

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO  
Band 4

## **Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014.** Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven.

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin  
*www.dgho.de*  
*info@dgho.de*

**Autor:**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

# Zervixkarzinom

**Beteiligte Experten: Hans-Joachim Hindenburg, Hardy Müller, Karl Ulrich Petry**

## Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
  1. Epidemiologie
  2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
  1. Pathogenese
  2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
  3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
  4. Methoden der Früherkennung
    1. Zytologie (Papanicolaou (Pap) Test
    2. HPV Test
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
  1. Zytologie
    1. Nutzen
      1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität
      2. Gesamt mortalität
    2. Risiken
      1. Belastungen durch die Untersuchungen
      2. Falsch negative Ergebnisse
      3. Falsch positive Ergebnisse
      4. Überdiagnostik und Übertherapie
      5. Numbers Needed to Screen
  2. HPV Test
    1. Nutzen
      1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität
      2. Gesamt mortalität
      3. Vermeidung von unnötigen Früherkennungsmaßnahmen
    2. Risiken
      1. Belastungen durch die Untersuchungen
      2. Überdiagnostik und Übertherapie
      3. Numbers Needed to Screen
      4. Kosten
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
  1. Personen mit hohem Risiko
  2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

## 1. Bedarf

### 1.1. Epidemiologie

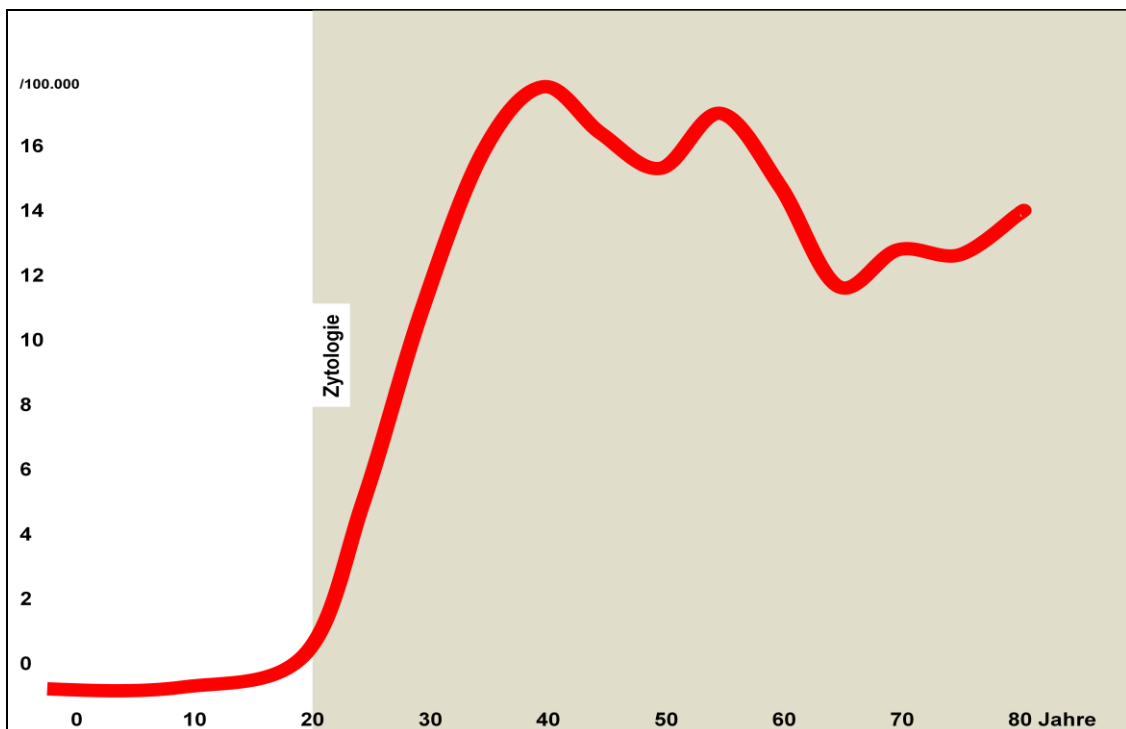
In Deutschland ist das Zervixkarzinom nach dem Mammakarzinom (Brustkrebs), dem Endometriumkarzinom (Krebs des Gebärmutterkörpers) und dem Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) die vierthäufigste gynäkoonkologische Neoplasie. Die Zahl von Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 2014 auf 4.600 geschätzt [15]. Damit macht das Zervixkarzinom 2,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Frauen aus. Die Zahl von In-situ-Karzinom wird drei- bis zehnfach höher geschätzt. Das mediane Erkrankungsalter für invasive Karzinome liegt in Deutschland bei 53 Jahren, für In-situ-Karzinome bei 34 Jahren [15]. Bis zu den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts war das Zervixkarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Seitdem ist die altersstandardisierte Inzidenz von etwa 20/100.000 im Jahr 1980 auf 9,3 im Jahr 2010 gesunken [14, 15]. Seit den späten 90er Jahren waren die Erkrankungsraten stabil. Auch in den anderen „alten“ Mitgliedsstaaten der Europäischen Union sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten seit den 70er Jahren signifikant gesunken. Die Reduktion der Inzidenz und der krebspezifischen Sterblichkeit in der EU, in Nordamerika und anderen Teilen der Welt korreliert zeitlich mit der Etablierung nationaler und regionaler Früherkennungsprogramme auf der Basis des zytologischen (Papanicolaou, Pap) Screenings [2, 32].

Weltweit ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor der Frauen und steht an erster Stelle in Zentralamerika, Südost- und Zentralasien, im westlichen und in Zentralafrika. Es wird geschätzt, dass weltweit 530.000 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert werden und dass 275.000 jährlich am Zervixkarzinom versterben [4].

Die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 69% [15]. Zwischen 2002 und 2006 hat sich diese Rate nochmals um 4,7% verbessert. Die Steigerung war am deutlichsten bei der Altersgruppe zwischen 55-64 Jahren (54,2 auf 65,6%) und zwischen 65-74 Jahren (50,0 auf 58,1%).

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Zervixkarzinom [15] und Früherkennungsprogramm**



## 1. 2. Risikofaktoren

So gut wie alle Zervixkarzinome sind durch die persistierende Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) verursacht, übertragen durch sexuelle Kontakte [6, 10, 38]. Inzwischen wurden etwa 100 verschiedene Genotypen des Virus identifiziert. Der Genotyp bestimmt die Karzinogenität. Eine aktuelle Metaanalyse bei 115.789 HPV-positiven Frauen hat die Prävalenz der häufigsten Genotypen zusammengestellt, siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: HPV-Genotypen in präkanzerösen Veränderungen (Bethesda-Klassifikationen) und bei invasivem Karzinom [15]**

Genotyp	normal*	High-grade Squamous Lesion (HSIL)	Cervical intraepithelial Neoplasia 3 (CIN3)	Invasives Zervixkarziom (ICC)
HPV16	20,4 ± 3,6	47,5 ± 5,5	58,2 ± 4,1	62,6 ± 2,2
HPV18	8,4 ± 1,1	9,6 ± 1,6	7,4 ± 1,2	15,7 ± 2,9
HPV45	4,8 ± 0,9	4,5 ± 1,3	3,6 ± 1,0	5,3 ± 0,7

Legende: \*Rate HPV-positiver Befunde in %

Andere karzinogene Genotypen sind HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, und 59, sowie der potenziell karzinogene Genotyp 68. [Tabelle 1](#) zeigt, dass die Prävalenz von HPV-Positivität in Korrelation zur Malignität der pathohistologischen Veränderungen steigt. Weitere Kofaktoren steigern das Erkrankungsrisiko [6, 16, 17, 18]:

- Rauchen
- Langzeitige Einnahme hormoneller Antikonzeptiva
- Multiparität
- HIV-Infektion.

HPV-negative Frauen jenseits des Altersgipfels für eine HPV-Infektion (d. h. 30 Jahre und älter) oder Frauen, die vom Status der HPV-Positivität zur –Negativität konvertieren, haben ein sehr niedriges Risiko für prämaligne Veränderungen des Gebärmutterhalses oder ein invasives Karzinom [32].

## 2. Grundlagen

### 2. 1. Pathogenese

Kohortenstudien haben gezeigt, dass die meisten prämaligen Veränderungen der Zervix (HSIL) 5-10 Jahre nach einer HPV-Infektion auftreten [31]. Die Zeitspanne von der HPV-Infektion bis zur Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt bei mindestens 7-10 Jahren, kann aber auch bis zu drei Jahrzehnte betragen.

### 2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose von Patienten mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom ist stadienabhängig. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für lokal begrenzte Stadien von 84,6%, für lokal fortgeschrittene Stadien von 48,2% und von 17,9% für metastasierte Stadien [9].

## **2. 3. Neue Erkenntnisse**

### **2. 3. 1. Änderung der Häufigkeit**

Der größte Fortschritt der letzten Jahre beim Zervixkarzinom ist die Verfügbarkeit wirksamer HPV-Impfstoffe. Zwei Präparate wurden von der European Medicines Agency zugelassen, der bivalente Impfstoffe Cervarix® und der quadrivalente Impfstoff Gardasil®. Beide Arzneimittel führen zu einer langdauernden Immunisierung gegen die Ziel-Genotypen und auch zu einer Kreuzimmunisierung gegen ähnliche Genotypen. Sie decken etwa 80% der karzinogenen HPV-Genotypen ab. Eine Kohortenstudie aus Australien zeigte einen signifikanten Rückgang von zytologischen Auffälligkeiten bei jungen Frauen <18 Jahre von 0,80 auf 0,42% innerhalb einer Beobachtungszeit von 3 Jahren [8]. Daten der Zulassungsstudien der beiden Impfstoffe zu den beiden wichtigsten Endpunkten „Rate invasiver Karzinome“ und „krebsspezifische Mortalität“ liegen noch nicht vor.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts empfiehlt die HPV-Impfung bei Mädchen und jungen Frauen zwischen 11 und 17 Jahren. Einige Krankenkassen bezahlen die Impfung über eine Satzungsleistung auch Versicherten im Alter von 18-26 Jahren. Daten aus dem Jahr 2011 zeigten einen Durchimpfungsgrad in Deutschland von 39%. Dieser Wert variiert erheblich zwischen den Bundesländern.

### **2. 3. 2. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose**

Nervensparende und fertilitätserhaltende Techniken haben die postoperative Morbidität reduziert, aber nicht die Prognose verbessert. Standard-verändernd war zuletzt im Jahr 1999 die Publikation von 5 unabhängigen, randomisierten klinischen Studien, die eine signifikante Verbesserung der Prognose beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom durch den Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigten (Hazard Ratio zwischen 0,52 – 0,72) [36].

## **2. 4. Methoden der Früherkennung**

### **2. 4. 1. Zytologie (Papanicolaou (Pap)-Test)**

Der Nachweis zytologischer Veränderungen in Vaginal- und Zervixabstrichen wurde in den 1940er Jahren eingeführt [34]. Papanicolaou entwickelte ein System zur Einteilung der Veränderungen von I–V. Grad I und II entsprechen normalem Gewebe, V einem Karzinom. Die zytologische Mikroskopie wird an Zellen durchgeführt, die per Abstrich mit Spatel oder Bürste bei einer vaginalen Untersuchung gewonnen wurde. Die Auswertung der Exfoliativzytologie wird von Pathologen und Gynäkologen durchgeführt.

Eine Weiterentwicklung der konventionellen Ausstriche ist die Dünnschichtzytologie (Flüssigzytologie, liquid-based cytology). Vergleichende Studien ergaben Hinweise auf eine geringere Rate falsch positiver Ergebnisse und eine Reduktion der nicht auswertbaren Abstriche, allerdings sind die Ergebnisse uneinheitlich [36]. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat der Einführung der Dünnschichtzytologie als erstattungsfähige Leistung nicht zugestimmt [13], in anderen Ländern ist sie eine Standardmethode.

Die erste European Guideline for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening wurde 1993 publiziert. Seitdem sind Leitlinien zu den verschiedenen Stufen eines Screening-Programms publiziert worden, von Organisation, Qualitätskontrolle der Pathologie, Algorithmen für den Umgang mit pathologischen Befunden, Dokumentation bis zur Erfolgskontrolle des Screenings [3].

### **2. 4. 2. HPV-Test**

Die Prävalenz von HPV korreliert mit den zytologischen Veränderungen und erreicht mehr als 99% beim invasiven Zervixkarzinom [35]. Allerdings bilden sich die meisten HPV-Infektionen spontan

zurück. Frauen mit persistierenden Infektionen durch karzinogene Viren haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung präkanzeröser Läsionen oder eines invasiven Zervixkarzinoms.

Die HPV-Testung wird an Abstrich- oder Biopsiematerial der Zervixschleimhaut durchgeführt. Die meisten Testverfahren zum Nachweis von HPV nutzen Methoden der Genamplifikation. Die am häufigsten eingesetzten Testverfahren sind

- Hybrid Capture 2: er testet auf 13 Hochrisiko-HPV-Genotypen, differenziert aber nicht zwischen den unterschiedlichen Genotypen
- Cobas HPV Test: er testet auf HPV 16 und 18, entdeckt aber auch 12 andere Hochrisiko-Genotypen.

Die molekularbiologischen HPV-Tests sind gut reproduzierbar, erlauben eine einfache Überwachung der Patienten und haben ein objektives Laborergebnis. Ausreichend validierte Tests können im Screening eingesetzt werden.

### **3. Status der Früherkennung in Deutschland**

Die Früherkennung des Zervixkarzinom gehört in Deutschland seit 1972 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Bezahlt wird

1. jährliche vaginale Zervixuntersuchung einschließlich eines Papanicolaou (PAP) Abstriches ab 20. Lebensjahr.

Das Screening in Deutschland unterscheidet sich von anderen Früherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom in der Europäischen Union vor allem in den Zeitintervallen. Die EU Guidelines empfehlen ein Screening alle 3-5 Jahre, nicht jährlich [3]. Das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz aus dem Jahr 2013 sieht vor, dass der Gemeinsame Bundesausschuss innerhalb von drei Jahren ein organisiertes Screening-Programm nach den Vorgaben von EU-Empfehlungen in Deutschland etabliert.

Die Teilnahme am Früherkennungsprogramm ist in Deutschland freiwillig. Eine strukturierte Einladung findet, anders als beim Mammakarzinom, nicht statt. Allerdings erhöht sich die Zuzahlung im Krankheitsfall, sollten Versicherte nicht nachweisen, dass sie sich über Früherkennungsmaßnahmen informiert haben. Die jährlichen Teilnehmeraten lagen in den 1990er Jahren etwas über 50% [30]. Regelmäßige und aktuelle Qualitätsberichte liegen nicht vor.

### **4. Ergebnisse der Früherkennung**

Die Früherkennung beim Zervixkarzinom hat eine duale Funktion:

2. Früherkennung invasiver Karzinome
3. Früherkennung und Entfernung präkanzeröser Läsionen.

#### **4. 1. Zytologie**

##### **4. 1. 1. Nutzen**

Die Einführung der zytologischen Früherkennungsprogramme in Europa und Nordamerika fußte auf Kohortenstudien. Es gibt nur eine aktuellere, große, prospektive, randomisierte klinische Studie zum Vergleich unterschiedlicher Früherkennungsstrategien. Sie wurde in einem ländlich strukturierten Distrikt des indischen Bundesstaates Maharashtra mit insgesamt 131.746 Frauen im Alter von 30-59 Jahren durchgeführt [28].

#### **4. 1. 1. 1. Inzidenz und krebspezifische Mortalität**

Zum Zeitpunkt der Einführung der Früherkennung gab es keine Grad IA-Evidenz aus in Europa oder Nordamerika durchgeführten, randomisierten klinischen Studien mit den Endpunkten Inzidenz, krebspezifische oder Gesamtmortalität. Die verfügbare Evidenz basierte auf Beobachtungsstudien. Allerdings stimmten Übersichten und Leitlinien dahingehend überein, dass flächendeckendes und gut organisiertes Screening asymptomatischer Frauen in Zeitintervallen von 3-5 Jahren die Inzidenz des Zervixkarzinoms senkte [23].

Seit den 1970ern sanken Inzidenz des Zervixkarzinoms und krebspezifische Mortalität sowohl in Nord- und Zentraleuropa als auch in Nordamerika erheblich, mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folge des zytologischen Screenings [2, 7, 11]. Nach Berechnungen der US Preventive Services Task Force reduzierte die Einführung der flächendeckenden Früherkennung die Inzidenz des Zervixkarzinoms von mindestens 60%, die krebspezifische Mortalität um 20-60% [20].

In der Zeit der Einführung des Screenings haben keine Prognose-verändernden Umstellungen der Behandlung früher Stadien stattgefunden. Das steigert die Wahrscheinlichkeit, dass die Reduktion von Inzidenz und Sterblichkeit des Zervixkarzinom wirklich auf das Screening zurückzuführen ist.

In einer randomisierten indischen Studie zeigte die einmalig durchgeführte, zytologische Früherkennung (32.058 Frauen) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (31.488 Frauen) nach 8 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Zervixkarzinom  $\geq$  Stadium II und auch nicht in der krebspezifischen Mortalität [28].

#### **4. 1. 1. 2. Gesamtmortalität**

Es gibt keine Daten, dass die Früherkennungsmaßnahmen mittels Zytologie einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben.

#### **4. 1. 2. Risiken**

##### **4. 1. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung**

Die Belastung der vaginalen Untersuchung wird von den Frauen unterschiedlich erlebt. Die Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung kann mit Arbeitsausfall von bis zu einem halben Tag belastet sein.

##### **4. 1. 2. 2. Falsch negative Ergebnisse**

Die Sensitivität der Zytologie für den Nachweis intraepithelialer neoplastischer Veränderungen oder invasiver Karzinome schwankt in den Studien zwischen 30-87% und einem Median zwischen 51-53% [21]. Automatisierte, zytologische Auswertungen haben bisher keine Überlegenheit gegenüber konventionellen Verfahren gezeigt [1].

##### **4. 1. 2. 3. Falsch positive Ergebnisse**

In Deutschland wurde eine Rate falsch positiver Resultate von 2-3% berechnet. In einer Kohortenstudie von HPV-negativen Frauen hatten 14,4% der Teilnehmerinnen innerhalb von 5 Jahren mindestens einen falsch positiven Befund [24, 26]. Verdachtsbefunde bringen die Betroffenen bis zur Abklärung in eine psychische Ausnahmesituation.

#### **4. 1. 2. 4. Überdiagnostik und Übertherapie**

CIN1- und CIN2-Läsionen können sich spontan zurückbilden. Bei Vorliegen dieser Veränderungen werden zytologische Kontrollen oder die Durchführung eines HPV-Tests empfohlen. In Deutschland wird bei Frauen mit CIN2-Läsionen, auch bei Frauen mit CIN1-Läsionen eine invasive Abklärung durchgeführt. Eine weiterführende, minimal invasive Diagnostik mittels Kolposkopie und Biopsie ist bei persistierend auffälligen Befunden indiziert. Die Entscheidung über das weitere Vorgehen obliegt dem behandelnden Gynäkologen.

Eine Übersicht der Techniker Krankenkasse zeigte im Zeitraum von 2007-2009 einen erheblichen Anstieg der Anzahl von Konisationen ohne Hinweise auf eine Änderung der Häufigkeit des Zervixkarzinoms oder präkanzeröser Läsionen. Gleichzeitig wurde in den untersuchten Regionen eine erhebliche Schwankungsbreite in der altersstandardisierten Rate von Konisationen in den deutschen Bundesländern mit Zahlen zwischen 60 bis 290/100.000 Frauen beobachtet [21]. Konisationen sind belastend für die Patientinnen, kostenintensiv und führen zu einem erhöhten Risiko für spätere perinatale Mortalität und einer erhöhten Rate von Frühgeburten [19, 25].

In Deutschland ist für die Abklärung verdächtiger Befunde kein Algorithmus auf nationaler Ebene etabliert, der auch als Grundlage einer qualitätsgesicherten Überwachung der Früherkennung dienen kann. Die geplante „Neubewertung der Zervixkarzinomprävention auf S3-Niveau unter besonderer Berücksichtigung des HPV-Nachweises im Rahmen der Vorsorge und der Abklärung auffälliger Befunde“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie kann diese Lücke füllen.

#### **4. 1. 2. 5. Numbers Needed to Screen**

Mangels randomisierter Studie kann die Anzahl asymptomatischer Frauen, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, nicht zuverlässig berechnet werden.

### **4. 2. HPV-Test**

Aktuelle Studien haben die HPV-Testung allein oder in Kombination mit Zytologie mit Zytologie-Screening verglichen. Die oben zitierte indische Studie ist die einzige, große prospektive klinische Studien zum Vergleich der HPV-Testung gegenüber einer Beobachtungsgruppe [28].

#### **4. 2. 1. Nutzen**

##### **4. 2. 1. 1. Inzidenz und krebsspezifische Mortalität**

Mindestens 6 randomisierte Studien haben die HPV-Testung gegenüber konventionellem Zytologie-Screening verglichen. Die HPV-Testung hatte eine substanzial und statistisch signifikant höhere Sensitivität von etwa 95% gegenüber der Zytologie mit 50-55% [32]. Allerdings ist die Spezifität mit 95% etwas geringer als die 96-98% der Zytologie [5]. Die Kombination von HPV-Testung und Zytologie erreichte eine Sensitivität von bis zu 100%.

In einer aktuellen Metaanalyse von 4 europäischen Studien zum Vergleich von Zytologie und HPV-Testung zeigte sich unter Hinzuziehung nationaler Register- und Screeningdaten eine um 60-70% bessere Prävention von Zervixkarzinomen durch HPV-Testung im Vergleich zum zytologischen Screening [27].

In der randomisierten Studie aus dem Südwesten Indiens führte das Screening mittels HPV-Testung (34.126 Frauen) zu einer signifikanten Senkung der krebsspezifischen Mortalität nach 8 Jahren mit einem Hazard Ratio von 0,47 (0,32-0,69) im Vergleich zur Kontrollgruppe (31.488 Frauen) [28].



#### **4. 2. 1. 2. Gesamt mortalität**

Es gibt keine Daten, dass die Früherkennungsmaßnahmen mittels HPV-Testung einen Einfluss auf die Gesamt mortalität haben.

#### **4. 2. 1. 3. Vermeidung von unnötigen Früherkennungsmaßnahmen**

Die "Joint European Cohort Study on the long term predictive value of cytology and HPV testing" zeigte bessere prädiktive Ergebnisse für die HPV Testung. Frauen mit einem negativen HPV Test bei der Erstuntersuchung hatten eine kumulative Inzidenz von CIN3 nach 6 Jahren von 0,27% (0,12-0,45%), substanziiell und signifikant niedriger als die kumulative Inzidenz von 0,97% (0,53-1,34%) bei Frauen mit initial negativer Zytologie. Bei Frauen mit negativer Zytologie, aber positivem HPV-Befund, stieg die Rate von CIN3 Befunden kontinuierlich und erreicht 10% nach 6 Jahren [12]. Ein negativer HPV-Test ergibt eine höhere Sicherheit gegen die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms als ein negativer Pap-Test. Auf der Basis der aktuellen europäischen Metaanalyse wird ein Beginn der Früherkennung mittels HPV-Testung ab dem 30. Lebensjahr und in Abständen von 5 Jahren und länger empfohlen.

#### **4. 2. 2. Risiken**

##### **4. 2. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung**

Die subjektive Belastung entspricht der Abstrichuntersuchung zur Gewinnung von Material für die zytologische Untersuchung (Kapitel 4.1.2.1).

##### **4. 2. 2. 2. Überdiagnostik und Übertherapie**

Ein positiver HPV-Test kann nicht zwischen einer transienten und einer persistierenden Infektion differenzieren. Auch liefern nicht alle Testverfahren eine Differenzierung der relevanten, karzinogenen Genotypen. Wenn sich Entscheidungen zu invasiver Diagnostik nur auf die Ergebnisse eines positiven HPV-Tests stützen, können Überdiagnostik und Übertherapie resultieren (siehe Kapitel 4. 1. 2. 2. und 4. 1. 2. 3.).

##### **4. 2. 2. 3. Numbers Needed to Screen**

Durch die Impfung wird in den nächsten 10 Jahren ein signifikanter Abfall des Zervixkarzinoms erwartet, möglicherweise auch anderer HPV-assoziiertes Malignome von Penis, Vulva, Vagina, Anus und im Oropharynx-Bereich. Bei nicht vorhersehbarer Inzidenz sind bezüglich des Zervixkarzinoms aktuell keine zuverlässigen Berechnungen der Numbers Needed to Screen möglich.

##### **4. 2. 2. 4. Kosten**

Es gibt nur wenige Berechnungen zur Kosteneffektivität der Früherkennung zum Zervixkarzinom in Deutschland [33]. Eine differenzierte Analyse unter Berücksichtigung der aktuellen Kosten für Zytologie, HPV-Test und Nachfolgeuntersuchungen liegt für Deutschland nicht vor. Kosten für den HPV-Test werden in Deutschland nach Konisation und als Triagetest bei gering auffälligem, zytologischem Befund übernommen.

#### **5. Risiko-adaptierte Früherkennung**

Die dominierende Bedeutung von HPV in der Pathogenese des Zervixkarzinoms bietet eine exzellente Basis für Risiko-adaptierte Früherkennung [18, 32].

### **5. 1. Personen mit hohem Risiko**

Die HPV Testung kann die Früherkennung auf die etwa 10% aller Frauen mit einer persistierenden Infektion durch karzinogene HPV-Genotypen konzentrieren. Die internationalen Empfehlungen können für Deutschland angepasst werden [3, 20, 29, 32]:

21 – 29 Jahre	Zytologie, Intervall 3-5 Jahre
30 – 65 Jahre	HPV Testung plus Zytologie, Intervall 5 Jahre

Die Früherkennung in Deutschland benötigt eine formale Struktur mit Evidenz-basierten Algorithmen für weiterführende Diagnostik und regelmäßiger Überprüfung der Effektivität des Früherkennungsprogramms.

### **5. 2. Personen mit niedrigem Risiko**

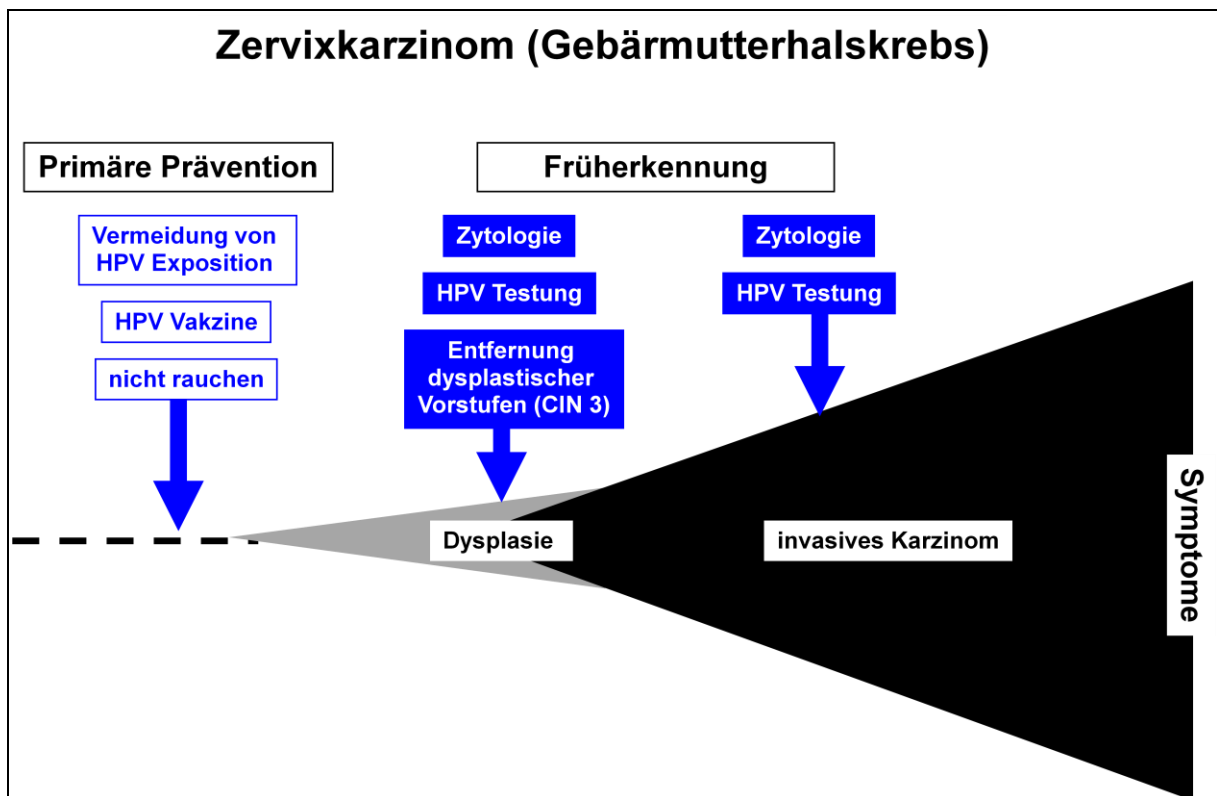
Das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms ist sehr niedrig bei Frauen mit HPV-Negativität nach dem Gipfel der Ansteckung (i. e. 30 Jahre und älter). Das Risiko ist unabhängig davon, ob sie sich niemals mit HPV infiziert haben oder ob sie eine transiente Infektion hatten. Die HPV-Testung kann Frauen identifizieren, die über 5 oder mehr Jahre keine Früherkennungsuntersuchungen benötigen. Bei den geimpften Frauen ist das Früherkennungsrisiko niedriger. Das Screening kann später beginnen und in größeren Intervallen durchgeführt werden.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Zervixkarzinom steht in Deutschland an 12. Stelle in der Inzidenz maligner Tumore der Frau.
- Die krebsspezifische Mortalität ist in vielen Ländern seit den 1970ern gesunken, in zeitlichem Zusammenhang mit der Einführung der flächendeckenden Früherkennung mittels zytologischer Untersuchungen von Abstrichen.
- Das zytologische Screening hat eine Sensitivität von etwas über 50% und eine Spezifität >95%.
- Das Zervixkarzinom wird so gut wie immer durch persistierende Infektion mit karzinogenen Genotypen des Human Papillomvirus verursacht. HPV-Testung erlaubt die Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopersonen. Sie ist sensitiver als die Zytologie.
- Die im Rahmen des neuen „Gesetzes zur Entwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KFRG vom 3. April 2013)“ vorgesehene Anpassung von Früherkennungsmaßnahmen an europäische Leitlinien betrifft auch das Zervixkarzinom. Die erforderliche Neuregelung ermöglicht die Integration der HPV-Testung und die Etablierung eines Qualitätssicherungsprogramms.
- Die Risiko-Nutzen-Bewertung zukünftiger Früherkennungsprogramme wird wesentlich durch die Einführung der HPV-Impfung von Mädchen und jungen Frauen beeinflusst.

Der Status beim Zervixkarzinom ist graphisch in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Früherkennung beim Zervixkarzinom**



## 7. Literatur

1. Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L et al: Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer* 128:1204-1212, 2011. DOI: [10.1002/ijc.25677](https://doi.org/10.1002/ijc.25677)
2. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E et al.: Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 45:2640-2648, 2009. DOI: [10.1016/j.ejca.2009.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.018)
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 21:448-458, 2010. DOI:[10.1093/annonc/mdp471](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471)
4. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S et al.: Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 22:2675-2686, 2011. DOI: [10.1093/annonc/mdr015](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr015)
5. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al.: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 20 Suppl 5:F88-F99, 2012. DOI:[10.1016/j.vaccine.2012.06.095](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095)
6. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al.: Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 315:H1-H31, 2013. DOI:[10.1016/j.vaccine.2013.07.026](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.026)
7. Bray F, Loos AH, McCarron P et al.: Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14:677–86, 2005. PMID:[15767349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767349/)
8. Brotherton JM, Fridman M, May CL et al.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecologic study. *Lancet* 377:2085-2092, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60551-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60551-5)
9. Chen T, Jansen L, Gondos A et al.: Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *Acta Oncol* 51:915-921, 2012. DOI:[10.3109/0284186X.2012.708105](https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.708105)
10. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 382:889-899, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
11. Devesa SS, Silverman DT, Young JL et al.: Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer Inst* 79:701–770, 1987. PMID:[3309421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3309421/)
12. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al.: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 337:a1754, 2008. DOI: [10.1136/bmj.a1754](https://doi.org/10.1136/bmj.a1754)
13. Früherkennung des Zervixkarzinoms; Teilbericht: neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings und Qualitätssicherung. Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2007. <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf>
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: 7. Auflage:60 – 73, 2010.
15. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Auflage:76 – 79, 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
16. Guan P, Howell-Jones R, Li N et al.: Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 131:2349-2359, 2012. DOI: [10.1002/ijc.27485](https://doi.org/10.1002/ijc.27485)
17. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with

- cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370:1609-1621, 2007. PMID: 17993361
18. Kitchener HC, Denton K, Soldan K et al.: Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ* 347:f4781. DOI: [10.1136/bmj.f4781](https://doi.org/10.1136/bmj.f4781)
  19. Kyrgiou M, Arbyn N, Martin-Hirsch P et al.: Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ* 345:e5847, 2012. DOI: [10.1136/bmj.e5847](https://doi.org/10.1136/bmj.e5847)
  20. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 156:880-91, 2012. DOI:[10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424)
  21. Müller H: Modernes Gesundheitsmanagement und physische Anthropologie. *Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Anthropologie* 16:35-46, 2010.
  22. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 132:810-819, 2000. PMID:[10819705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819705/)
  23. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D et al.: Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2:35, 2013. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>
  24. Petry KP, Menton S, Menton M et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer* 88:1570 – 1577, 2003. DOI:[10.1038/sj.bjc.6600918](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600918)
  25. Petry KU: Sekundärprävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 18:27–34, 2012. DOI:[10.1007/s00761-011-2098-5](https://doi.org/10.1007/s00761-011-2098-5)
  26. Petry KP, Rinnau F, Böhmer G et al.: Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 13:379-384, 2013. DOI: [10.1186/1471-2407-13-379](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-379)
  27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 383:524-532, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
  28. Sankaranarayanan R, Nene MB, Shastri SS et al.: HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med* 360:1385-94, 2009. DOI:[10.1056/NEJMoa0808516](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808516)
  29. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 62:147-172, 2012. DOI: [doi:10.3322/caac.21139](https://doi.org/10.3322/caac.21139)
  30. Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 36:2221-2226, 2000. PMID: [11072208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072208/)
  31. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890-907, 2007. PMID: [17826171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826171/)
  32. Schiffman M, Solomon D: Cervical-cancer screening with Human Papillomavirus and cytologic contesting. *N Engl J Med* 369:2324-2331, 2013. DOI: [10.1056/NEJMcp1210379](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1210379)
  33. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N et al.: Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany – a decision analysis. *Eur J Cancer* 47:1633-1646, 2011. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.006)
  34. Traut HF, Papanicolaou GN: Cancer of the uterus: the vaginal smear in its diagnosis. *Cal West Med* 59:121-122, 1943. PMID: [18746585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18746585/)

35. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 189:12-19, 1999. PMID:10451482
36. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M et al.: Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 155:687-697, 2011. DOI:10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376
37. Wörmann B: Zervixkarzinom: Systemische Therapie in einem kurativen multimodalen Konzept. Onkologe 18:56-60, 2012. DOI: 10.1007/s00761-011-2189-3
38. Zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 92:690-698, 2000. PMID: 10793105

## **8. Adressen der Experten**

### **Dr. med. Hans-Joachim Hindenburg**

Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen  
Pichelsdorfer Str. 105  
13595 Berlin  
Tel.: 030 3314054  
E-Mail: [dr.hindenburg@mac.com](mailto:dr.hindenburg@mac.com)

### **Hardy Müller**

WINEG (Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen)  
Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.  
Bramfelder Straße 140  
22305 Hamburg  
Tel.: 040 6909 2439  
E-Mail: [hardy.mueller@wineg.de](mailto:hardy.mueller@wineg.de)

### **Prof. Dr. med. K. Ulrich Petry**

Frauenklinik  
Leiter Brustzentrum und gynäkologisches Krebszentrum  
Klinikum Wolfsburg  
Sauerbruchstraße 7  
38440 Wolfsburg  
Tel: 05361 801270  
E-Mail: [k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de](mailto:k.u.petry@Klinikum.Wolfsburg.de)