

Fortschritte beim Zervixkarzinom-Screening

Warum brauchen wir nach dem Ko-Screening Triage-Marker?

Seit Anfang 2020 ist der Test auf genitale Infektionen mit humanen Papillomviren vom Hochrisiko-Typ (kurz: HPV-Test) neben dem bisherigen Pap-Abstrich gemeinsamer Bestandteil des organisierten Früherkennungsprogramms zum Zervixkarzinom (CxCa). Erklärtes Ziel des neu organisierten Screenings ist eine weitere Senkung der Neuerkrankungen und CxCa-assoziierten Mortalität in Deutschland.

Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird seit dem 01.01.2020 alle 3 Jahre eine Ko-Testung angeboten, der einen Pap-Abstrich und HPV-Test vorsieht [1]. Die Indikationsstellung für eine weitere Intervention bzw. die Vermeidung von unnötigen Eingriffen und Übertherapie setzt die zuverlässige Identifizierung therapiebedürftiger Läsionen voraus. Der kombinierte Biomarker für p16/Ki-67 zeigt diejenigen Verdachtsfälle an, die tatsächlich eine onkogene Transformation der Zellen aufweisen. Damit werden nur diejenigen Frauen einer Kolposkopie zugewiesen, die am ehesten davon profitieren.

Seit Anfang des Jahres gehört der HPV-Test zum altersgruppenspezifischen Untersuchungsangebot des deutschen Screening-Programms auf Gebärmutterhalskrebs. Was halten Sie von der Neuerung?

von Knebel Doeberitz: Der Schritt ist aus meiner Sicht seit langem überfällig: Inzwischen ist durch viele Studien mit aller Evidenz dargelegt, dass ein primärer HPV-Test



Prof. Dr. Magnus von Knebel Doeberitz leitet die Abteilung für Angewandte Tumorbologie am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg, die u.a. eng mit dem NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen), DKFZ (Deutsches Krebsfor-

schungszentrum) und EMBL (Europäisches Molekularbiologisches Laboratorium) kooperiert. Prof. von Knebel Doeberitz und sein Team hatten bereits 1997 die Idee für einen Triage-Marker bei unklarem Pap-Zytologie-Befund. Heute ermöglicht der immunzytochemische Nachweis auf die Überexpression von p16/Ki-67 eine verlässliche Abklärung bei Pap-negativen/HPV-positiven Testergebnissen, grenzwertigen Pap-Testergebnissen oder erstmalig leichtgradigen zytologischen Befunden [2–6].

eine sehr sensitive Methode bietet, um diejenigen Frauen zu identifizieren, die ein Risiko haben, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Anders ausgedrückt: Jemand, der keine HPV-Infektion hat, der hat de facto

auch kein Risiko, einen Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln. Damit steht nun ein sehr sensitiver „Suchtest“ zur Verfügung, der es erlaubt, aus einer Bevölkerung spezifisch diejenigen zu identifizieren, die ein Risiko haben.

Was geschieht mit Frauen, die HPV-infiziert sind?

von Knebel Doeberitz: Nur etwa 10 bis 15 % aller Frauen weisen eine Infektion mit potenziell onkogenen HPVs auf und sind damit prinzipiell gefährdet [5]. Nun stellt sich die Frage, welche unter diesen 15 % HPV-positiven Frauen eine Infektion aufweist, die schon Zellen verändert hat, d.h. also sich schon in Richtung Krebsvorstufe oder Dysplasie verändert hat. Man spricht dann von transformierender Infektion. Für die doch vielen HPV-positiven Frauen ist dies eine außerordentlich wichtige Information. Sie müssen wissen, ob die HPV-Infektion harmlos ist und eine gute Chance hat auszuheilen, oder ob sich evtl. schon ein ge-

fährlicher Zellklon entwickelt hat, den man dann am besten sofort entfernen sollte.

Der Abstrich wird ja auch zytologisch auf Zellveränderungen untersucht. Je nach Ergebnis sieht die G-BA-Richtlinie dann eine weitere Ko-Testung oder eine Koloskopie vor.

von Knebel Doeberitz: Mittlerweile ist hinreichend wissenschaftliche Evidenz dafür vorhanden, dass die rein morphologische Interpretation durch die Zytologie gut, aber noch lange nicht gut genug ist. In meinen Augen haben wir diesen Frauen gegenüber die Verpflichtung, den sichersten Test zu verwenden, der eine Krebserkrankung entweder bestätigt oder ausschließt. Ein Triage-Marker wie der Nachweis der kombinierten Expression von p16/Ki-67 erlaubt es, die onkogene Transformation auf molekularer Ebene und unabhängig von der Zytomorphologie nachzuvollziehen [6].

Sie haben entdeckt, dass die transformierenden HPV-Infektionen mit einer Überexpression von p16 verbunden sind und die Entwicklung des Doppelbiomarkers für die Routineanwendung maßgeblich vorangetrieben. Wie kam es dazu?

von Knebel Doeberitz: Wir beschäftigen uns schon relativ lange mit Tumoren, die durch humane Papillomviren entstehen, sowie den molekularen Mechanismen, die diese HPV-induzierte Transformation ermöglichen. Dabei sind wir mit p16 auf ein Tumorsuppressorprotein gestoßen, das die Kriterien für einen Marker erfüllte, mit dem sich die bis dato ungeklärte Frage klären ließ, welche der in der Regel gutartig verlaufenden HPV-Infektionen intraepitheliale Neoplasien und später das CxCa hervorrufen. Eine kombinierte Überexpression von p16 mit dem Proliferationsmarker Ki-67 schließt sich im physiologischen Kontext gegenseitig aus und zeigt eine onkogene Transformation durch eine persistierende Hochrisiko-HPV-Infektion an. Wir haben daher zunächst ein Testkit für die Histologie und schließlich auch für die Abstrich-Zytologie entwickelt. Als die

Produktentwicklung abgeschlossen war, konnten wir in groß angelegten Studien – auch in Zusammenarbeit mit den Kollegen in den USA – die diagnostische Überlegenheit von p16 sehr gut nachweisen. Im Frühjahr 2020 ist der kombinierte Nachweis von p16 und Ki67 in Zellen aus einem zytologischen Abstrich durch die FDA in den USA zugelassen worden, weil er einen evidenzbasierten Vorteil gegenüber den bisher üblichen zytologischen Methoden aufweist. Daher sollte dieses Verfahren weltweit Goldstandard sein.

Wie wird sich der Einsatz der Triage-Marker in Zukunft ändern?

von Knebel Doeberitz: Zumindest ist die wissenschaftliche Evidenz so überzeugend, dass es im Prinzip keiner weiteren Belege mehr bedarf, um das Konzept – bestehend aus dem Suchtest für Risikopatientinnen und der Triage mit einem spezifischen Biomarker-Test – als medizinisch sinnvolles Verfahren anzusehen. Durch die Triage lassen sich diejenigen Frauen sicher identifizieren, die dem nächsten Untersuchungsschritt, sprich Koloskopie und Biopsie sowie der entsprechenden Therapie, zugeführt werden. Das macht auch ökonomisch Sinn: Wenn man die Kosten aller Pap-Abstriche im Leben einer Frau, die eben auch anfälliger für Fehler sind, in den westlichen Industrienationen hochrechnet, ergeben sich horrende Beträge. Dies kann durch verbesserte und spezifische Verfahren dramatisch verbessert werden.

Sollten Frauen über die neuen Möglichkeiten besser informiert sein?

von Knebel Doeberitz: Wie in jedem anderen Bereich der Medizin ist es sinnvoll, dass die Patientinnen die ärztlichen Maßnahmen möglichst genau verstehen – warum etwas gut oder schlecht sein sollte. Nur dann können sie auch langfristig mit der angebotenen Diagnostik zufrieden sein. Ein besseres Verständnis aufseiten der betroffenen Frauen führt auch zu einer ausgeprägteren Bereitschaft, das Vorsorgeangebot wahrzunehmen. Darauf sollten

wir hinarbeiten. Denn auch für geimpfte Frauen ist die Teilnahme an der Krebsvorsorge mit einem HPV-Test relevant.

Literatur

1. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss): Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/krebsfrueherkennung/gebaermutterhalskrebs-screening/> (letzter Zugriff am 19.05.2020)
2. Ikenberg H et al.: Natl Cancer Inst. 2013; 105: 1550–57
3. Schmidt D et al.: Cancer Cytopathol. 2011; 119: 158–66
4. Petry KU et al.: Gynecol Oncol. 2011; 121: 505–9
5. Humane Papillomviren. RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html (letzter Zugriff am 09.06.2020)
6. Wentzensen N et al.: JAMA Intern Med. 2019;179: 881–8

Impressum

Verlag: Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführung: Jürgen Führer
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Autorin: Dr. Yuri Sankawa

Druckerei: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG
DruckMedien, Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich der Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.