

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening vom 19. März 2015

Zur Umsetzung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, auch die Zervixkarzinom-Vorsorge in Deutschland in einem organisierten Programm mit Einladung der anspruchsberechtigten Frauen durchzuführen. Wesentliche weitere im G-BA mit Beschluss vom 19. 03. 2015 (www.g-ba.de/downloads/39-261-2224/2015-03-19_IQWiG-Beauftragung_Einladung-Info-Zervixkarzinom-Sc.pdf) festgelegte Eckpunkte sind:

- Im Alter von 20 bis 29 Jahren wird eine jährliche zytologische Untersuchung angeboten.
- Ab dem 30. Lebensjahr besteht für jede Frau die Option, sich entweder weiterhin jährlich zytologisch oder alternativ ohne Zytologie mittels HPV-Test in fünfjährigem Intervall untersuchen zu lassen.

Die Deutsche Gesellschaft für Zytologie nimmt dazu wie folgt Stellung:

1. Die Beibehaltung der jährlichen zytologischen Untersuchung ist auch nach dem 30. Lebensjahr sinnvoll: mittels dieser Strategie ist eine kontinuierliche Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland gelungen [1-3]. Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherungs-Vereinbarung Zervix-Zytologie [4, 5], die Münchner Nomenklatur III [6] mit den empfohlenen Maßnahmen bei auffälligen zytologischen Befunden [7], hier insbesondere der angestrebte flächendeckende Einsatz einer qualitätsgesicherten Kolposkopie [8], sollten zu einer weiteren Reduktion von Screening-Versagern führen.
2. Ein HPV-Test in fünfjährigem Intervall erscheint als Maßnahme zur Vorsorge nicht geeignet.
Der alleinige HPV-Test ist von einer beachtlichen Falsch-Negativ Rate in der Detektion hochgradiger Läsionen und invasiver Karzinome behaftet [9-15]. Insbesondere auch frühinvasive Karzinome weisen eine stark reduzierte Viruslast in der Läsion auf und entgehen damit den HPV-Screening-Verfahren [16]. Folglich ist

bei dem vorgeschlagenen 5-Jahres-Modell mit einer Häufung von Intervallkarzinomen zu rechnen [17]. Die Akzeptanz in der weiblichen Bevölkerung ist voraussichtlich auch in Deutschland gering mit folglich starker Zunahme eines sogenannten grauen Screenings [18]. In Finnland, das das angesprochene 5-Jahres-Modell mit Register und Einladung der Screening-Teilnehmerinnen seit Jahren praktiziert, wurden 2000-2008 lediglich etwa 11% der invasiven Zervixkarzinome innerhalb des organisierten Screenings entdeckt [19-21]. Ein „graues“ Screening in Deutschland im Rahmen der Individuellen Gesundheitsleistungen („IGeL“) ginge zu Lasten der nicht teilnehmenden und häufig sozial unterprivilegierten Frauen mit der höchsten Inzidenz an Zervixkarzinomen [22].

Ein primäres HPV-Screening führt zu einer unverhältnismäßig hohen Zahl von Frauen mit einem positiven Testergebnis ohne entsprechende Erkrankung, da die nachgewiesene Virus-DNA nur die Infektion, nicht aber eine Läsion dokumentiert. Die Screening-Teilnehmerinnen würden somit der Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie ausgesetzt, unnötige Ängste der positiv getesteten Frauen bedeuten eine Reduktion ihrer Lebensqualität [23, 24, 25].

3. Eine sinnvolle Alternative zum jährlichen zytologischen Screening auch nach dem 30. Lebensjahr wäre hingegen das sogenannte Co-Testing ab dem 35. Lebensjahr (zytologische Untersuchung in Kombination mit einem adäquaten HPV-Test) in einem dreijährigen Intervall: die Kompensation der Schwäche der einen Methode durch die Stärke des anderen Verfahrens gewährleistet die Sicherheit für die teilnehmenden Frauen (die geringere Sensitivität der Zytologie und ihre hohe positive Prädiktion im Zusammenspiel mit der hohen negativen Prädiktion und schlechten Spezifität des HPV-Testes). Der Erfolg dieser Vorgehensweise ist in der aktuellen Literatur belegt [12-14, 25, 26]. Insbesondere bei einer Intervallverlängerung von mehr als drei Jahren besteht die Gefahr einer Reduktion der Teilnahme rate am organisierten Screening [27]. Dies muss unbedingt vermieden werden, da unter den Zervixkarzinom-Patientinnen die Nicht-Teilnehmerinnen die meisten und die fortgeschrittenen Karzinome aufweisen [22].

Köln am 11. November 2015

Prof. Dr. med. H. Griesser, Präsident
für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zytologie

Literatur

1. Gustafson L, Ponten J, Bergström R, Adami HO: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71: 159-65
2. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9. Ausgabe Berlin 2013
3. Robert Koch Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklungen der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Berlin 2012
4. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri. *Dtsch Aerztebl* 2007; 104: A2446–2451
5. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri. Aktualisierte Fassung. *Dtsch Aerztebl* 2014; 33-34 A 1434-5
6. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, et al.: Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 2013; 11: 2-7
7. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, et al.: Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 2015; 56: 10-33
8. Kühn W, Giesecking F: Die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie zur Kolposkopie 2015. *gyn* 2015; Sonderheft zur 23. Jahrestagung der AG CPC: 25-47
9. Dudding N, Cossley J: Sensitivity and specificity of HPV testing: what are the facts? *Cytopathology* 2013; 24: 283-8
10. Won K-H, Lee JY, Suh DH, No JH, Kim Y-B: Impact of age on false negative rate of human papillomavirus DNA test in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58: 117-23
11. Rijkaart DC, Berkoff J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ: 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: 78-88
12. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS: Comparison of cervical cancer screening results among 256,684 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol* 2015; DOI 10.1002/ency.21544
13. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE: Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice at a large managed care organization. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663-72
14. Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z, Zhao C: History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 421-7
15. Zheng B, Li Z, Griffith CC, Yan S, Chen C, Ding X, Liang X, Yang H, Zhao C: Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 428-34
16. Sundström K, Ploner A, Dahlström LA, Palmgren J, Dillner J, Adami HO, Ylitalo N, Sparén P: Prospective study of HPV16 viral load and risk of in situ and invasive squamous cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 150-8

17. Kinney W, Wright TC, Dinkelspiel HE, DeFrancesco M, Cox JT, Huh W: Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 311-5
18. Silver MI, Rositch AF, Burke AE, Chang K, Viscidi R, Gravitt PE: Patient concern about human papillomavirus testing and 5-year-intervals in routine cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 317-29
19. Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P: Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1354–61
20. Salo, H et al.: The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women: a population-based registry study in Finland. *Int. J. Cancer* 2013; 133: 1459–69
21. The Finnish Cancer Registry: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/statistics/koko-maa/>
22. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M, Schneider V: Persistent Carcinoma in Cervical Cancer Screening: Non-Participation is the most Significant Cause. *Acta Cytol* 2011; 55: 433-7
23. Mortensen GL, Adeler AL: Qualitative study of women's anxiety and information needs after a diagnosis of cervical dysplasia. *Gesundh Wiss* 2010; 18(5): 473-82
24. French DP, Maissi E, Marteau TM: Psychological costs of inadequate cervical smear test results. *Br J Cancer* 2004; 91(11): 1887-92
25. Saslow D, Solomon D, Lawson H, 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. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137: 516–42
26. Reid JL, Wright TC, Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, Getman D, Giachetti C: Human Papilloma Oncogenic mRNA Testing for Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol.* 2015; 144(3): 473-83
27. Ronco G et al.: A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 77–83