

HPV Task Force der OEGGG - Positionspapier

Braune G, Fiedler T, Hefler L, Joura E, Kölbl H, Marth C, Reinthaller A, Tammussino K, Zeimet A

Die zytologische Vorsorge („Pap Test“) hat in Österreich die Inzidenz des Zervixkarzinoms um zwei Drittel reduziert. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität sind weitere Verbesserungen mit der zytologischen Vorsorgeuntersuchung nur schwer zu erzielen. (Mayrand 2007). Um eine weitere Reduktion des invasiven Zervixkarzioms zu erreichen empfiehlt die WHO zwei Strategien: Ein HPV Impfprogramm und die primäre HPV Testung. (WHO Guidelines 2014)

Vom Österreichischen Bundesministerium für Gesundheit wurde 2014 ein Schulimpfprogramm für 9-12-jährige mit einem Catch-up bis zum 15. Lebensjahr implementiert. Dies wird nicht nur den Gebärmutterhalskrebs sondern auch eine Reihe von weiteren Erkrankungen und Karzinomen sowie deren Vorstufen verhindern. Dieses Programm ist in Europa das fortschrittlichste und findet international große Beachtung. In einer geimpften Bevölkerung nimmt die Prävalenz der dysplastischen Veränderungen ab und daher sinkt der positive Vorhersagewert für die zytologische Untersuchung weiter ab (Franco 2006)

In Österreich wird die HPV- Testung bis dato zur Abklärung unklarer Befunde (PAP III; entsprechend ASCUS) und zur Nachsorge nach Konisationen empfohlen. Die Vorteile der HPV Testung sind die hohe Sensitivität und der exzellente negative Vorhersagewert. Der Vorteil der Zytologie ist hingegen die hohe Spezifität.

in europäischen Ländern mit einem Vorsorgeprogramm wurde gezeigt, dass die unmittelbaren Karzinomvorstufen (CIN3) durch den HPV Test besser und schneller als mit zytologischen Screening erkannt werden (ARTISTIC, NTCC, POBASCAM, SWEDESCREEN). Gegenüber der zytologischen Vorsorge ist die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms um weitere 60% reduziert. (Ronco 2014). Die zytologische Untersuchung ist bei HPV positiven Frauen als diagnostischer Test weiterhin Standard (Schiffmann JNCI 2011, Sroczynski Eur J Cancer 2011).

Auf Basis dieser Daten wird 2016 in den Niederlanden und in Australien das primäre HPV Screening eingeführt. In den USA haben sich 13 wissenschaftliche Gesellschaften, inkl. der Society of Gynecologic Oncology (SGO) und der American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), 2015 in einer sog. "interim clinical guidance" für das primäre HPV Screening ausgesprochen (Huh et al. 2015)

Folgende Punkte sollten bei einer Implementierung der HPV-Testung in Österreich bedacht werden:

- Die Sicherheit der Frauen ist die oberste Priorität. Die jährliche gynäkologische Untersuchung stellt einen wichtigen Beitrag zur Frauengesundheit dar und ermöglicht neben Diagnostik und Therapie auch Beratung und Prävention. Darüberhinaus führt bei opportunistischem Screening die Empfehlung von längeren Untersuchungsintervallen zu einem deutlichen Rückgang der Beteiligungsrate. Selbst bei Empfehlung von jährlichen Untersuchungen zeigt die Realität dass die tatsächlichen Untersuchungsintervalle im Schnitt bei etwa lediglich 2 Jahren liegen.
- Die Möglichkeit der primären HPV Testung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen (CIN/SIL) soll in Österreich erhältlich sein (Ref- LL „Diagnose CIN/SIL und AIS.....“)
- Die HPV Testung kann eine zytologische Untersuchung ersetzen, eine routinemäßige Ko-Testung soll vermieden werden, alternierend können beide Verfahren eingesetzt werden.
- Die Wahl der Methode liegt bei der/dem betreuenden Fachärztin/Facharzt in Absprache mit der Patientin
- Vorliegende und gut durchdachte internationale Algorithmen müssen an die österreichische Situation adaptiert werden, es darf keine Verunsicherung der Frauen durch abrupte Strukturänderungen stattfinden
- Den im HPV Impfprogramm geimpften Frauen soll in Zukunft eine HPV Testung als Vorsorgeuntersuchung zur Verfügung stehen, ein ausreichendes Beobachtungsintervall für die Implementierungsphase soll eingehalten werden

Folgenden Gruppen sollen eine HPV Vorsorgeuntersuchung angeboten werden:

- Frauen ab dem 30. Lebensjahr.
- Kein routinemäßiger HPV Test vor dem 30. Lebensjahr
 - Verwendung eines spezifischen HPV 16/18/45 Testes ab 25 möglich
- Frauen mit einer HPV assoziierten Anamnese (Zn PAPIII+, Konisation, Condylomen, VIN, AIN, Partner/Partnerin mit HPV assoziierter Erkrankung)
- Frauen ab 30 bei Erstkontakt in der Sprechstunde, insbesondere wenn die letzte Vorsorgeuntersuchung mehr als 2 Jahre zurückliegt
- Frauen, bei denen aus welchen Gründen auch immer fraglich ist, ob sie die jährliche Vorsorgeuntersuchung einhalten.

Folgende Bedingungen muss ein HPV Test erfüllen:

- Vorliegen einer EMA/FDA Zulassung
- Klinische Validierung
- Typenspezifische Tests (HPV 16/18/45) führen zu einer exakteren Risikobeurteilung und haben das Potential unnötige Behandlungen und Untersuchungen zu vermeiden.

Liegt ein positiver HPV Test vor, wird eine zytologische und Kolposkopie Untersuchung notwendig. Die zytologische Untersuchung und die damit verbundene Expertise bleiben erhalten. Die Zytologie wird von der Vorsorgeuntersuchung zum diagnostischen Test. Damit wird die hohe Spezifität der Zytologie genutzt und der positive Vorhersagewert stark erhöht. Eine Optimierung und Ergänzung der zytologischen Untersuchung mit Biomarkern (zB p16) ist möglicherweise sinnvoll, kann derzeit aber nicht generell empfohlen werden. (Carozzi 2014)

Literatur

Mayrand et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579-88

Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. WHO 12/2014

Impfplan www.bmg.gv.at

Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/171-7

Dillner J, et al.; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and humanpapillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754

Ronco G, NTCC Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.

Kitchener HC, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid-based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended followup in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*. 2011 Apr;47(6):864-71.

Rijkaart DC, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32

Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Nauclicr P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g130.

Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:368-83.

Sroczyński G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidselburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany—a decision analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47:1633-46.

Carozzi F; NTCC working group. Risk of high-grade cervicalintraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according tobaseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:168-76.

Huh WK, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178-82

Kinney W, Wright TC, Dinkelspiel HE, DeFrancesco M, Thomas Cox J, Huh W. Increased cervical