

# Unaufhaltsamer Schritt in die richtige Richtung: HPV-Typisierung und gynäkologische Krebsvorsorge

## Avancée résolue dans la bonne direction: typage de HPV et prévention des cancers gynécologiques

Barbara-C. Padberg<sup>a</sup>, Beata Bode<sup>a</sup>, Dieter Zimmermann<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Abteilung Zytologie, <sup>b</sup> Labor für Molekularbiologie, Institut für Klinische Pathologie, Departement Pathologie, Universitätsspital Zürich

### Quintessenz

● Die Persistenz eines gleichbleibenden Hochrisiko-HPV-Typs über mehr als 6 Monate identifiziert eine Hochrisiko-Patientin für die Entwicklung einer schwergradigen Plattenepitheldysplasie. Eine Patientin mit einem wiederholt nachweisbaren gleich bleibenden HPV-Typ 16 oder 18 (als Beispiel für sogenannte Hochrisiko-HPV-Typen) sollte unter regelmässiger und engmaschiger Kontrolle verbleiben.

● Eine der wesentlichen Stärken des HPV-Zytologie-Tests liegt im negativen Nachweis einer HPV-Infektion und dem damit verbundenen minimalen Risiko für die Entwicklung einer zervikalen Dysplasie. Bei Frauen mit rezidivierend positivem Krebsvorsorgeabstrich (z.B. mit einer mässiggradigen Dysplasie) wäre das Risiko einer Weiterentwicklung zu einer schwergradigen Dysplasie bei negativem HPV-Test wesentlich geringer einzuschätzen als bei Frauen mit einem positivem HPV-Test (z.B. mit Nachweis eines HPV-Typs 16 oder 18).

● Nicht um den «Ersatz» des konventionellen Krebsvorsorgeabstrichs geht es, sondern um den «selektiven Einsatz» des kombinierten HPV-Zytologie-Tests, der die Aussagekraft von Krebsvorsorgeuntersuchungen, z.B. bei Frauen über 30 Jahren, bei unklaren zytologischen Befunden, bei Status nach Konisation und bei immunsupprimierten Patientinnen verbessern könnte.

### Quintessence

● *La persistance d'un type constant de VPH à haut risque pendant plus de 6 mois identifie une patiente à haut risque de développement d'une dysplasie de l'épithélium pavimenteux de grade sévère. Une patiente porteuse d'un VPH identifié par des tests répétés comme de type constant VPH-16 ou VPH-18 (exemples de types de VPH considérés à haut risque) devrait rester sous surveillance médicale étroite et régulière.*

● *L'un des principaux points forts du test combiné VPH-cytologie tient dans sa capacité d'exclure une infection à VPH, un résultat négatif permettant de conclure à un risque minime de développement d'une dysplasie du col utérin. Chez des patientes avec récurrence de frottis cervico-vaginal positif (par ex. porteuses d'une dysplasie de grade moyen), le risque d'évolution vers une dysplasie de grade sévère doit être considéré nettement moindre chez les femmes dont le test VPH est négatif que chez celles dont le test est positif (par ex. preuve d'une infection à VPH-16 ou à VPH-18).*

● *Il ne s'agit pas de «remplacer» la pratique du frottis de prévention classique, mais d'«utiliser sélectivement» le test combiné VPH-cytologie, lequel pourrait améliorer la force probante des examens de prévention anti-cancéreuse, par ex. chez des femmes de plus de 30 ans, en cas de résultats cytologiques peu clairs, de status après conisation et chez les patientes immunosupprimées.*

Der kombinierte HPV-Zytologie-Test kann die Sensitivität der Krebsvorsorgeuntersuchung steigern.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 860 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 859 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

### Einleitung

Die Entnahme eines Krebsvorsorgeabstriches von der Portio oder Zervix uteri ist – in Kombination mit der Kolposkopie – zurzeit die beste Methode, um Vor- oder Frühstadien des Zervixkarzinoms (Plattenepitheldysplasien) zu erfassen. Ein in der Schweiz kontrovers diskutierter Ansatz, die Sensitivität des Pap-Abstriches zu steigern, ist die Detektion und Typisierung humaner Papillomaviren (HPV) [1]. Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es, die durch aktuelle Studien untermauerten Vorteile des selektiv angewandten kombinierten HPV-Zytologie-Tests darzulegen.

### Viruspersistenz, spontane Regression, Risiko und Kofaktoren

Der Zusammenhang zwischen einer über mehr als einem halben Jahr andauernden Infektion mit ein und demselben sogenannten Hochrisiko-HPV-Typen (u.a. Typ 16 und 18) und der Entwicklung einer präkanzerösen schwergradigen Plattenepitheldysplasie im Bereich der Portio oder Zervix uteri steht heute ausser Zweifel [2-4]. Zervikale Dysplasien persistieren länger und progredieren schneller bei Vorliegen eines Hochrisiko-HPV-Typs [5-7] im Vergleich zu Infektionen mit einem Niedrigrisiko-HPV-Typen (u.a. Typ 6 und 11) oder bei fehlender HPV-Infektion (Tab. 1 ↩) [7]. Die Eliminierung einer HPV-Infektion geht der spontanen Regression einer zervikalen Dysplasie im Durchschnitt 3 Monate voraus und die Regressionsdauer einer Dysplasie verlängert sich bei HPV-Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen entscheidend mit dem Schweregrad der Dysplasie (Tab. 2 ↩) [6]. Eine HPV-Infektion ist in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und zusätzlich bestehender Risikofaktoren ein «dynamischer» Prozess; vermeintliche Diskrepanzen zwischen zytologischen und

bioptischen Befunden (z.B. zwischen Pap-Befund und einer in mehrmonatigem Abstand ohne weitere Kontrolle durchgeführten Konisation) können so ihre Erklärung finden. Als Risiko bzw. Kofaktoren für die Entwicklung des Zervixkarzinoms werden heute neben der HPV-Infektion vorrangig der Nikotinabusus [8, 9] und die längerfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva [2, 8]) diskutiert. Im Vergleich mit Nichtraucherinnen kann sich die HPV-Eliminationsdauer bei Raucherinnen um durchschnittlich zwei Monate verzögern [9]. Einer WHO-Studie [10] zufolge besteht bei längerfristiger Einnahme (>5 Jahre) eines progesteronhaltigen Kontrazeptivums ein 2,4fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Eine positive Assoziation zwischen HPV-Infektion und längerfristiger oraler Kontrazeption als Kofaktoren wird derzeit kontrovers diskutiert.

### Dünnschicht-Zytologie und HPV-Test

Für die HPV-Testung bietet die Dünnschichtzytologie die Möglichkeit morphologisch positive Fälle selektiv, d.h. nach zytologisch gestellter Diagnose zusätzlich zu untersuchen; ein entsprechend diagnostizierter konventioneller Ausstrich bietet diese Möglichkeit am gleichen Material nicht, sodass eine erneute Untersuchung und Abstrich-Entnahme erforderlich wäre. Am Departement Pathologie (Labor für Molekularbiologie) des Universitätsspitals Zürich wird die typenspezifische HPV-Diagnostik sowohl an zytologischem (konventionelle Ausstriche / Flüssigmethode) als auch an bioptischem Untersuchungsmaterial (frisches oder formalinfixiertes Gewebe) vorgenommen.

### Die Stärke des negativen HPV-Tests

Frauen mit positivem HPV-Test haben ein 7fach erhöhtes Risiko für eine zervikale Dysplasie [11, 12]. Aktuelle grosse Studien aus verschiedenen Ländern lassen keine Zweifel daran, dass bei negativem HPV-Nachweis ein äusserst geringes Risiko für das Vorliegen einer zervikalen Dysplasie besteht [2, 11, 13]. Eine kürzlich veröffentlichte, Kolposkopie, Krebsvorsorgeabstrich und HPV-Test einschliessende prospektive Studie an 8466 Frauen konnte zeigen, dass sogar ein negativer HPV-Test in Kombination mit einer positiven Zytologie die Entwicklung einer mittel- oder schwergradigen Plattenepitheldysplasie auszuschliessen vermag; ein Ergebnis, dass von einer negativen Zytologie allein nicht geliefert werden konnte [13]. In einem Vorsorgesystem wie dem unseren (Deutschland, Österreich, Schweiz) könnte ein negativer HPV-Test z.B. eine Ausweitung der Screening-Intervalle auf 3 bis 5 bis 7 Jahre, eine Senkung der Konisationsrate und eine Kostenreduzierung bewirken [7].

**Tabelle 1. Angabe der durchschnittliche Regressionsdauer in Monaten für die spontane Abheilung einer leichten oder mässiggradigen Dysplasie bis zum Nachweis eines Normalbefunds in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion mit einem Hochrisiko(HR)- oder Niedrigrisiko(NR)-HPV-Typen oder bei Fehlen (F) einer HPV-Infektion [7].**

HPV-Typ	Regressionsdauer in Monaten	
	Leichte Dysplasie bis Normalbefund	Mässiggradige Dysplasie bis Normalbefund
HR-HPV	15,3	17,1
NR-HPV	9,7	8,9
F-HPV	7,8	7,0

**Tabelle 2. Kumulative 1-Jahres-Regressionsraten (in %) einer spontan abheilenden leichten, mässiggradigen und schwergradigen Dysplasie bis zum Nachweis eines Normalbefunds und Angabe der medianen Regressionsdauer in Monaten bei Vorliegen einer Hochrisiko-HPV-Infektion [6].**

Leichte Dysplasie	Mittelschwere Dysplasie	Schwere Dysplasie
37%	34%	12%
17 Monate	24 Monate	>60 Monate

## Selektiver Einsatz des kombinierten HPV-Zytologietests

Zielgruppen für den selektiven Einsatz des kombinierten HPV-Zytologietests sind:

*Patientinnen über 30 Jahre* [2] mit nachweislich geringerer HPV-Eliminierungs-(Clearance-)Rate. Ein positiver HPV-Test bei Frauen dieser Altersgruppe kann die relevanten Risikopatientinnen mit schwergradigen Dysplasien und invasiven Karzinomen sensitiv erfassen. Ein negativer HPV-Test identifiziert Patientinnen mit minimalem Risiko, deren Screening-Intervalle entsprechend ausgeweitet werden könnten.

*Patientinnen mit unklaren zytologischen Befunden.* Der kombinierte HPV-Zytologietest verbessert die Aussagekraft bei unklaren zytologischen Befunden [2, 14, 15] und könnte eine Reduzierung kolposkopischer Kontrollen bedeuten.

*Patientinnen mit Status nach Konisation.* Mittels positivem HPV-Test können Patientinnen mit Dysplasieresiduen (in manchen Studien bei histologisch freien Resektionsrändern) [16] oder Dysplasiezidiven sicher identifiziert werden [17–19]. Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Konisationsstudie mittels LEEP («loop electrosurgical excision procedure») an 205 Frauen mit mässig- bis schwergradigen Dysplasien konnte zeigen, dass trotz histologisch positiver Resektionsränder ein negativer HPV-Test das Vorliegen einer residuellen Dysplasie ausschliessen kann [20]. Ein negativer HPV-Zytologie-Test könnte auch in dieser Zielgruppe Patientinnen mit minimalem Risiko identifizieren, deren Screening-Intervalle entsprechend ausgeweitet werden könnten.

*Patientinnen mit hohem Risiko* für die Entwicklung insbesondere hochgradiger zervikaler Dysplasien. Dieses sind insbesondere immunsupprimierte Patientinnen, u.a. bei Vorliegen einer HIV-Infektion oder bei Status nach Organtransplantation; auch diese Frauen könnten eine Zielgruppe für den selektiven Einsatz des kombinierten HPV-Zytologietests darstellen [21].

*Jugendliche Patientinnen.* Zum Einsatz gelangt der kombinierte HPV-Zytologietest am Universitätsspital bei forensischen Fragestellungen der Kinder- und Jugendgynäkologie bei Status nach sexuellem Übergriff/Vergewaltigung.

## Mehr Aufklärung wäre wünschenswert

Eine der wesentlichen Aufgaben unseres Krebsvorsorgesystems sollte es sein, betroffene Patientinnen über die Harmlosigkeit einer *transienten* HPV-Infektion und über die Gefahr einer *persistierenden* Hoch-Risiko-HPV-Infektion differenzierter aufzuklären, um die allgemeine Angst und die Verunsicherung, die mit einer nachgewiesenen HPV-Infektion verbunden ist zu minimieren. Es sollte zu einem Ziel werden, leichten zervikalen Dysplasien – insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren – individuellere Zeit für eine spontane Regression zu geben, um ein «overtreatment» gerade junger Frauen mit Kinderwunsch zu vermeiden. Es sollte ein gemeinsames Ziel von Gynäkologen, Pathologen und Zytologen sein, unser Krebsvorsorgesystem in diesem Sinne einen «richtigen» Schritt voranzubringen.

## Literatur

- 1 Arbeitsgruppe «Guideline Zervixabstrich». Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischen Abstrich der Zervix uteri. Schweiz Ärztezeitung 2003;84:82–92.
- 2 Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. Int J Cancer 2004;108:329–33.
- 3 Nobbenhuis MAE, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmik AJ, Risse EKJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999;354:20–5.
- 4 Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical cancer screening. N Engl J Med 2003;348:489–90.
- 5 Huang LW, Chao SL, Hwang JL. Human papillomavirus-31-related types predict better survival in cervical carcinoma. Cancer 2004;100:327–34.
- 6 Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van der Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezener PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet 2001;358:1782–3.
- 7 Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2003;95:1336–43.
- 8 Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:20–8.
- 9 Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwin S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). Cancer Causes Control. 2002;13:839–46.
- 10 Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer 2003;13:103–10.
- 11 Pisal N, Sindos M, Chow C, Singer A. Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities? Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82:575–7.
- 12 Tachezy R, Salakova M, Hamsikova E, Kanka J, Havrankova A, Vonka V. Prospective study on cervical neoplasia: presence of HPV DNA in cytological smears precedes the development of cervical neoplastic lesions. Sex Transm Infect 2003;79:191–6.
- 13 Petry K-U, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8468 patients. Br J Cancer 2003;88:1570–7.
- 14 Bollmann R, Mehes G, Torka R, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance: human papillomavirus typing and DNA ploidy analysis from liquid-based cytologic samples. Cancer 2003 25;99:113–7.
- 15 Wensveen C, Kagie M, Veldhuizen R, De Groot C, Denny L, Zwinderman K, et al. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in women with atypical squamous or glandular cells of undetermined significance cytology: a prospective study. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:883–9.

## Korrespondenz:

Dr. Barbara-Christina Padberg,  
FIAC  
Departement Pathologie  
der Universität  
Abteilung Zytologie  
Schmelzbergstrasse 12  
CH-8091 Zürich  
[barbara.padberg@usz.ch](mailto:barbara.padberg@usz.ch)

- 16 Negri G, Gampenrieder J, Vigl EE, Haitel A, Menia E, Mian C. Human papillomavirus typing at large loop excision of the transformation zone of the cervix uteri. *Anticancer Res* 2003;23:4289-92.
- 17 Almog B, Gamzu R, Bornstein J, Levin I, Fainaru O, Niv J, et al. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. *Br J Cancer* 2003;89:109-12.
- 18 Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003 91:149-53.
- 19 Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003;90:358-65.
- 20 Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.
- 21 Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003;41:2763-7.