

Qualitätskontrollierte Früherkennung des Zervixkarzinoms

Neue Methoden bieten mehr Sicherheit

Die Einführung des Pap-Abstrichs vor ungefähr 40 Jahren und der jährlichen Vorsorgeuntersuchung bilden unumstritten die erfolgreichste Untersuchungsmethode zur Krebsfrüherkennung. Seitdem konnte das Zervixkarzinom von der zweiten Stelle der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen deutlich nach hinten gedrängt werden [1]. Mittlerweile stagniert allerdings die Inzidenz in Deutschland seit Jahren. Die qualitätskontrollierte Dünnschichtzytologie, z. B. nach dem ThinPrep®-Verfahren (Hologic/Cytoc), stellt die Weiterentwicklung des Pap-Abstrichs dar. In vielen Ländern ist sie mittlerweile Goldstandard, und sie birgt auch für Deutschland das Potenzial, die Früherkennung des Zervixkarzinoms noch sicherer zu machen.

Auch nach der Einführung der HPV-Impfung bleibt die jährliche Krebsvorsorge durch ihren Gynäkologen für die Frauen ein unverzichtbares Instrument im Kampf gegen Krebs. Ein echter Meilenstein in der Medizingeschichte war dazu die Entwicklung des Pap-Abstrichs: Nach seiner Einführung sank die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Westdeutschland um über 60% [2]. In den letzten Jahren jedoch war die jährliche Neuerkrankungsrate von 6200 Frauen in Deutschland annähernd konstant [2].

Inzidenz im internationalen Vergleich

Trotz ähnlicher Teilnahmeraten an der Krebsvorsorge (85%) weist Deutschland beispielsweise im Vergleich zu Großbritannien und den Niederlanden eine deutlich höhere Inzidenz des Zervixkarzinoms auf, wie der Autor ausführt [3]. Daraus folgert er, dass – anders als bisher angenommen – die vergleichsweise hohe Inzidenz in Deutschland keineswegs allein auf eine zu niedrige Teilnahmerate am Screening-Programm zurückzuführen ist. Seiner Meinung nach wird nicht die Erhöhung der Teilnehmerzahl, sondern die Einführung validierter neuer Methoden mit höherer Sensitivität und mindestens gleich bleibender Spezifität gegenüber dem herkömmlichen Verfahren die Inzidenzrate senken.

Eine dieser Methoden ist die qualitätskontrollierte und computerassistierte Dünnschichtzytologie. Weltweit ist die Computerassistenz, nicht zuletzt aufgrund der damit ermöglichten Qualitätskontrolle, in der Zytologie bereits als Routineverfahren zu sehen. Bisher wurden über 60 Millionen Abstriche mit diesem Verfahren untersucht. Nicht nur in den USA ist die Dünnschichtzytologie mittlerweile die etablierte Methode zur Zervixkarzinom-Früherkennung; auch in europäischen Nachbarländern wie Großbritannien, Irland und der Schweiz ist diese Methode eingeführt. Seit der

Einführung der Dünnschichtzytologie im Jahre 1996 in den USA ist die Anzahl der Zervixkarzinom-Fälle um fast 30% gesunken [4].

Moderne Weiterentwicklungen des Pap-Abstrichs wie die Dünnschichtzytologie und die computerassistierte Dünnschichtzytologie mit dem ThinPrep®-Verfahren bieten im Gegensatz zur konventionellen Zytologie eine höhere Sicherheit und zusätzlich eine Qualitätskontrolle, die in diesem Bereich immer deutlicher gefordert wird.

Der technologische Fortschritt verringert die Fehlerquote

Fehlerhafte Abstrichentnahme und Präparation sowie Screening-Fehler sind Hauptursachen von falsch-negativen Befunden beim herkömmlichen Pap-Abstrich. In der Dünnschichtzytologie und noch mehr in der computerassistierten Dünnschichtzytologie mit der ThinPrep®-Methode können diese Fehler deutlich reduziert werden. Dadurch wird eine erhöhte Findungsrate von mittel- und hochgradigen Zellveränderungen erreicht, die mehr Verlässlichkeit der Diagnose und somit mehr Sicherheit für die Frau darstellen [5].



Abb. 1: Die computerassistierte Dünnschichtzytologie auf der Basis von ThinPrep® stellt einen substantiellen Fortschritt beim Zervixkarzinom-Screening dar

In Deutschland wurde die Dünnschichtzytologie mittlerweile in den aktuellen DGGG-Leitlinien als gleichwertige Alternative als Methode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms aufgenommen. Zur Abklärung positiver Befunde und für Frauen ab 30 wird in den Leitlinien ein zusätzlicher HPV-Test empfohlen. Der seit Januar 2009 eingeführte HPV-HR-Test Cervista™ (Hologic) zeigt durch die moderne Testmethode (Invader-Technologie) eine sehr gute Spezifität bei nahezu 100%iger Sensitivität.

Dünnschichtzytologie und computerassistierte Auswertung

Beim herkömmlichen Pap-Abstrich werden die entnommenen Zellen direkt auf den Objektträger gestrichen. Bei der qualitätskontrollierten Dünnschichtzytologie werden die Zellen dagegen in einem Gefäß mit Konservierungslösung (auf Methanol-Basis) suspendiert. Im Labor werden sie mittels patentierter Filtrationstechnik aufbereitet. Die optimale Konservierung der entnommenen Zellen macht es möglich, im Rahmen des Patientenmanagements aus dem Gefäß weitere Proben zu entnehmen, um auf

molekulare Marker zu testen.

Zu den Vorteilen der Dünnschichtzytologie mit dem ThinPrep®-Pap-Test gehören ein deutlich verbessertes Zellbild für den Betrachter, reproduzierbare Ergebnisse und die Möglichkeit der computerassistenten Auswertung.

Die ThinPrep®-Imaging-Technologie basiert auf einer densitometrischen Messung des Zellkerns. Wurde das aus der Zervix entnommene Zellmaterial mit dem ThinPrep®-Verfahren aufbereitet, durchsucht das Imaging-System das Präparat und markiert die 22 auffälligsten Gesichtsfelder (Abb. 2). Die endgültige Auswertung und Beurteilung erfolgt anschließend durch die Zytoassistentin bzw. den Zytologen: Sie mikroskopieren erneut jedes Präparat, werden automatisch zu den 22 auffälligen, markierten Feldern geführt und bewerten diese definitiv.

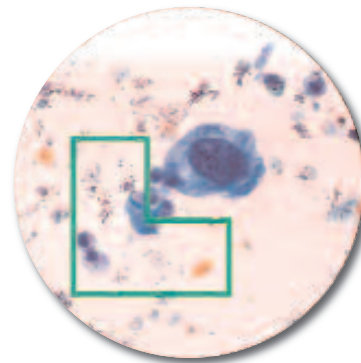


Abb. 2: Das Imaging-System durchsucht das Präparat und markiert die 22 auffälligsten Gesichtsfelder

Weltweit wurden bereits zahlreiche Studien zur computerassistenten Dünnschichtzytologie mit dem ThinPrep®-Imaging-System durchgeführt [6, 7, 8]. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Erkennungsrate der mittel- und hochgradigen Dysplasien deutlich verbessert ist. Die verwendete Imaging-Technologie trägt somit maßgeblich dazu bei, diese Zellveränderungen zu erkennen,

die Rate der falsch-negativen Befunde zu reduzieren und die Gefahr des Übersehens von Krebsvorstufen zu verringern.

Neben der verbesserten Sensitivität ermöglicht diese neue Technologie auch eine Standardisierung des Zervixkarzinom-Screenings und damit eine erhebliche Verbesserung im Bereich der Qualitätskontrolle. Die Standardisierung geht von der Probenentnahme über die Abstrichpräparation und Färbung bis hin zum Vorscreenen durch das Ima-

Die Invader-Technologie – ein Überblick

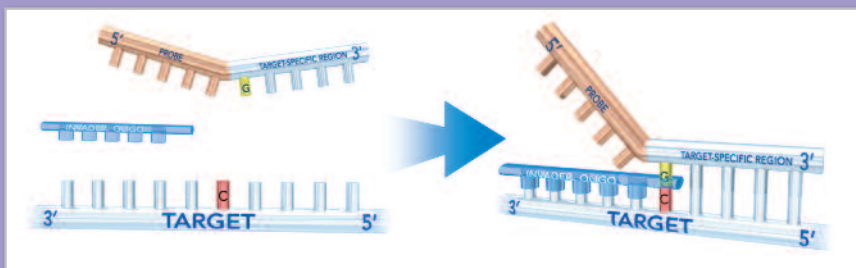


Abb. 3a

Die chemische Reaktion des Testverfahrens erfolgt in zwei gleichzeitig ablaufenden isothermischen Reaktionen: einer Primärreaktion an der Ziel-DNA-Sequenz und einer Sekundärreaktion, die ein fluoreszierendes Signal

erzeugt. In der Primärreaktion binden zwei Arten sequenzspezifischer Oligonukleotide, die „Probe“ (Sonde) und die „Invader-Oligo“, an die Ziel-DNA (Abb. 3a).

Wenn diese Oligonukleotide um

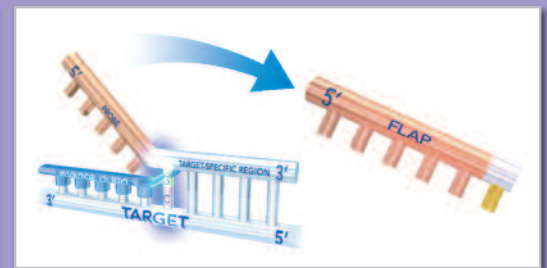


Abb. 3b

mindestens ein Basenpaar überlappen, bildet sich eine invasive Struktur, die als Substrat für das Enzym Cleavase dient. Das Enzym spaltet den 5'-Arm der Sonde an der Überlappungsstelle ab. (Abb. 3b). Die Sonden liegen in gro-

ging-System und schließlich zur definitiven Bewertung durch die Zytologie-Experten.

Das ThinPrep®-Imaging-System ist für höhervolumige Laboratorien entwickelt worden. Noch in diesem Jahr jedoch wird diese innovative Technologie mit Einführung des ThinPrep® Integrated Imagers (Abb. 3) auch für kleine und mittlere zytologische Labore eine attraktive Lösung sein.

HPV-Test zur Abklärung in der Triage

Die im September 2008 neu erschienenen DGGG-Leitlinien empfehlen zur Abklärung auffälliger Befunde im Rahmen der zytologischen Früherkennung einen HPV-Test, der Auskunft über das Vorliegen einer Infektion mit HPV-Hochrisiko-Typen (HPV-HR) gibt. Die anschließende Behandlung der Patientin variiert je nach Ergebnis. Seit Januar 2009 ist der HPV-HR-Test Cervista™ (Hologic) auch in Deutschland erhältlich.

Bei diesem Test wird die Invader-Technologie angewendet – eine neue Methode, die genauere Ergebnisse als herkömmliche molekularbiologische Ver-

fahren ermöglicht. Das Testsystem Cervista™ zeichnet sich durch vier Hauptmerkmale aus:

- Nachweis von 14 HPV-HR-Typen
- interne Kontrolle (Nachweis für genügend humanes DNA-Material – Reduktion falsch-negativer Ergebnisse)
- keine Kreuzreaktionen mit HPV-Low-Risk-Typen (HPV-LR)
- deutlich verbesserter Arbeitsablauf im Labor

Option für Gynäkologe und Patientin

Vergleiche mit Nachbarländern lassen vermuten, dass verbesserte Testverfahren bei regelmäßiger Vorsorge die Zervixkarzinom-Inzidenz noch weiter senken könnten [3]. Dass die qualitätskontrollierte Dünnschichtzytologie als Alternative zur konventionellen Zytologie in die aktuellen Leitlinien der DGGG aufgenommen wurde, unterstreicht, dass beide Methoden schon heute der Patientin ausführlich vorgestellt und gegeneinander abgewogen werden sollten.

Für welches Verfahren sich die Patientin anschließend entscheidet, liegt in ihrem eigenen Ermessen. Das ganz-

heitliche Produktportfolio von Hologic zur qualitätskontrollierten Früherkennung des Zervixkarzinoms mit dem ThinPrep®-System und dem HPV-HR-Test Cervista™ bietet dabei Gynäkologen durch hohe Sensitivität und Spezifität ein sicheres und umfassendes Instrumentarium.

Weitere Informationen dazu sind unter www.hologic.de zu finden.



Abb. 3: Mit Computerassistenz ist eine höhere Sicherheit beim Erkennen auffälliger Zellen möglich

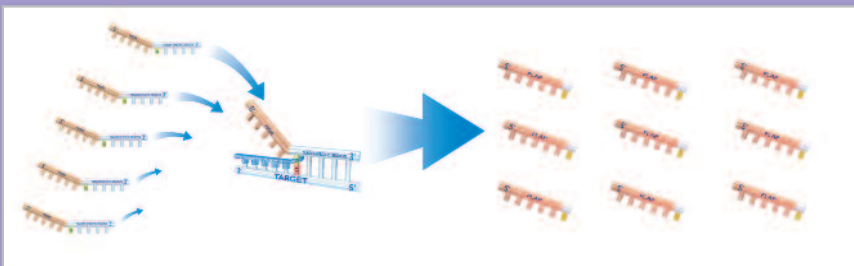


Abb. 3c

ßem molarem Überschuss vor, binden in schneller Folge an die Zielsequenz und lösen sich wieder von ihr, sodass pro Zielsequenz viele abgespaltene 5'-Arme erzeugt werden (Abb. 3c).

Die abgespaltenen Arme binden

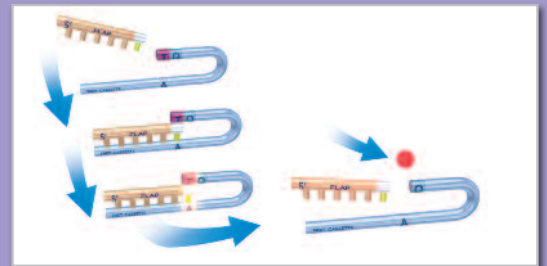


Abb. 3d

dann an ein Haarnadel-FRET-Oligonukleotid, wodurch eine weitere invasive Struktur entsteht, die das Enzym Cleavase als Substrat erkennt (Abb. 3d). Das Enzym spaltet die FRET-Oligonukleotide so, dass mit jeder Spaltung

ein Fluoreszenzsignal ausgesandt wird. Auf diese Weise entstehen mehrere Millionen amplifizierter messbarer Signale. Diese Form der Amplifikation wird daher auch Signal-Amplifikation genannt.

Die wichtigsten Studien im Überblick

Bei der Studie von Davey et al. [5] handelt es sich um die weltweit erste Studie zum ThinPrep®-Imaging-System, die den strengen HTA-Kriterien (Health Technology Assessment) genügt: Sie war doppelblind, randomisiert und prospektiv. Insgesamt 55 164 Proben wurden mit dem computerassistierten ThinPrep®-Imaging-System (TPI) und dem konventionellen Pap-Test unabhängig von einander im Split-sample-Verfahren getestet und miteinander verglichen. Gegenüber der herkömmlichen Methode überzeugte das neue Verfahren durch folgende Vorteile:

- Die Rate nicht auswertbarer Proben wurde mit dem TPI 42% reduziert.
- Die Detektionsrate von LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) bzw. HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) wurde durch den TPI um 55% bzw. 27% erhöht.
- Die Spezifität bei ASC-H (atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) wurde gesteigert.

Zusammenfassung: Mit der Einführung des ThinPrep®-Imaging-Systems wurden 1,29-mal mehr Fälle von hochgradigen Dysplasien pro 1000 untersuchten Frauen diagnostiziert als mit der konventionellen Pap-Methode. Die Anzahl nicht auswertbarer Proben wurde mit Hilfe des TPI deutlich gesenkt, sodass sich weniger Frauen einer Wiederholungsuntersuchung un-

terziehen mussten. Insgesamt zeigte der TPI im Vergleich mit dem konventionellen Pap-Test eine höhere Produktivität bei gesteigerter Sensitivität und Spezifität.

Im Mittelpunkt der Studie von Lozano et al. [7] stand die Evaluation der diagnostischen Leistungsfähigkeit des ThinPrep®-Imaging-Systems (TPI) beim Routinescreening auf Gebärmutterhalskrebs. Verglichen wurden die Ergebnisse des manuell ausgewerteten ThinPrep®-Pap-Tests (TPM; n = 87 267) mit denen des TPI (n = 39 717). Es zeigte sich, dass mit der neuen Technologie Erkrankungen signifikant besser erkannt werden können als mit dem manuellen Verfahren:

- HSIL + 38% (p < 0,0001)
- LSIL + 46% (p < 0,0001)
- ASC-US + 59% (p < 0,0001)

Zusammenfassung: Der Unterschied zwischen dem computerassistierten und dem manuellen Testverfahren bezüglich der Erkennung von LSIL und HSIL war nicht nur statistisch, sondern auch klinisch signifikant. Auch die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass das ThinPrep®-Imaging-System erfolgreich die moderne Technologie mit den Stärken des menschlichen Auges und der Interpretationsfähigkeit von Zytoassistentin und Zytologe kombiniert. Nach Meinung der Auto-

ren wird diese Technologie einen signifikanten Beitrag beim Gebärmutterhalskrebs-Screening und Patienten-Management leisten.

Chivukula et al. [8] fassten die ersten Ergebnisse und Erfahrungen mit der Einführung des ThinPrep®-Imaging-Systems beim Routine-Screening im Magee Woman's Hospital, Pittsburgh, PA / USA, zusammen. Die Daten von manuell ausgewerteten ThinPrep®-Pap-Tests (TPM; n = 95 899) wurden mit denen des ThinPrep®-Imaging-Systems (TPI; n = 104 457) verglichen.

Ebenso wie bei Lozano et al. wies die neue Technologie gegenüber dem herkömmlichen Verfahren hinsichtlich der Detektion maligner Zellen deutliche Vorteile auf:

- HSIL + 13,3% (p < 0,022)
- LSIL + 8,2%
- ASC-H + 20,0%

Die Biopsie bestätigte generell die Steigerung der Erkennungsrate.

Zusammenfassung: Die Verbesserung der Sensitivität beim Gebärmutterhalskrebs-Screening und die damit verbundene Steigerung der Erkennungsrate von HSIL-Veränderungen beweist die Leistungsfähigkeit des TPI im zytologischen Labor. Die Erfahrungen des durchführenden Instituts bei der Evaluierung dieses Systems waren sehr gut.

Literatur

- [1] Siegfried H et al.: Qualität der Versorgung: Krebsvorsorge. Frauenarzt (2008) 9:780-781
- [2] Wentzensen N et al.: Früherkennung des Zervixkarzinoms. Deutsches Ärzteblatt (2008) 37:617-622
- [3] Harlfinger W: Prävention – das wichtige Standbein der Frauenarztpraxis. Frauenarzt (2008) 9:772ff
- [4] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Database: Incidence – SEER 9 Regs Public-Use, Nov. 2004 Sub
- [5] Davey E et al.: Accuracy of reading liquid based slides using the ThinPrep Imager Compared with

conventional cytology: prospective study. BMJ, Online-Publikation 29.6.2007

- [6] Dzuira B et al.: Performance of an Imaging System vs. Manual Screening in the Detection of Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix. Acta Cytol (2006) 3:309-311
- [7] Lozano R et al.: Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. Gynecol Onco (2006) doi:10.1016/j.ygyno.2006.07.05
- [8] Chivukula M et al.: Introduction of the ThinPrep Imaging System (TIS): Experience in a High Volume Academic Practice. CytoJournal (2007) 4:6

IMPRESSUM

Herausgeber: ST Science Transmitter, München

V. i. S. d. P.: Dr. Josef Cernaj

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck und Medienservice, 97204 Höchberg