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht (Abb. 1). Gegen diese beiden Typen wirken auch die beiden aktuell in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe Cervarix® und Gardasil®.

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) empfiehlt die Impfung für alle Mädchen von 11 bis 14 Jahren sowie für 15- bis 19-jährige Mädchen eine Nachholimpfung. Auch für Frauen bis 26 Jahre ist die Impfung sinnvoll und wird im Rahmen kantonaler Impfprogramme bezahlt. Seit 2015 besteht auch für männliche Jugendliche eine Impfempfehlung und seit Juli 2016 wird diese von den Krankenkassen im Rahmen der kantonalen Impfprogramme bezahlt (1).

Das aktuelle Screening

Während weltweit das Zervixkarzinom das zweithäufigste Krebsleiden von Frauen mit über 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr darstellt, weist die Schweiz eine der geringsten Inzidenzen auf. Jährlich erkranken hier ca. 250 Frauen neu an einem Zervixkarzinom und 80-90 Frauen sterben daran.

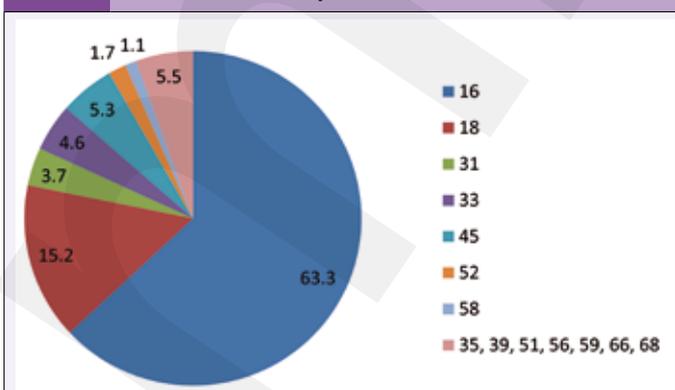
Die Ursache für diese geringe Rate liegt zumindest zum Teil an der Teilnahme an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen, die in der Schweiz ein opportunistisches zytologisches Screening des Gebärmutterhalses enthalten.

Das lange Zeitintervall von ca. 10 Jahren bei immunkompetenten Frauen zwischen hr HPV-Infektion und Auftreten des Zervixkarzinoms erlaubt die frühe Entdeckung und Therapie von prämaligen Läsionen. Das HP-Virus, weist einen strikten Gewebetropismus auf. Es befällt bestimmte Zellen der sogenannten Transformationszone der Zervix. Das Screening erfolgt deshalb mittels zytologischen Zellabstrichen der Endo- und Ektozervix. Die falsch-negativ Rate dieser Methode ist leider hoch (durchschnittlich 50%), insbesondere bei glandulären Läsionen (2). Dabei schneiden der herkömmliche Papanicolaou-Test und die Dünnschichtzytologie gleich gut bzw. schlecht ab (3). Um die relativ tiefe Sensitivität zu erhöhen muss die Zytologie regelmässig wiederholt werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Untersuchungen bei unauffälligem Ergebnis ist in Diskussion. Die Empfehlungen liegen aktuell laut



Dr. med. André B. Kind, MPH
Basel

ABB. 1 HPV-Typen und ihre prozentualen Anteile an Zervixkarzinomen in Europa nach (8)



SGGG bei Kontrollen alle zwei Jahre zwischen 21–29 Jahren und alle drei Jahre zwischen 30–70 Jahren (4).

Werden Veränderungen am Gebärmutterhals mittels Zytologie frühzeitig erkannt, müssen häufigere Kontrollen oder im Falle von schweren Dysplasien eine Therapie mittels Konisation erfolgen. Wegen auffälligen Abstrichergebnissen müssen tausende von Frauen regelmässig in ärztliche Kontrollen und ca. 5000 Frauen werden jährlich konisiert.

Trotz enormem finanziellem Aufwand konnte das zytologische Screening zwar die Inzidenz des Zervixkarzinoms senken, dieses aber nicht eliminieren. Deshalb wird nach Alternativen zu den bisherigen Screeningmethoden gesucht. Dabei ist der zervikale HPV-Test in Diskussion. Die HPV-Testung weist eine wesentlich höhere Sensitivität als der PAP-Abstrich (5) auf und wird sich in den nächsten Jahren auch in der Schweiz zumindest als alternative Methode bei über 30 jährigen Frauen etablieren. Der HPV-Test ist zwar der aktuell beste Screeningtest, aufgrund seiner geringen Spezifität aber alles andere als ein perfekter Test.

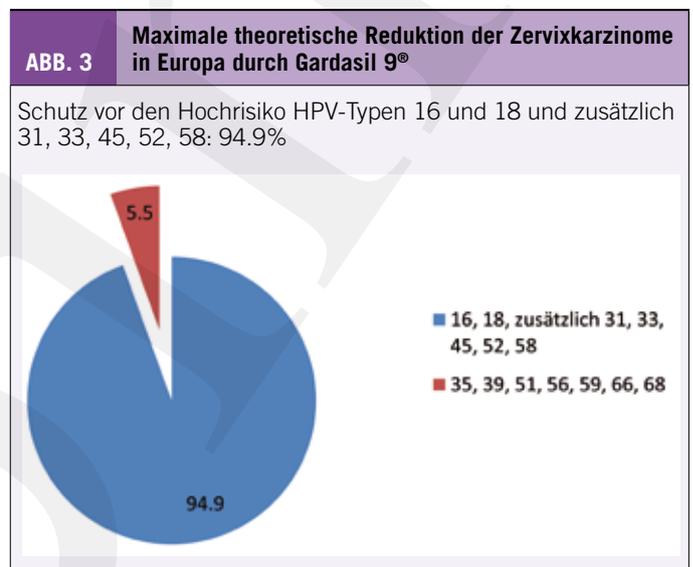
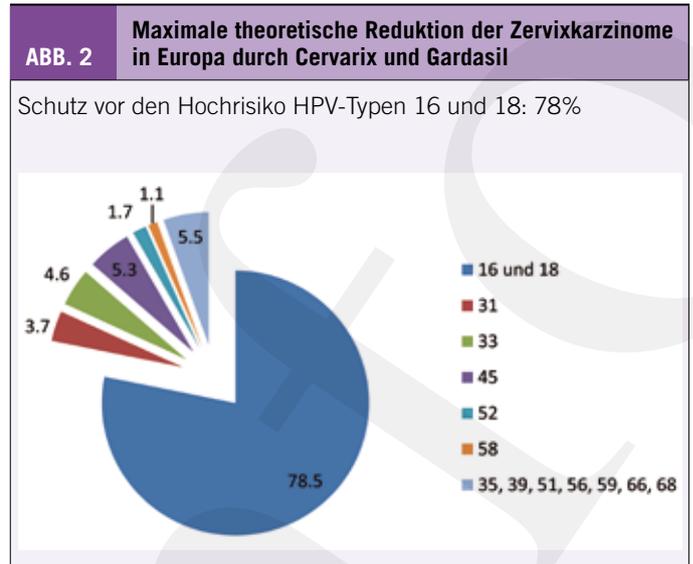
Zervixkarzinom-Screening nach HPV-Impfung

Mit der HPV-Impfung ist eine primäre Prävention des Zervixkarzinoms möglich: Bei geimpften Frauen entstehen viel seltener Krebsvorstufen (CIN). Damit erhofft man sich auch eine Reduktion der invasiven Zervixkarzinome.

In einer idealen Welt, gäbe es einen Impfstoff, der zu 100% gegen 100% aller hr HPV-Typen lebenslang wirkt und den 100% aller Menschen erhalten. Damit wäre das Zervixkarzinom auszurotten und ein Grossteil anderer HPV-assoziiertes Malignome auch.

Die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe zeigen eine bis zu 100% Effektivität bei der Verhinderung von Krebsvorstufen im anogenitalen Bereich. Allerdings nur gegen die Typen 16 und 18 und wenn die Impfung vor Aufnahme der sexuellen Aktivität durchgeführt wurde. Damit lassen sich circa 70 Prozent aller Zervixkarzinome verhindern (Abb. 2). Es besteht aber weiterhin ein 20- bis 30-prozentiges Risiko, durch einen der 13 anderen hr HPV-Typen infiziert zu werden und an einem Zervixkarzinom zu erkranken.

In Europa ist seit 2015 Gardasil 9[®] zugelassen. Dieser Impfstoff enthält 5 zusätzliche hr HPV-Typen. Damit können ca. 90% aller Zervixkarzinome verhindert werden (Abb. 3). 100% sind das noch immer nicht und Gardasil 9[®] wird in der Schweiz nicht vor 2018 zugelassen werden. Wie bei den beiden anderen Impfstoffen ist noch nicht abschliessend geklärt, wie lange die Impfmunität anhält und ob eine Auffrischimpfung notwendig sein wird. Ein weiteres Screening wird also auch mit Gardasil 9[®] notwendig sein. Ausserdem ist es möglich, dass in einer Bevölkerung mit hoher Impftrate die Prävalenz anderer onkogener Viren steigt und somit die Inzidenz des Zervixkarzinoms wieder zunimmt. Von einer hohen Impftrate sind wir in der Schweiz allerdings weit entfernt. Trotz inzwischen über 200 000 geimpften Mädchen und Frauen in der Schweiz und 180 Millionen applizierten Impfdosen weltweit ist die Diskussion über die Sicherheit der HPV-Impfung immer noch enorm. In zahlreichen Studien und Empfehlungen nationaler und internationaler Gremien wurde die Sicherheit eindeutig bestätigt. Zwischen 2011 und 2015 lag die Impftrate in der Schweiz bei durchschnittlich 55% mit grossen regionalen Unterschieden. Leider ist die Impftrate ausgerechnet in vielen der Kantone am niedrigsten, die auch die höchsten Zervixkarzinomraten haben, also bisher auch nicht ausreichend an der Krebsvorsorge teilnehmen.



Im Vergleich dazu waren 2012 in Australien 80% aller Frauen geimpft und es zeigen sich bereits deutliche Senkungen in den Erkrankungsraten an Vorstufen des Zervixkarzinoms (6). Das Gleiche konnte auch in Schottland nachgewiesen werden (7).

Das opportunistische Vorsorgeprogramm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in der Schweiz begünstigt eine weltweite Beobachtung. Gebärmutterhalskrebs ist mit Armut, schlechtem Zugang zum Gesundheitssystem, aber auch Leben im ländlichen Raum und niedriger Bildung assoziiert. Diese sozioökonomischen und geografischen Faktoren spielen auch in der Schweiz eine Rolle. Ländlich geprägte Kantone weisen eine höhere Rate an Zervixkarzinomen auf als städtische; Frauen aus sozial benachteiligten Milieus haben eine höhere Rate an Zervixkarzinomen, die Diagnosestellung erfolgt in späteren Stadien und die Überlebensrate ist geringer. Ähnliche Faktoren zeigen sich auch bei der Impfbeteiligung. Es ist Aufgabe aller Beteiligten im Gesundheitssystem die primäre Prävention mittels HPV-Impfung zu verbessern.

Aber auch wenn die Impftrate gesteigert wird, sollten geimpfte Frauen weiter an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen. Dabei ist nicht die alles entscheidende Frage, ob mittels Zytologie oder

HPV gescreent wird, sondern wie man diejenigen Frauen erreicht, die bisher nicht an den Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen haben. Am Sinnvollsten wäre es dies in einem qualitätsbasierten organisierten Screeningsystem durchzuführen. Damit würde man auch die Frauen erreichen, die bisher weder an einem Screening teilgenommen noch ihre Töchter haben impfen lassen.

Dr. med. André B. Kind, MPH

Ärztlicher Leiter Poliklinik, Vulva- und Dysplasie-Sprechstunde
 Stv. Chefarzt Gynäkologie, Frauenklinik, Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21, 4031 Basel
 Andre.Kind@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor ist Mitglied des Vorstandes der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und bei der Entwicklung der neuen Leitlinien des Zervixkarzinomscreenings in der Schweiz beteiligt. Es bestehen ansonsten keine finanziellen oder andere Interessenskonflikte.

Take-Home Message

- ◆ Allen Frauen und Männern unter 26 Jahren sollte eine HPV-Impfung empfohlen werden
- ◆ In den existierenden HPV-Impfstoffen sind nicht alle Malignom-assoziierten HPV-Typen enthalten. Ein solcher Impfstoff ist auch nicht in Sicht. Deshalb müssen weiterhin Screeninguntersuchungen durchgeführt werden
- ◆ Aufgrund der niedrigen HPV-Impfrate in der Schweiz gibt es keinen Unterschied in der Screeningfrequenz zwischen geimpften und nicht-geimpften Frauen

Literatur:

1. www.ekif.ch: Schweizerischer Impfplan
2. McCrory DC, et al.: Evaluation of cervical cytology. Evid Rep Technol Assess (Summ), 1999(5): p. 1-6.
3. Klug SJ, et al.: A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. Int J Cancer, 2013. 132(12): p. 2849-57.
4. Gerber S, et al.: Update des Screenings für Gebärmutterhalskrebs und Follow-up mittels Kolposkopie. 2012 Expertenbrief Nr. 40. <http://www.sggg.ch/fachthemen/expertenbriefe/>
5. Ronco G, et al.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. The Lancet 2014; 9916:524–532.
6. Abter D, et al.: Efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Clinical and Vaccine Immunology 2015. doi:10.1128/CVI.00591-14
7. Pollock K G J, et al.: Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. British Journal of Cancer (2014) 111, 1824–1830.
8. Tjalma, W A, et al.: Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. Int. J. Cancer, 2012, 132: 854–867. doi:10.1002/ijc.27713

Messages à retenir

- ◆ La vaccination contre le VPH devrait être recommandée à toutes les femmes et les hommes de moins de 26
- ◆ Dans les vaccins contre le VPH existants à présent pas tous les types de VPH associés à la malignité sont inclus. Un tel vaccin n'est pas en vue. Par conséquent, les tests de dépistage doivent continuer à être effectués
- ◆ En raison du taux faible de vaccination contre le VPH en Suisse il n'y a pas de différence dans la fréquence de dépistage entre les femmes vaccinées et non vaccinées

