

# HPV-Test nicht sinnvoll bei zytologischem Dysplasieverdacht

*Korrelation von Zervixzytologie, Histologie und HPV-Status*

R.J. Lellé<sup>1</sup>, C. Rehmsmeier<sup>2</sup>, M. Regidor<sup>1</sup>, E. Maier<sup>3</sup>, E. Eltze<sup>4</sup>

**Es ist unbestritten, dass das Vorhandensein humaner Papillomaviren eine Grundvoraussetzung für die Entstehung von Präneoplasien und Neoplasien im Bereich der Zervix darstellt. Seit einiger Zeit wird darüber nachgedacht, die HPV-Testung in das Krebsvorsorgeprogramm zu integrieren, entweder als Screening-Verfahren oder als weiterführende diagnostische Methode bei zytologischem Dysplasieverdacht. Ob Letzteres sinnvoll ist, wurde in einer Untersuchung an der Universitäts-Frauenklinik Münster getestet.**

Nach Schiffman und Castle (1) besteht das klassische Vorsorgeprogramm aus folgenden Schritten:

1. Zytologisches Screening;
2. Wiederholung der Zytologie bei unklarem Befund;
3. Therapieentscheidung auf der Basis einer histologischen Diagnose durch kolposkopisch gesteuerte Biopsie;
4. Zytologie und Kolposkopie zur Verifizierung des Therapieerfolgs.

Bei Schritt 1, 2 und 4 wäre grundsätzlich die Integration eines HPV-Tests denkbar.

Viele der im angloamerikanischen Raum üblichen Vorgehensweisen sind allerdings nicht auf die deutschen Verhältnisse übertragbar, da u.a. kolposkopisch gesteuerte Biopsien nur ausnahmsweise durchgeführt wer-

den. Vielmehr wird in Deutschland auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet und bei einem Pap IVA bzw. bei wiederholtem Pap IIID unmittelbar eine Konisation durchgeführt. Diese Vorgehensweise birgt die Gefahr einer Übertherapie im Falle einer falsch positiven Zytologie oder bei leichtgradigen Dysplasien, die sich insbesondere bei jungen Frauen häufig zurückbilden.

Im Jahr 2004 vertrat Schneider in seinem im FRAUENARZT erschienenen Beitrag die Auffassung, dass die von den gesetzlichen Krankenkassen akzeptierten Indikationen für den HPV-Test nicht sinnvoll sind (2). Auch der in unserer Untersuchung angestellte Vergleich zwischen zytologischem Befund, HPV-Testergebnis und histologischer Diagnose stellt den Nutzen eines HPV-Tests in Frage, falls bereits ein zytologischer Dysplasieverdacht besteht.

## Methoden

Ausgewertet wurden die Daten von 444 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Münster, bei denen zwischen Mai 1998 und Juli 1999 ein HPV-Test durchgeführt worden war. Hierbei handelte es sich um eine Ri-

sikopopulation. Die Sprechstunden wurden zum Beispiel wegen dysplasieverdächtiger Abstrichbefunde aufgesucht.

Bei allen 444 Patientinnen war ein konventioneller zytologischer Zervixabstrich mit Ayre-Spatel und Bürste entnommen worden. Die Abstriche waren entsprechend der Münchner Nomenklatur II bewertet worden. Bei 194 Patientinnen war eine weitere histologische Abklärung erfolgt in Form einer Konisation, einer kolposkopisch gesteuerten Probeentnahme oder einer endozervikalen Küretage.

Zur HPV-Diagnostik diente der Hybrid-Capture-II-Test (Digene Corporation, MD, USA). Hierbei handelt es sich um ein signalamplifizierendes Hybridisierungsassay zum qualitativen Nachweis der DNS humaner Papillomaviren. Die Proben werden mit Hilfe der Chemolumineszenz analysiert. Das Assay weist keine einzelnen HPV-Typen nach, sondern zwei Virus-Gruppen. Mittels einer „Low-Risk“-Sonde (A) werden die HPV-Typen 6/11/42/43/44 identifiziert und mittels einer „High-Risk“-Sonde (B) die HPV-Typen 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68. Eine genaue Beschreibung der Testdurchführung findet sich bei Terry et al. (3, 4).

## Ergebnisse

Bei 182 von 444 untersuchten Patientinnen (41%) ließ sich HPV-High-Risk-DNS nachweisen. Abbildung 1 zeigt die Beziehung zwischen HPV-Positivität und der Pap-Gruppe. Bei 27% der Patientinnen mit unauffälligem Abstrich (Pap I und II) war HPV-High-Risk-DNS vorhanden. Unklare Abstriche im Sinne eines

<sup>1</sup> Zytologisches Labor der Universitäts-Frauenklinik Münster

<sup>2</sup> Abteilung für Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Münster

<sup>3</sup> Frauenärztliche Praxis und Zytologisches Labor München

<sup>4</sup> Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster

Pap II k (k=„kontrollbedürftig“) oder Pap III waren in 29% bzw. 47% der Fälle positiv.

Ein zytologischer Dysplasieverdacht (Pap IIID oder Pap IVA) bestand in 30,6% der Abstriche. Bei 93 Abstrichen der Gruppe Pap IIID waren 72% HPV-High-Risk-DNS-positiv, bei 44 Befunden der Gruppe Pap IVA waren es 93%. Bei malignitätsverdächtigen Abstrichen (Pap V) wurde in 77% HPV-High-Risk-DNS nachgewiesen.

Bei 55 Fällen mit der Diagnose eines Pap IIID war eine weitere histologische Abklärung erfolgt. In Tabelle 1 (s. S. 358) werden die Ergebnisse von Histologie und HPV-Test korreliert. Trotz Nachweis von HPV-High-Risk-DNS war der histologische Befund in 17 von 43 Fällen unauffällig. Dies galt auch für sechs Patientinnen, bei denen ein kompletter Konus untersucht worden war. In den übrigen HPV-High-Risk-DNS-positiven Fällen wurde eine leichte (n=8), mäßige (n=6) oder schwere Dysplasie (n=12) nachgewiesen. Dagegen fand sich bei einer von elf HPV-High-Risk-DNS-negativen Patientinnen eine mäßige Dysplasie.

Tabelle 2 (s. S. 358) zeigt eine analoge Aufstellung für die 41 Fälle der Gruppe Pap IVA, die ebenfalls histologisch abgeklärt worden waren. Nur bei drei Patientinnen war keine HPV-High-Risk-DNS nachweisbar. Zwei dieser Patientinnen hatten eine höhergradige Dysplasie (CIN2 bzw. 3). In einem Fall wurde ein mikroinvasives Zervixkarzinom diagnostiziert. Dagegen war in fünf von 38 HPV-High-Risk-DNS-positiven Fällen keine Dysplasie nachweisbar.

Auf der Grundlage dieser histologischen Befunde ergibt sich für die Zytologie eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 67% gegenüber einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 61% für den HPV-Test bezogen auf die Entdeckung höhergradiger Dysplasien bzw. eines Karzinoms. (Bei dieser Berechnung wur-

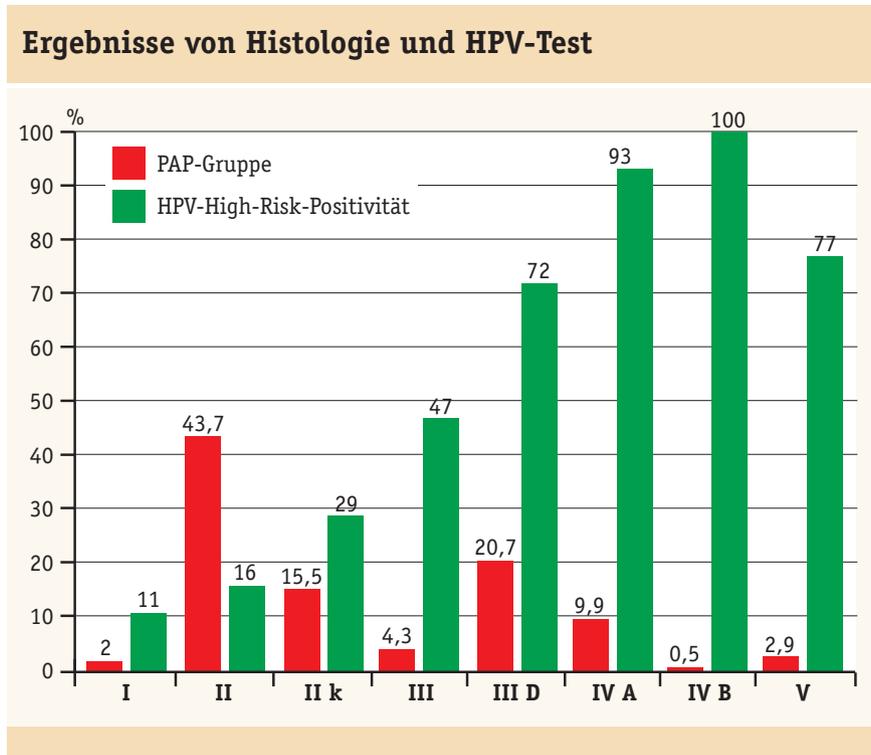


Abb. 1: Relative Häufigkeit der Pap-Gruppen und der HPV-High-Risk-Positivität.

den negative und unklare zytologische Befunde zusammengefasst.)

### Diskussion

Bei der Darstellung dieser Ergebnisse wurden ausschließlich HPV-High-Risk-Befunde berücksichtigt. Allerdings erfordert die Durchführung des Hybrid-Capture-Tests immer auch einen Nachweis der HPV-Low-Risk-Virus-DNS, die keine klinische Relevanz hat.

Die Tatsache, dass bei mehr als 90% aller Abstriche der Gruppe Pap IVA auch HPV-High-Risk-DNS gefunden wird, stellt den Sinn einer zusätzlichen HPV-Diagnostik bereits grundsätzlich in Frage. Die dargestellte Korrelation mit den histologischen Ergebnissen zeigt eindrucksvoll, dass bei einem Pap IVA und HPV-High-Risk-DNS-negativem Befund keinesfalls eine Dysplasie oder ein Karzinom ausgeschlossen werden kann. Jastania et al. fanden bei histologisch nachgewiesener CIN 2 oder 3 eine Falschnegativrate des Hybrid-Capture-II-Tests von 4,5% (5). Als

Ursache wird eine jeweils zu geringe Materialmenge im Abstrichröhrchen vermutet.

Bei einer Patientin mit Pap IVA wies sogar ein bei der Konisation diagnostiziertes Mikrokarzinom ein negatives HPV-Testergebnis auf. Dass bei zytologischem Karzinomverdacht keine HPV-High-Risk-DNS gefunden wird, ist nicht ungewöhnlich. Im hier untersuchten Kollektiv waren 23% der Patientinnen, bei denen ein Pap V festgestellt worden war, HPV-negativ. Dies steht im Einklang mit der Literatur. Nach einer Arbeit von Chatterjee et al. waren 27% der Karzinome HPV-negativ. Dies galt sowohl für den Hybrid-Capture-Test als auch für eine PCR-Untersuchung (6).

Im Vergleich zur Pap-Gruppe IVA ist die Gruppe IIID heterogen zusammengesetzt. Nach der Münchner Nomenklatur werden hier sowohl leichtgradige als auch mäßiggradige Zellveränderungen zusammengefasst. Insgesamt waren 72% der als Pap IIID klassifizierten Abstriche HPV-High-Risk-positiv. Böhmer et al. fan-

### Befunde bei Verdacht auf leichte oder mäßige Dysplasie

Methode	Histologie negativ	CIN1	CIN2	CIN3	MIC	CA
<b>HPV-High-Risk-positiv (n=43)</b>						
KON	6	3	5	9	-	-
PE	11	5	1	3	-	-
ECC	-	-	-	-	-	-
<b>gesamt</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>HPV-High-Risk-negativ (n=12)</b>						
KON	3	-	1	-	-	-
PE	5	-	-	-	-	-
ECC	3	-	-	-	-	-
<b>gesamt</b>	<b>11</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

KON = Konisation  
 PE = kolposkopisch gesteuerte Probeentnahme  
 ECC = endozervikale Kürettage  
 CIN1-3 = zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 1-3  
 MIC = mikroinvasives Plattenepithelkarzinom  
 CA = invasives Plattenepithelkarzinom

Tab. 1: Zytologischer Verdacht auf eine leichte oder mäßige Zervixdysplasie (Pap IIID), HPV-Status und histologischer Befund (n=55).

### Befunde bei Verdacht auf höhergradige Dysplasie

Methode	Histologie negativ	CIN	CIN2	CIN3	MIC	CA
<b>HPV-High-Risk-positiv (n=38)</b>						
KON	-	-	4	21	2	-
PE	4	-	1	5	-	-
ECC	1	-	-	-	-	-
<b>gesamt</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>5</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
<b>HPV-High-Risk-negativ (n=3)</b>						
KON	-	-	1	1	1	-
PE	5	-	-	-	-	-
ECC	-	-	-	-	-	-
<b>gesamt</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>

KON = Konisation  
 PE = kolposkopisch gesteuerte Probeentnahme  
 ECC = endozervikale Kürettage  
 CIN1-3 = zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 1-3  
 MIC = mikroinvasives Plattenepithelkarzinom  
 CA = invasives Plattenepithelkarzinom

Tab. 2: Zytologischer Verdacht auf eine höhergradige Zervixdysplasie (Pap IVA), HPV-Status und histologischer Befund (n=41).

den in ihrem Kollektiv eine ähnlich hohe Rate von 79% (3). In der Pap-IIID-Gruppe ist die Gefahr einer Übertherapie besonders groß. Dies wird auch im hier untersuchten Kollektiv deutlich. Neun Konisationspräparate enthielten kein dysplastisches Gewebe. In drei weiteren Fällen fand sich lediglich eine leichtgradige Veränderung. Nur bei sechs der neun konisierten Patientinnen war HPV-High-Risk-DNS nachweisbar. Zwar fand sich im HPV-High-Risk-negativen Kollektiv nur in einem Fall eine Dysplasie (CIN2). Dagegen war jedoch in 17 Fällen trotz HPV-High-Risk-Positivität keine Dysplasie nachweisbar, sodass die Rate falsch positiver Testergebnisse ganz erheblich war. Terry et al. berichten eine Falschpositivrate von bis zu 8,33%, indem sie Hybrid-Capture-Test und PCR korreliert hatten (4). Als Ursache vermuten die Autoren unerwünschte Kreuzreaktionen mit HPV-Low-Risk-Typen.

Eine HPV-Testung bei Pap IIID bringt weitere Gefahren mit sich, insbesondere wenn es sich um leichtgradige Dysplasien handelt. Moss et al. (7) untersuchten Frauen, bei denen zytologisch eine CIN1 vermutet wurde. Bei positivem HPV-Test wurde unmittelbar eine kolposkopische Abklärung durchgeführt. Bei negativem Testergebnis wurde dagegen erst nach sechs Monaten kolposkopiert, falls die morphologischen Veränderungen persistierten oder der HPV-Test positiv geworden war. Im Vergleich zu einer reinen Kontrollstrategie (Kolposkopie erst nach zwei bis drei zytologischen Kontrollen) stieg die Zahl der notwendigen Kolposkopien stark an. Übertragen auf die derzeitigen Rahmenbedingungen in Deutschland, wo eine kolposkopische Abklärung die Ausnahme und nicht die Regel ist, könnte ein positiver HPV-Test bei Pap IIID dazu führen, dass die Zahl diagnostischer Konisationen weiter ansteigt und die Tendenz zur Übertherapie verstärkt wird.

In diesem Zusammenhang sollte auch die psychische Belastung

durch ein positives HPV-Ergebnis nicht außer Acht gelassen werden. Maissi et al. (8) konnten zeigen, dass im Falle einer leichtgradigen Dysplasie die Information der Patientin über ein HPV-positives Testergebnis die Angstreaktionen signifikant verstärkt. Selbst wenn der Test negativ ausfallen sollte, führt dies nicht notwendigerweise zu einer Beruhigung der Patientin.

Bei einem zytologischen Dysplasieverdacht ist demnach keine HPV-Testung indiziert und kann in Einzelfällen zur Übertherapie (Pap IIID) oder Untertherapie (Pap IVA) verleiten. Dies gilt insbesondere dann, wenn keine Möglichkeit zur kolposkopischen Abklärung vorhanden ist (9).

### Danksagung

Frau Birgit Konert und Frau Magdalena Marciniak sei gedankt für die en-

gagierte und hoch qualifizierte Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studie.

### Literatur

1. Schiffman M, Castle PE: When to test women for human papillomavirus. *BMJ* 332 (2006) 61–62.
2. Schneider A: HPV-Nachweis: Aufklärungspflicht und Bezahlung. *FRAUENARZT* 45 (2004) 18–19.
3. Böhmer G, Petry KU, Iftner T et al.: [Detection of human papillomavirus DNA using hybrid capture does not allow sufficient triaging of recurrent atypical pap smear classified as Pap IIID]. *Zentralbl Gynakol* 124 (2002) 111–115.
4. Terry G, Ho L, Londesborough P et al.: Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol* 65 (2001) 155–162.
5. Jastania R, Geddie WR, Chapman W et al.: Characteristics of apparently false-negative Digene Hybrid Capture 2 high-risk HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol* 125 (2006) 1–6.
6. Chatterjee R, Mandal B, Bandyopadhyay S: Detection of HPV DNA in cervical carcinomas by PCR and hybrid capture assay. *Indian J Pathol Microbiol* 46 (2003) 596–599.
7. Moss S, Gray A, Legood R et al.: Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical can-

- cer: observational before and after study. *BMJ* 332 (2006) 83–85.
8. Maissi E, Marteau TM et al.: Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dys-karyotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 328 (2004) 1293.
  9. Menton M, Menton S: HPV-Test birgt Nutzen und Risiko für Patientinnen. *FRAUENARZT* 44 (2003) 973.



### Für die Autoren

**Univ.-Prof.  
Dr. med. Ralph J. Lellé, MIAC**  
Zytologisches Labor der Uni-  
versitäts-Frauenklinik Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster  
info@lellenet.de



## Nicht lange suchen, schnell finden.

Nutzen Sie das Online-Archiv unter  
[www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

mit allen Ausgaben seit Januar 2002.  
Nach Autoren und Stichworten können  
Sie dort die veröffentlichten Beiträge  
durchsuchen (Volltextsuche).  
Das Passwort finden Sie im Inhaltsver-  
zeichnis jeder FRAUENARZT-Ausgabe.