

Kein Zervixkarzinome ohne HPV -Gilt dieses Dogma noch?-

**Gesellschaft Gynäkologie und Geburtshilfe in Berlin
Wiss. Sitzung Kaiserin Friedrichhaus Berlin
18. Oktober 2017**

W. Kühn

wolfgang.kuehn@charite.de

Berlin/Reutlingen

**In Kooperation mit Labor für Zytologie (Prof. M. Menton, Dr. S. Menton, Prof. W. Kühn),
der DGZ (K. Marquardt) und AG-CPC**

HPV ist notwendig aber nicht ausreichend für die Entstehung eines Zervixkarzinoms

Walboomers JM et al (1999)

**Human papillomavirus is a necessary cause
of invasive cervical cancer worldwide. J
Pathol 189, 12-19**

**Konsultationsfassung der S3-Leitlinie
"Prävention des Zervixkarzinoms" (2016): Alle
Zervixkarzinome sind HPV-positiv (99,9%)**

Herbst AL (1971): Stilbestrol and vaginal and cervical cancer in young women

Stilbestrol seit 1938 (ca. 5-10 Millionen Frauen behandelt)

>80 Fälle Stilbestrolkarzinome der Zervix und Vagina bis 1970 (überwiegend in USA)

FDA: Warnung vor Stilbestrol 1971(teratogen (Malformationen von Uterus) 1: 1000, vor 9. Woche 1:2000, auch Knaben betroffen

Verordnungen von Stilbestrol noch in den 90-er Jahren im Ostblock und zahlreiche weitere Fälle von Stilbestrolkarzinomen (Ostblock)

Zervixkarzinom und HPV

**Stilbestrolkarzinome der Zervix und
Vagina sind histologisch**

**hellzellige (clearcell) Adenokarzinome
und**

fast immer HPV-negativ (McCluggage)

25 % aller Adenokarzinome der Zervix weisen einen negativen HPV-Test auf (aus Kühn u. Marquardt 2016 im Frauenarzt)

Autoren	n	Adenokarzinomtypen	HPV-Test negativ
Clifford et al. 2003	1508 (85 Studien, Metaanalyse)	Alle Typen, incl. adenosquamös	24,5 %
Castellsagué et al. 2006	167	alle Typen, incl. adenosquamös	13,6 %
Kusanagi et al. 2010	7	muzinöse Adenokarzinome vom gastrischen Typ	7 HPV-negativ
Kusanagi et al. 2010	173 (Literaturübersicht)	alle Typen	46 % (26,7 – 66,7 %)
Sanjosé et al. 2010, Pimenta et al. 2013	951	alle Typen, incl. adenosquamös	54,4 %
Li et al. 2011	3525	alle Typen	18%
Pirog et al. 2014	682	alle Typen endometrioid serös hellzellig „not otherwise specified“ mucinös (gastrischer Typ)	29,2 % 72,7 % 75 % 80 % 86,1 % 92,7 %
Wilbur et al. 2014	-----	mucinös (gastrischer Typ) mesonephrische Karzinome endometrioid Karzinome mucinöse Karzinome (Subtypen)	überwiegend HPV-negativ HPV-negativ HPV-negativ HPV-negativ

WHO 2014

Tab.: HPV-Teste von Adenokarzinomen der Cervix uteri

Li, Snijders, Clifford et al (2011): Human papillomavirus type distribution in 30 848 invasive cervical cancers worldwide. I J Cancer 28, 927-935

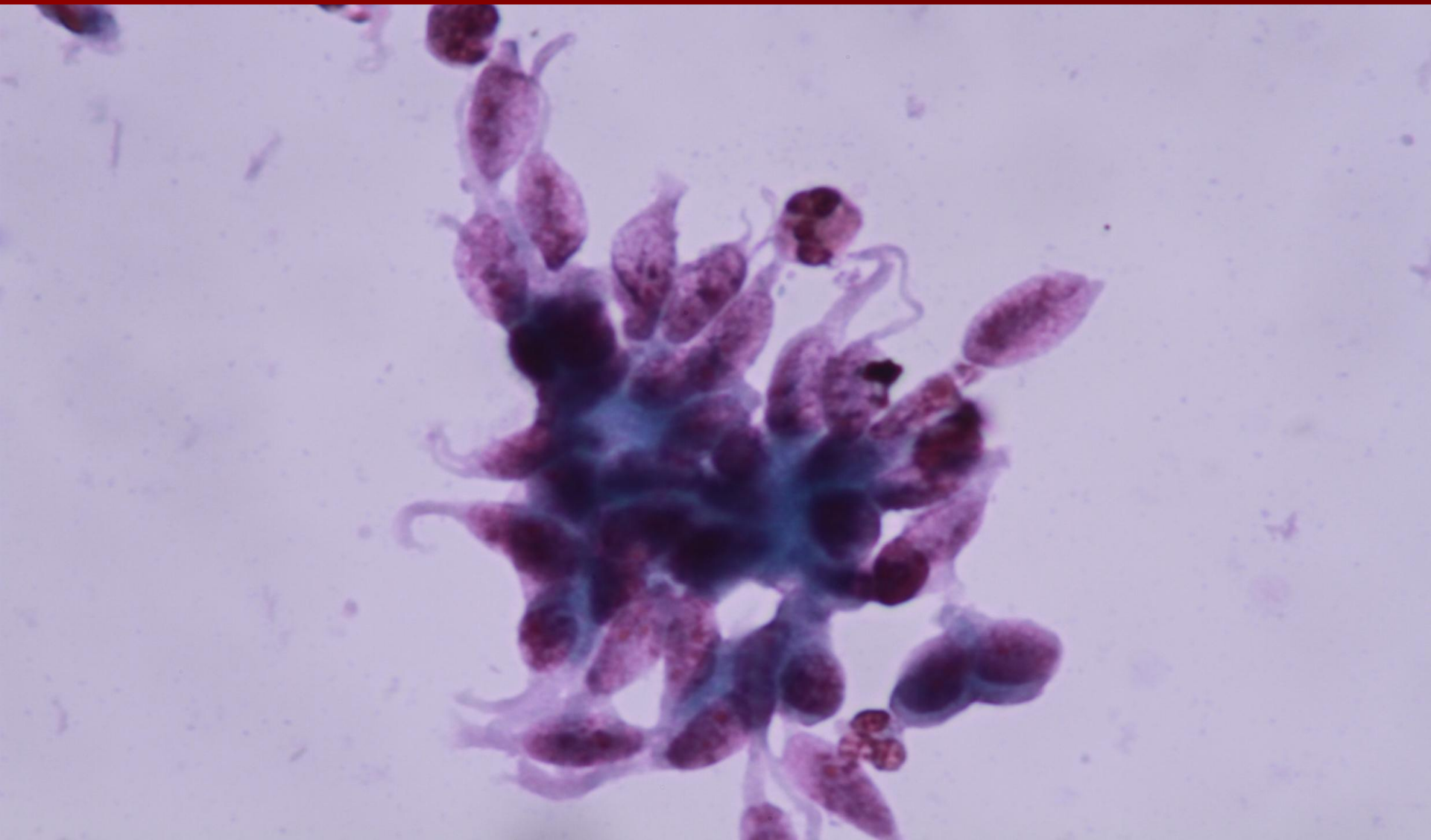
**Metaanalyse (243 Studien) 30 848 Fälle, Methode PCR
(Frischmaterial, fixiertes Material, Abstrichmaterial, Auswertung
getrennt nach Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom und
HPV-Typ)**

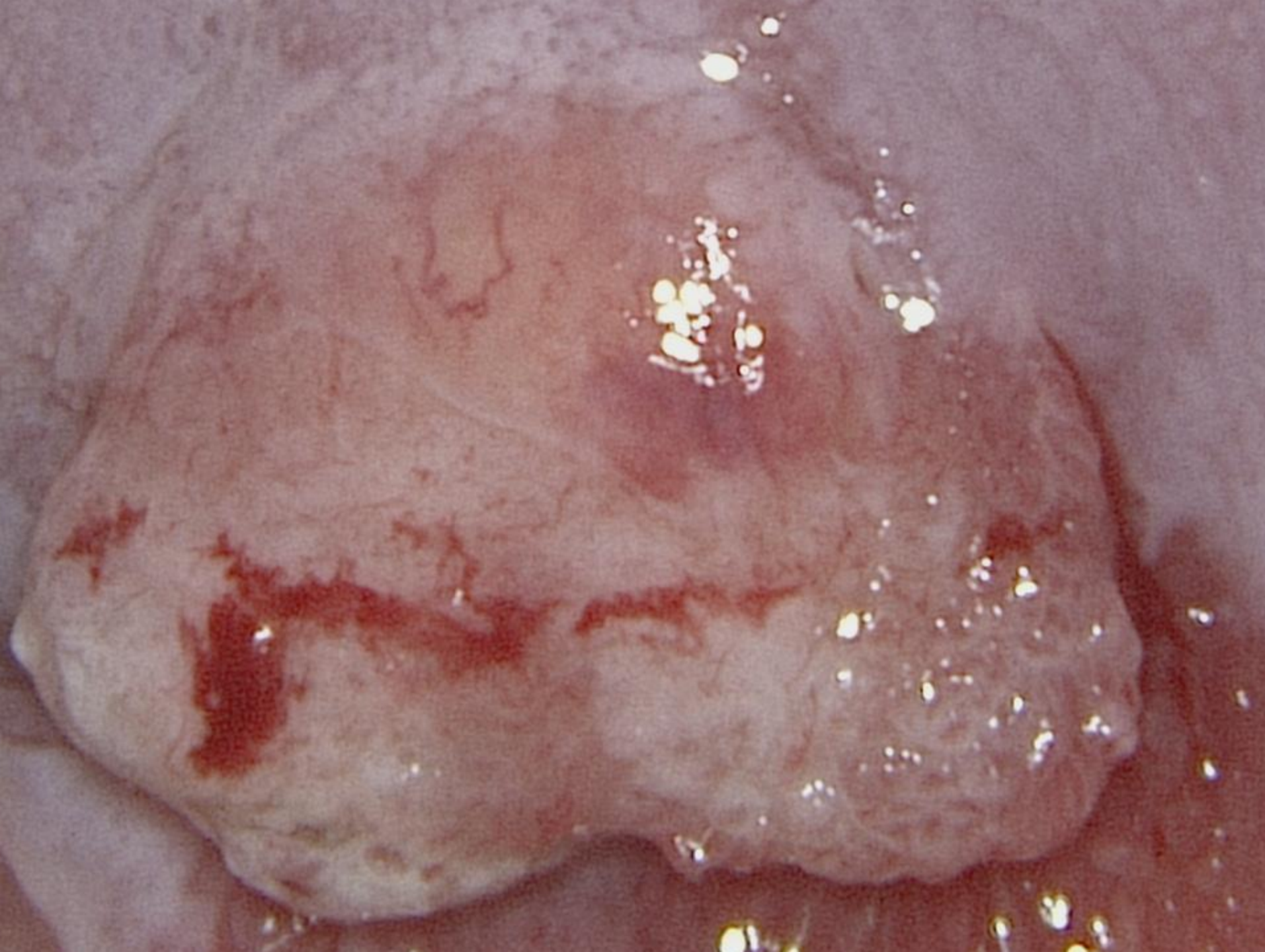
16 253 Fälle erfüllten die Kriterien

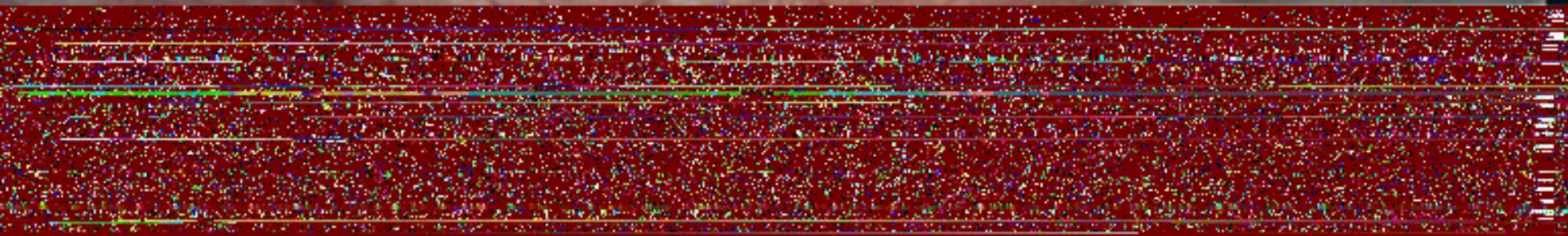
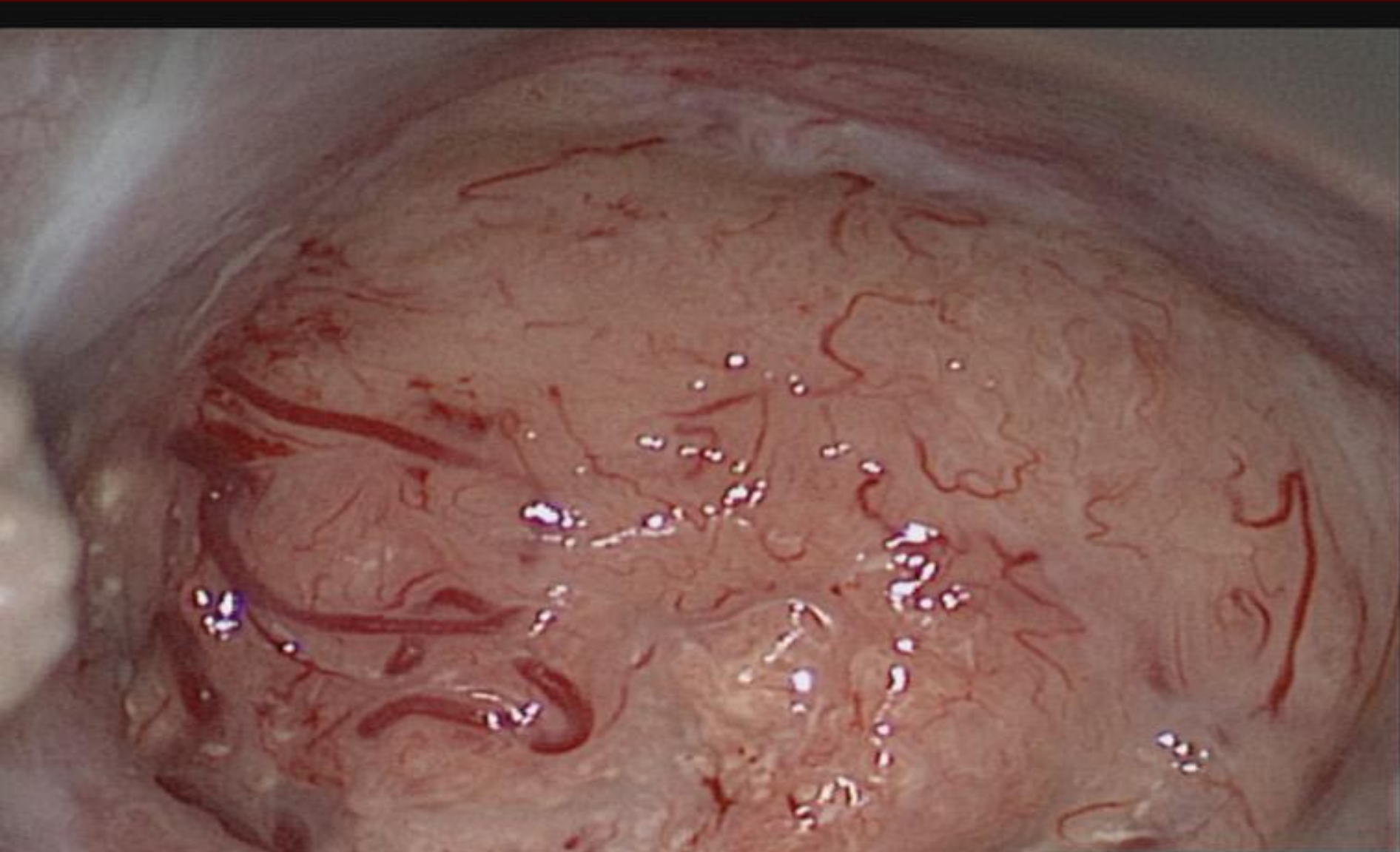
Overall HPV-Positivität in Plattenepithelcas: 90,9%

Overall HPV-Positivität in Adenocas: 82,0 %

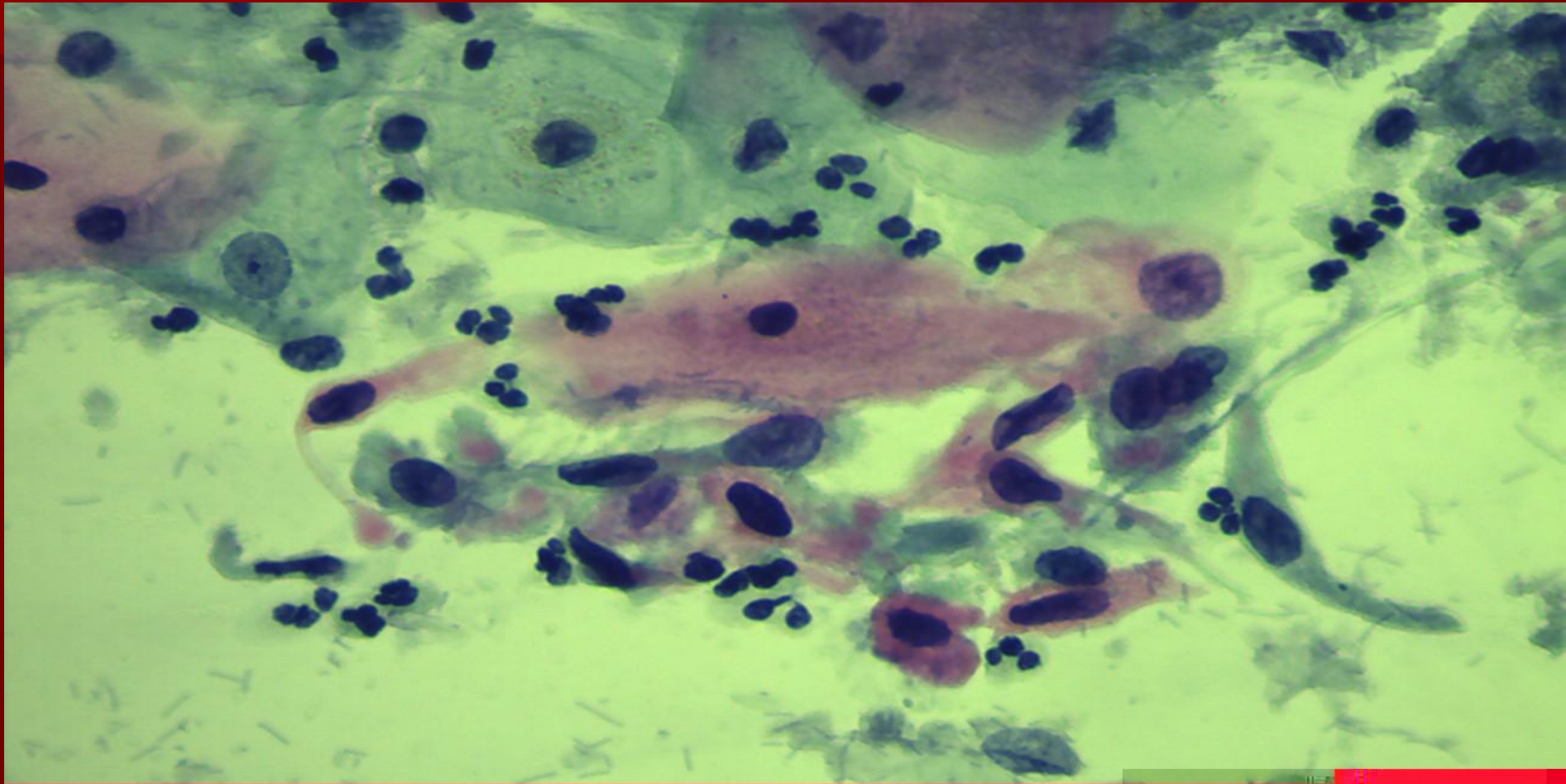
Zytologisch Verdacht auf AIS (Gruppe IVa-g) HPV-Test negativ



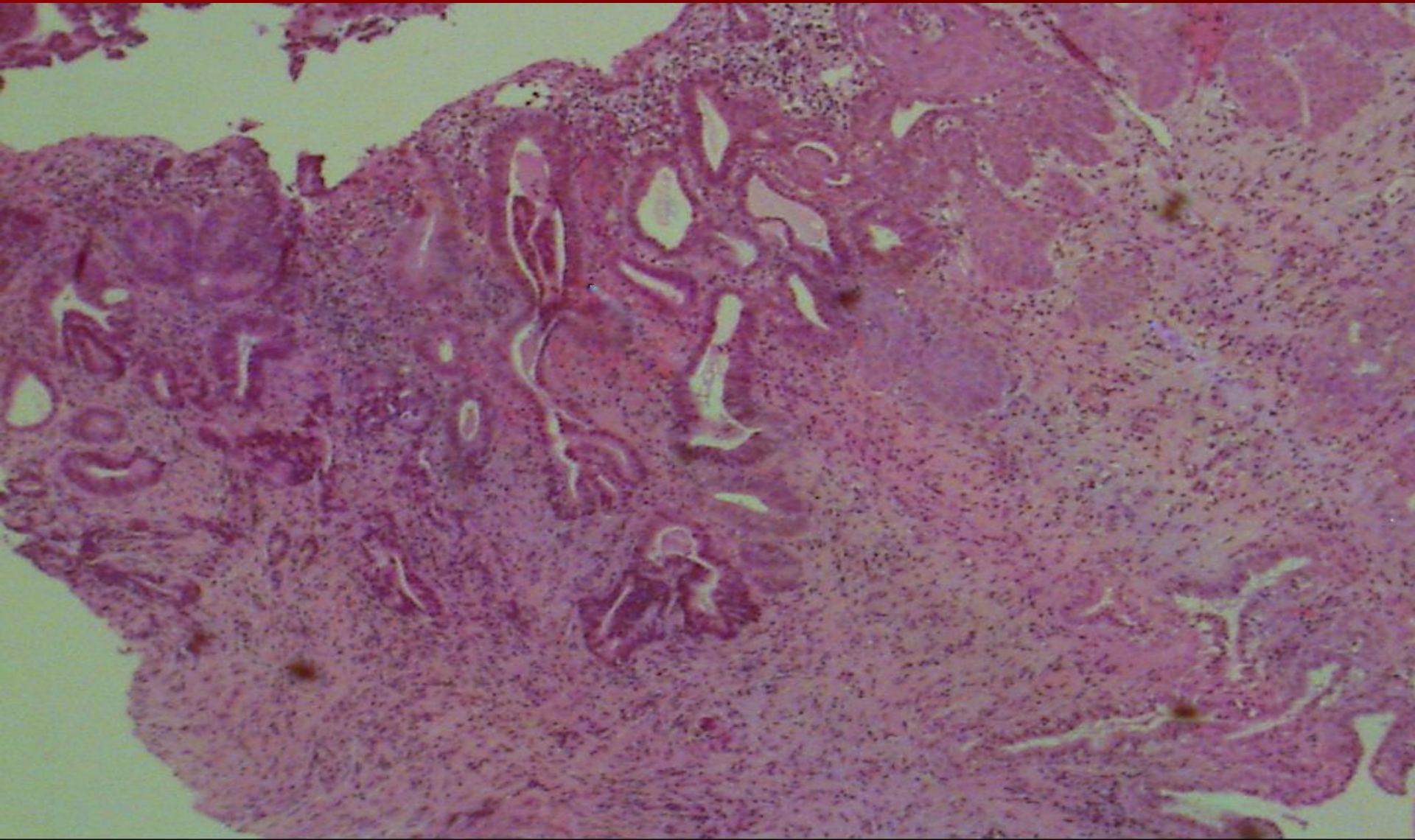




Gruppe IVa-p



AIS/Adenokarzinom und HPV-Test



Rodriguez-Caruncho et al (2015): HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. BJOG 122, 119-127

Zervixkazinome (n=136, davon 32 mit Adenokarzinom)

Vor Diagnose **HC II- Test** (+ **3 PCR-Verfahren**)

Ergebnisse: 14 der 136 Proben (10,2%) hatten einen HPV-negativ (HC II)

PCR-Nachuntersuchung (n=14): 6 HPV-positiv, 8 HPV-negativ (5,8%)

Facit:

Bei 5% aller Plattenepithelkarzinome gelingt ein Nachweis von HPV nicht

Bei Adenokarzinomen gelingt trotz Einsatz mehrerer sensibler Verfahren ein HPV-Nachweis in ca. 16% nicht

Adenokarzinome der Cervix uteri und HPV-Test

Alle Adenokarzinome: 25 % HPV negativ

HPV-falsch negative Adenokarzinome: 20 %
(bei negativen HPV-Testen gelingt der HPV-Nachweis
mit aufwendigen Methoden (PCR) in >50%)

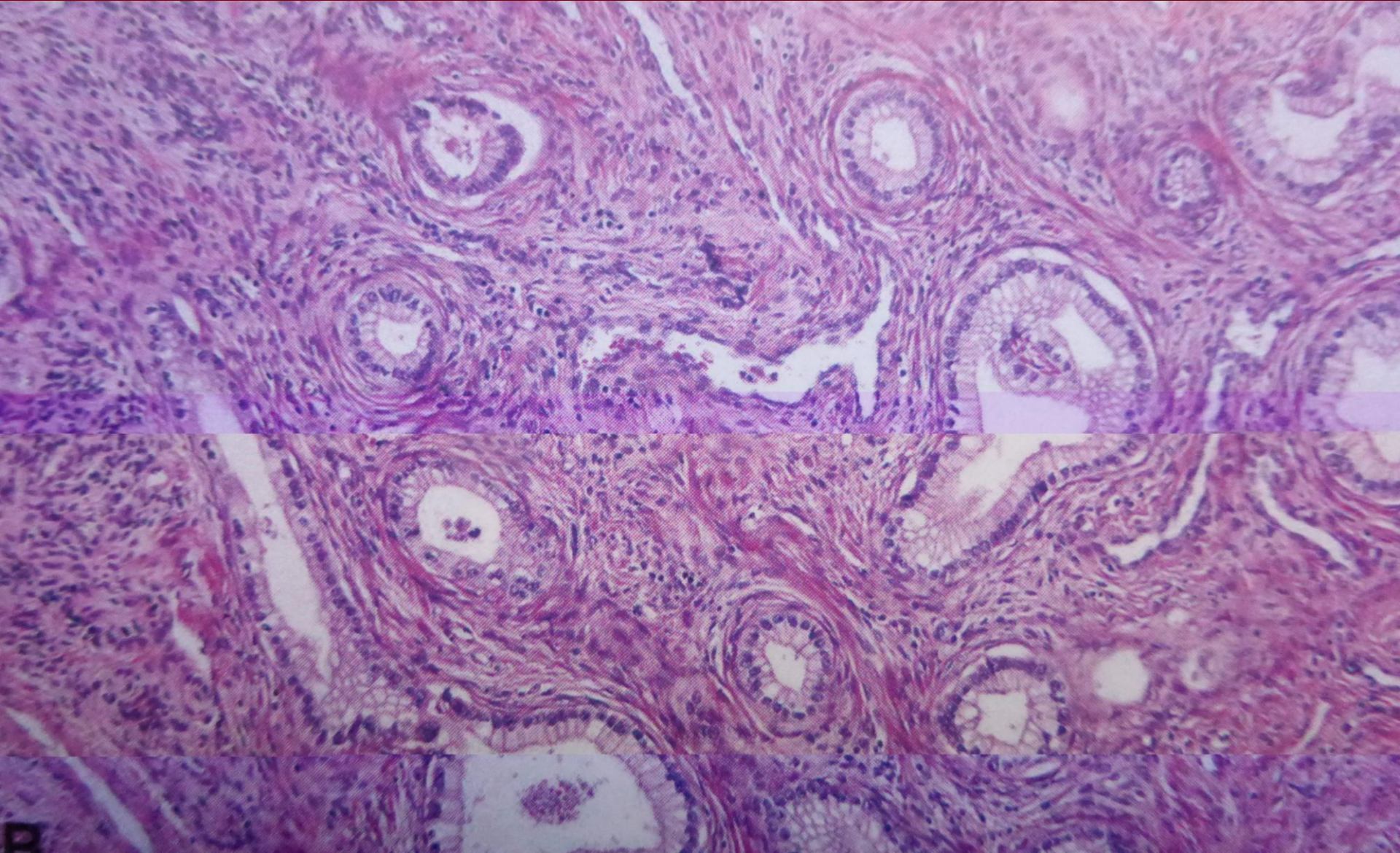
Wahre HPV-negative Adenokarzinome (keine HPV-
Ursache): u.a. endometriale, muzinöse, hellzellige
Adenokarzinome; Stilböstrolkarzinome: 5 %

„Wahre“ HPV-negative Karzinome der Zervix (Review McCluggage 2016)

Usual Adenokarzinome	10% HPV-neg.
Hellzellige Adenokarzinome	72% HPV-neg.
Karzinome vom gastrischen Typ	100% HPV-neg.
Stilböstrolkarzinome	72% HPV-neg*
Karzinome Siegelring-Typ	nur 1 Fall HPV-pos. (HPV 18)

* Ein pos. HPV-Test (28%) bedeutet nicht zwingend eine HPV-Ursache

Muzinöses Adenokarzinom vom gastrischen Typ. Kann mit P.J. Syndrom kombiniert sein, HPV-negativ, auch häufig neg. für p16



Ursachen negativer HPV-Teste bei Präkanzerosen und invasiven Neoplasien der Zervix uteri

Falsch negative HPV-Teste

**ca. 5% aller plattenepithelialen Neoplasien
ca. 20% aller drüsigen Neoplasien**

Tumornekrose

Abnahmefehler

Unterschiedliche Sensitivität der verschiedenen HPV-Teste

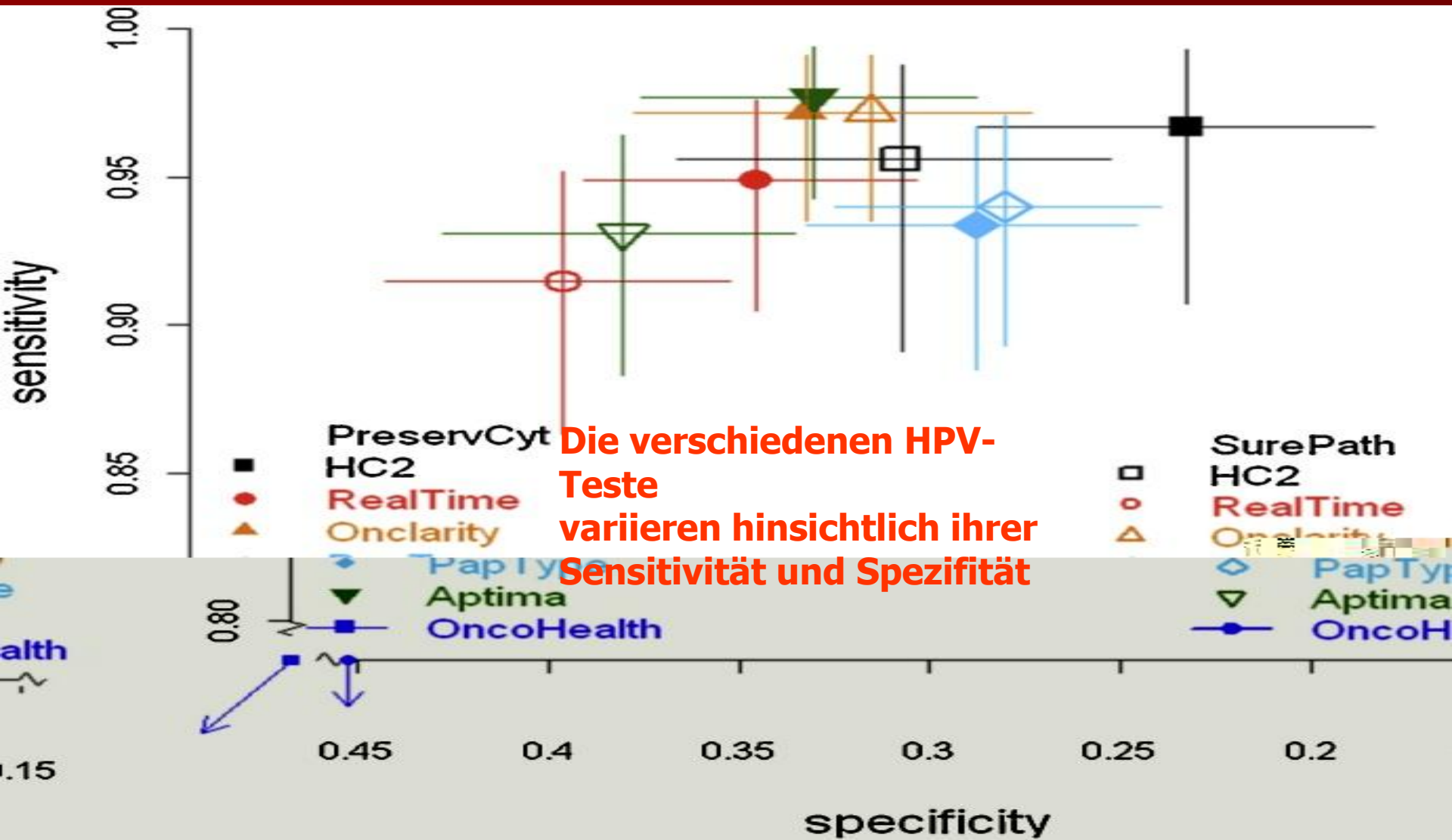
Histologische Struktur von AIS und Adenokarzinom

Richtig negative HPV-Teste

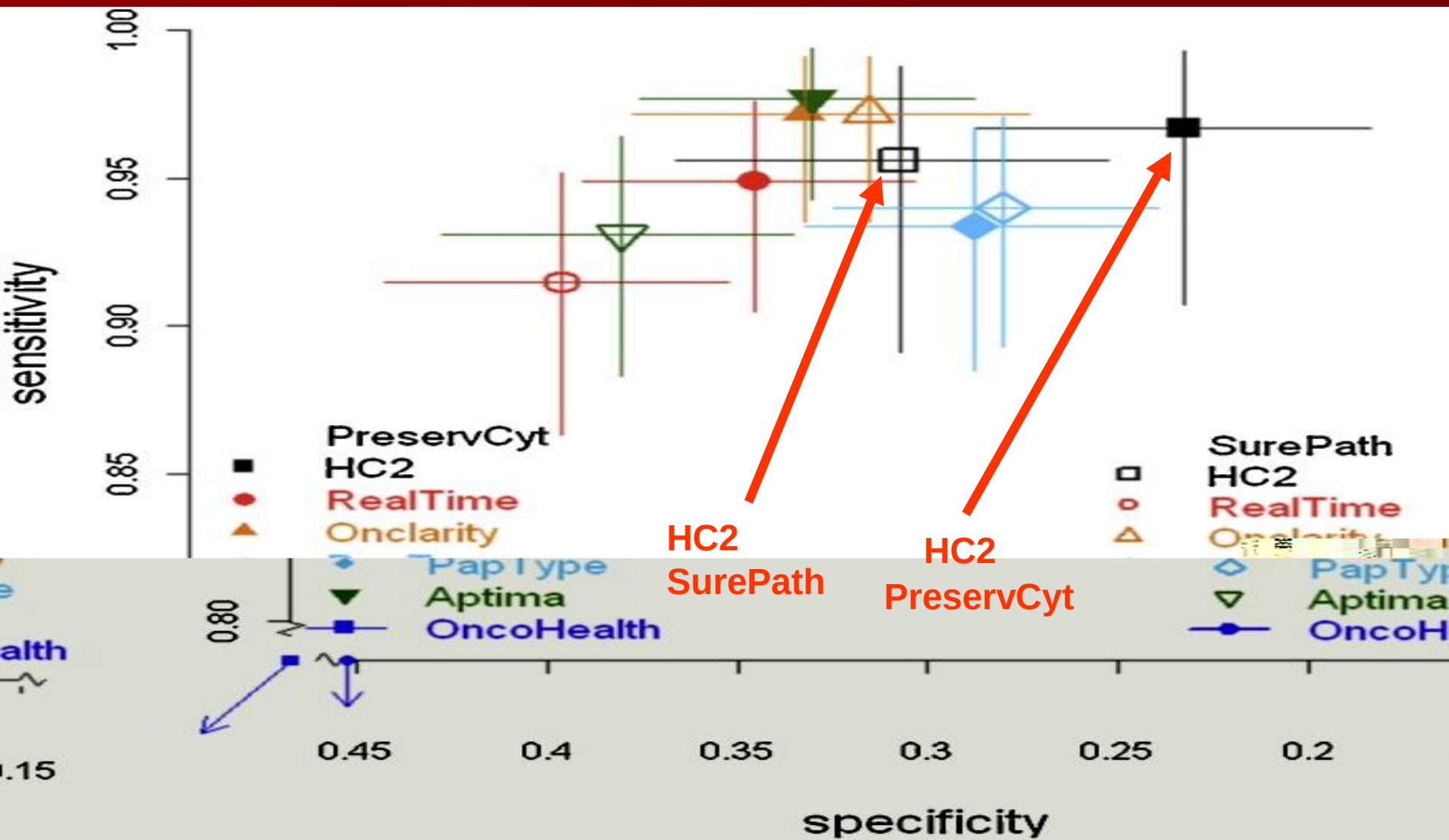
selten bei CIN

ca. 5% bei Subtypen von drüsigen Neoplasien (genetische Ursache)

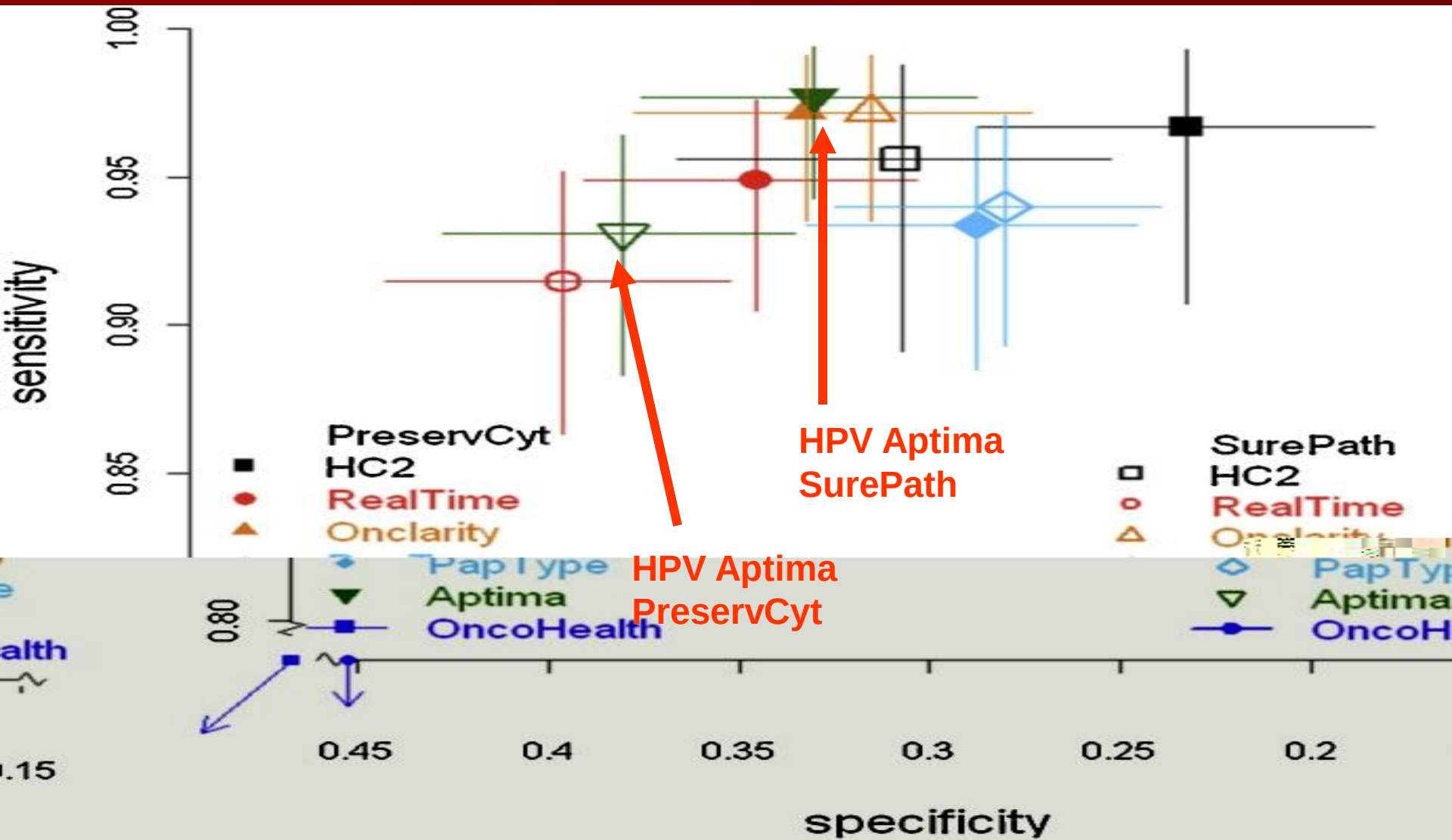
Cuzick J et al. (2016): A comparison of different human papillomavirus tests in PreservCyt versus SurePath in a referral population-PREDICTORS 4.
J Clin Virol. 82:145-151



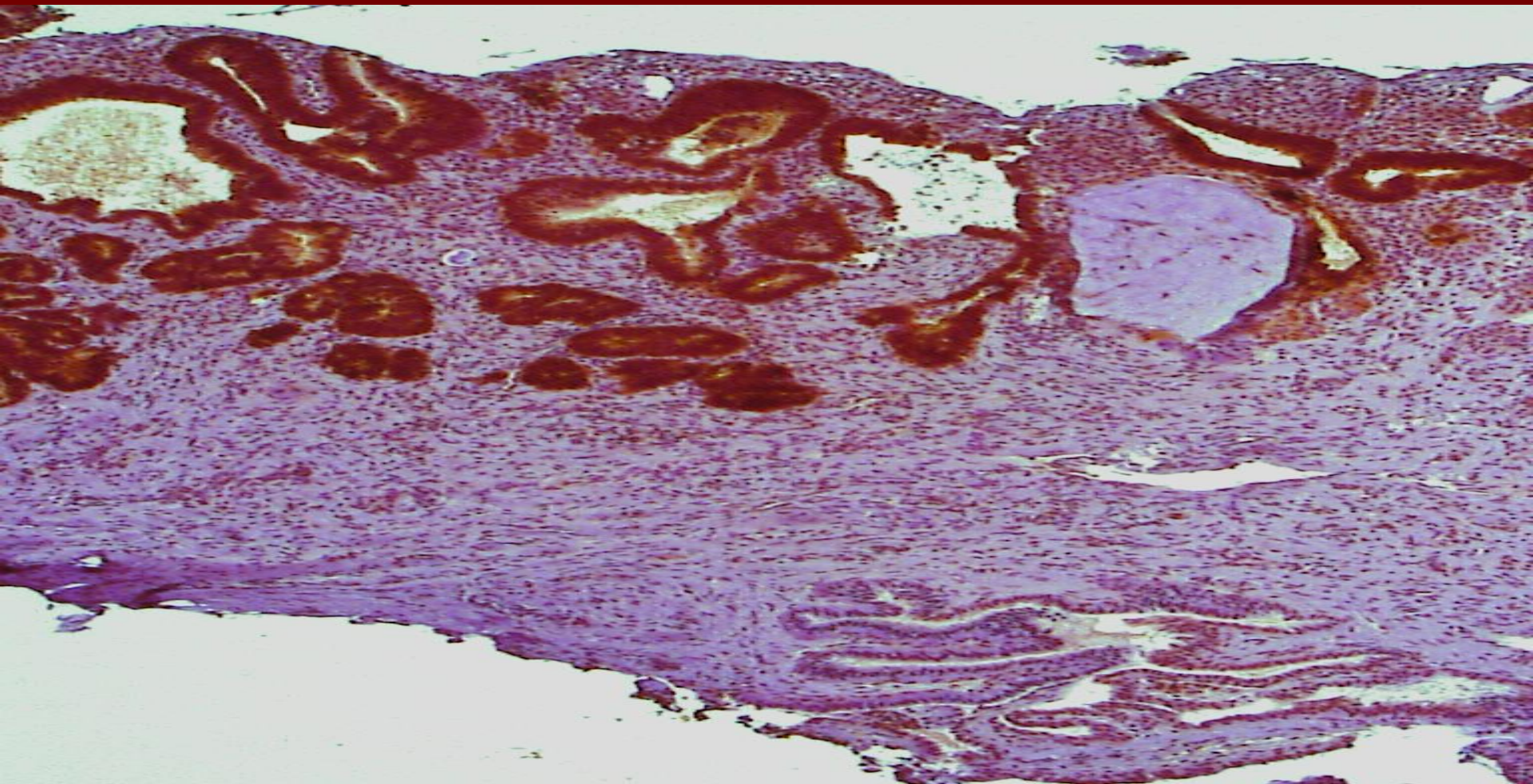
Cuzick J et al. (2016): A comparison of different human papillomavirus tests in PreservCyt versus SurePath in a referral population-PREDICTORS 4. J Clin Virol. 82:145-151



Cuzick J et al. (2016): A comparison of different human papillomavirus tests in PreservCyt versus SurePath in a referral population-PREDICTORS 4. J Clin Virol. 82:145-151



Ursachen für negativen HPV-Test bei AIS und Adenokarzinom
-keine Tumorzellen an Oberfläche-
-geringe Viruslast wegen fehlendem Plattenepithel-



Bedeutung negativer HPV-Tumoren

Screening

Bei auffälliger Zytologie schließt ein negativer HPV-Test eine Präkanzerose oder ein Karzinom nicht aus

Dies gilt insbesondere für das AIS und Adenokarzinom

Bedeutung negativer HPV-Tumoren

Alleiniges HPV-Screening oder Co-Test?

Blatt et al (2015):

**Comparison of cervical cancer screening results
among 256,648 women in multiple clinical
practices 123, 282–288**

Blatt et al. 2015

Frauen von 30-60 Jahre (n= 256 648)

10 896	CIN 2	453 HPV neg.	(4,1 %)
3365	CIN 3	140 HPV neg.	(4,2 %)
199	AIS	7 HPV neg.	(3,5 %)
310	Pl.-Epithelca	34 HPV neg.	(10,9 %)
169	Adenoca	45 HPV neg.	(26,6 %)

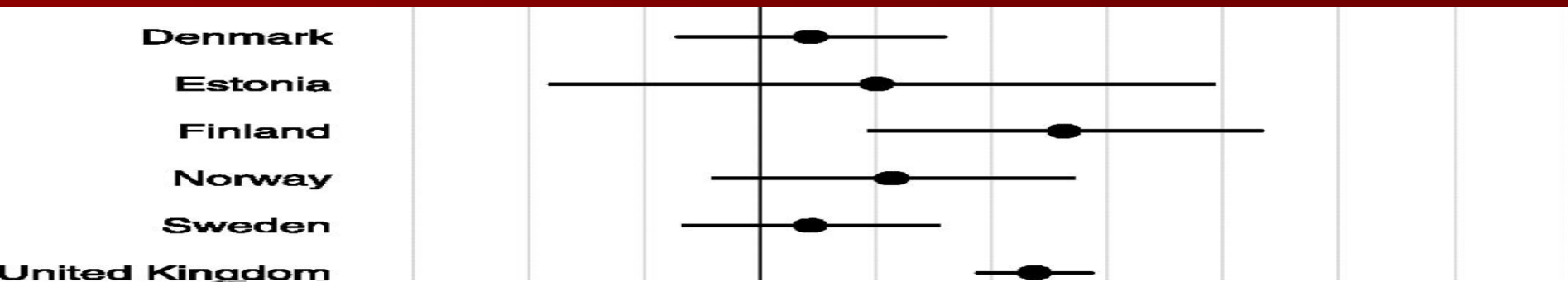
Blatt et al. 2015

Zyto allein	Sens. 92,3 %	Spez. 26,3 %
HPV-Test allein	Sens. 94,0 %	Spez. 25,6 %
Co-Test	Sens. 98,8 %	Spez. 10.9 %

USA: 12 360 Frauen mit Zervixkarzinom/Jahr (American Cancer Society)

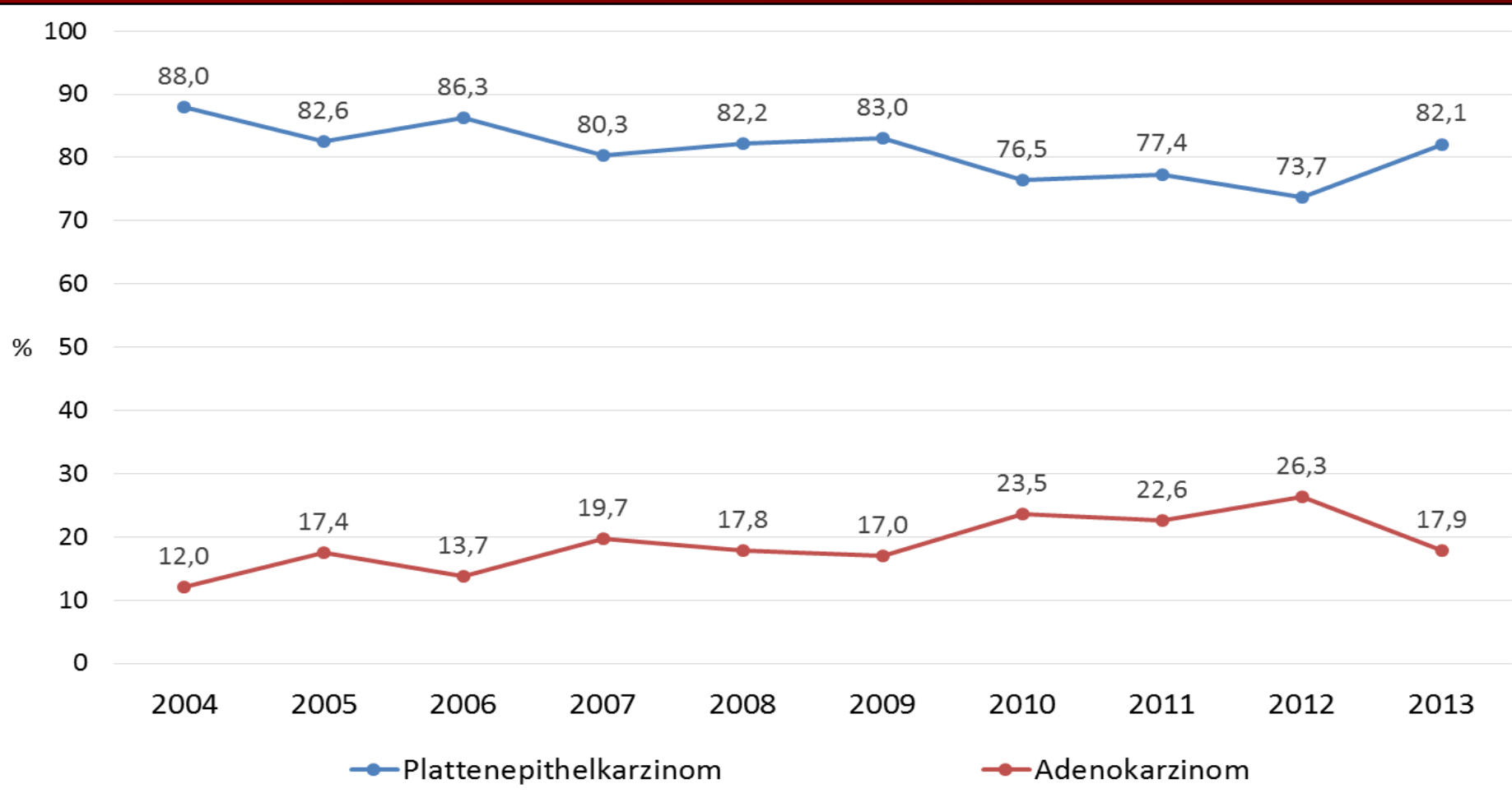
HPV-Test allein würde zu zusätzlichen 2500 Karzinome/Jahr führen

Das Adenokarzinom der Zervix nimmt in 15 europäischen Ländern **jährlich um 1-4 %** zu (Bray et al 2005)



Freddie Bray et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Pre 2005;14:2191-2199

Adenokarzinome der Cervix uteri nehmen in Deutschland seit 2004 zu

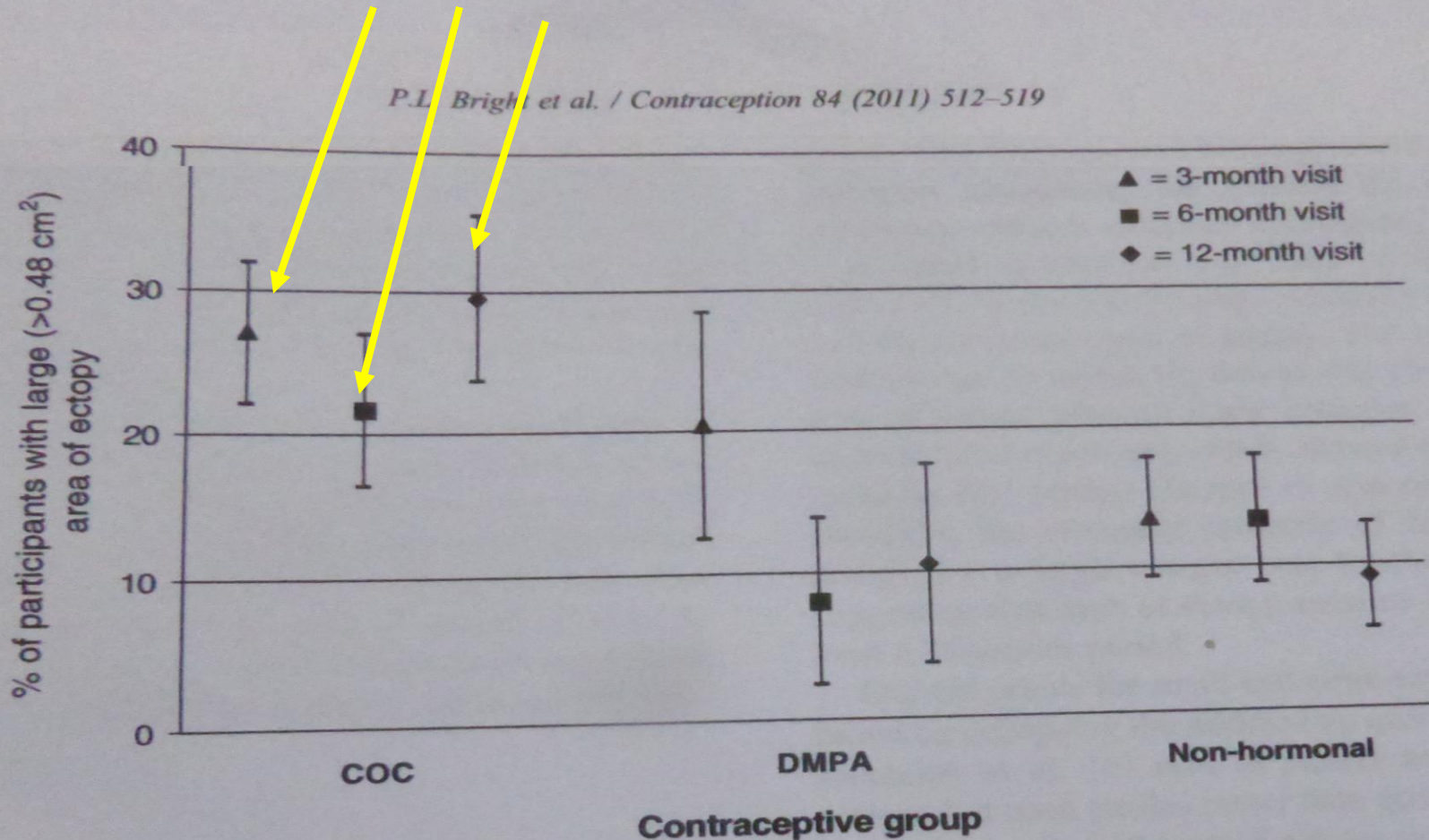


> 2,2 Millionen Teilnehmer (n=366 Zervixkarzinome)
(Kassenärztliche Vereinigung Bayerns Jahresstatistik 2015)

284 Plattenepithelkarzinome

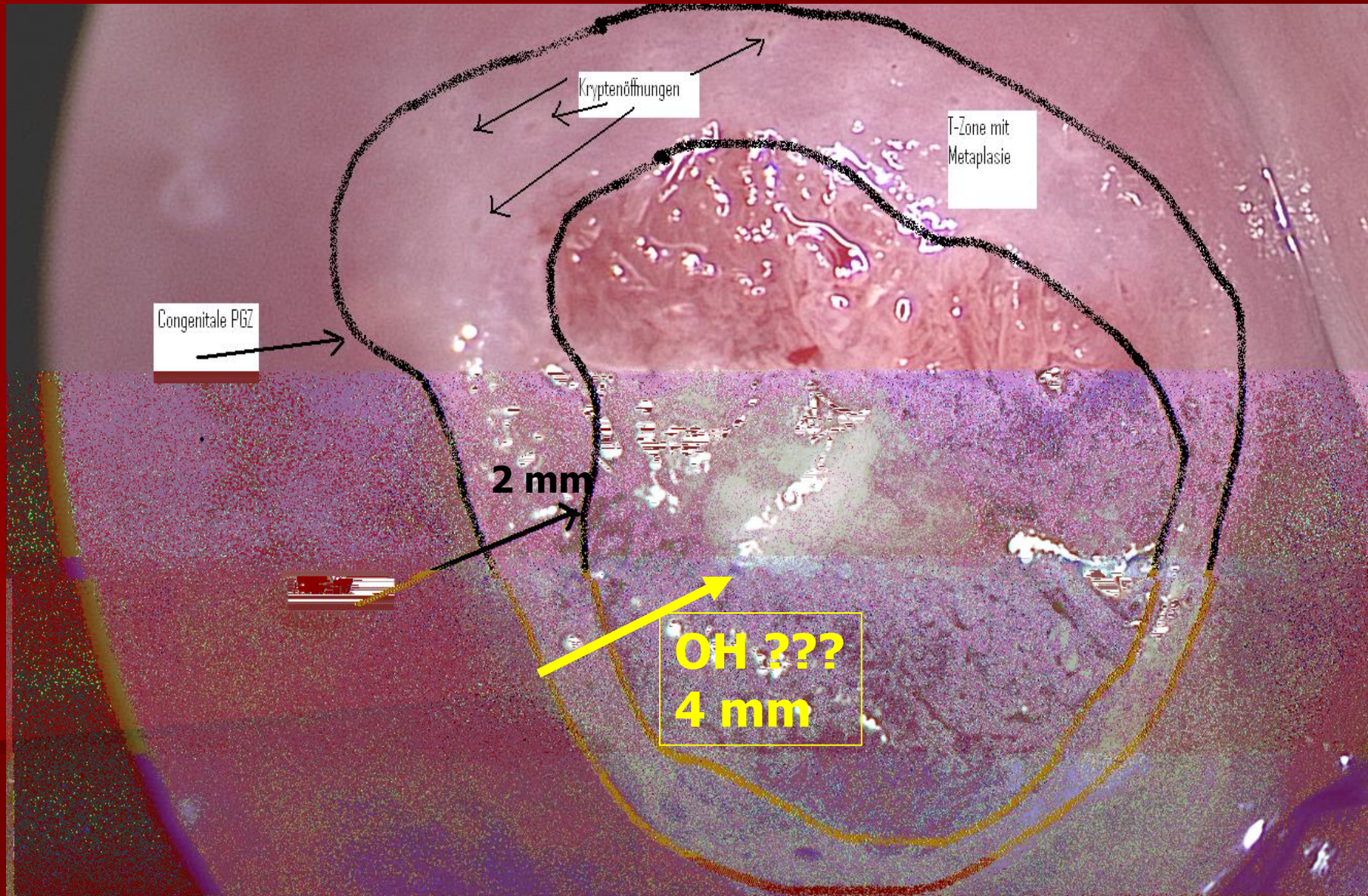
82 Adenokarzinome (22,4%)

OH führen zu einer Evertierung und Vergrößerung der T-Zone (Bright et al. 2011).



Progestin lediglich zu einer mikroglandulären Hyperplasien (Heller et al. 2016)

Schmale T-Zone einer jungen Frau



Nicht-HPV-bedingte Risiken für Zervixkarzinom

- aus Kühn, Menton, Menton, Giesecking 2017 (Kongressband AG-CPC 2017) -

Rauchen (Dauer und Intensität) (Risiko um das Doppelte erhöht)

Sexualrisiken

Immunerkrankungen (u.a. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Organtransplantation, HIV, Lupus erythematodes)

Zustand nach Konisation und Zustand nach Behandlung von vaginalen, vulvären und analen HPV-assoziierten Erkrankungen

Frühere auffällige zytologische Abstriche

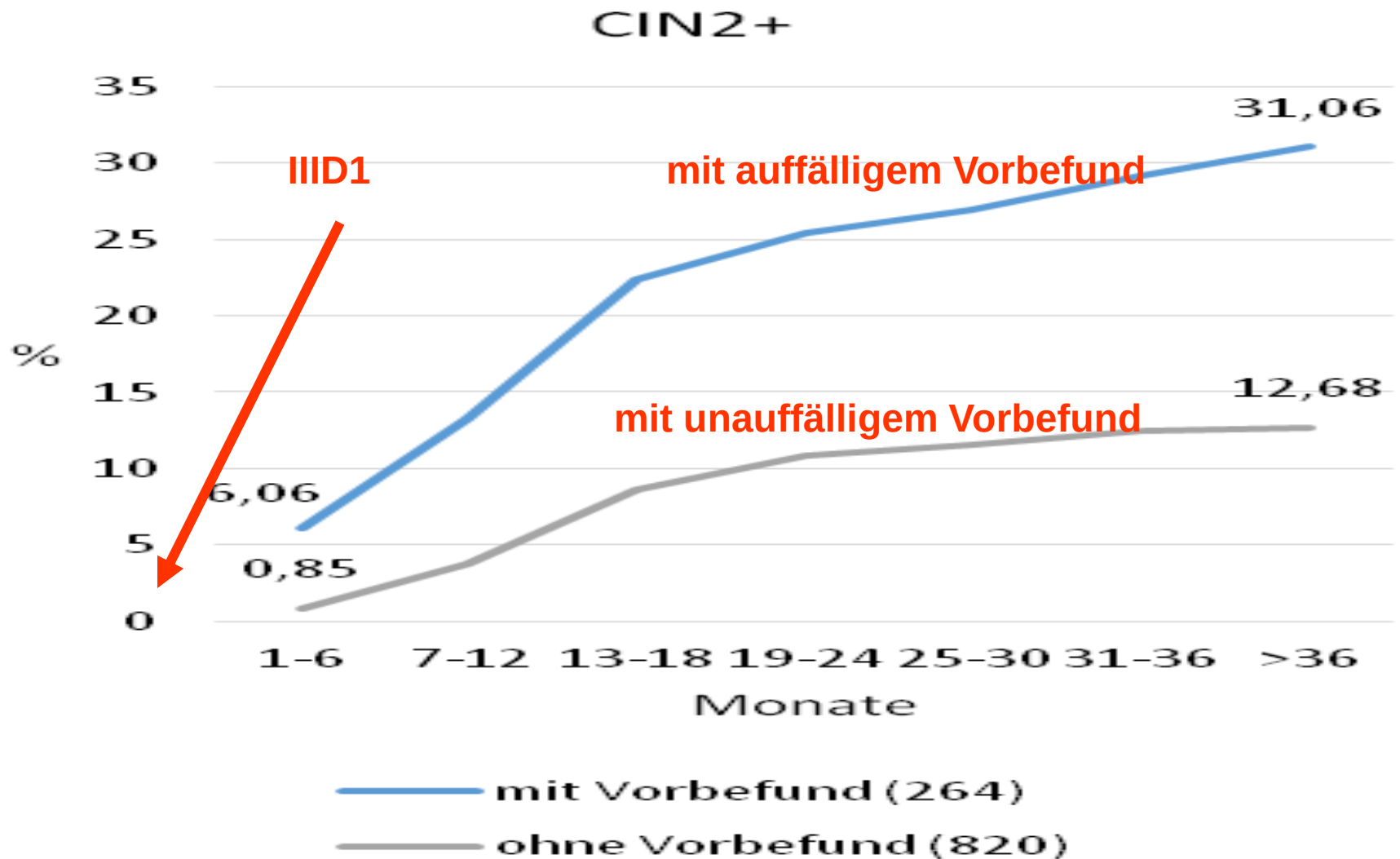
Condylomata accuminata (klinisch bzw. anamnestisch)

HPV-ungeimpfte Frauen

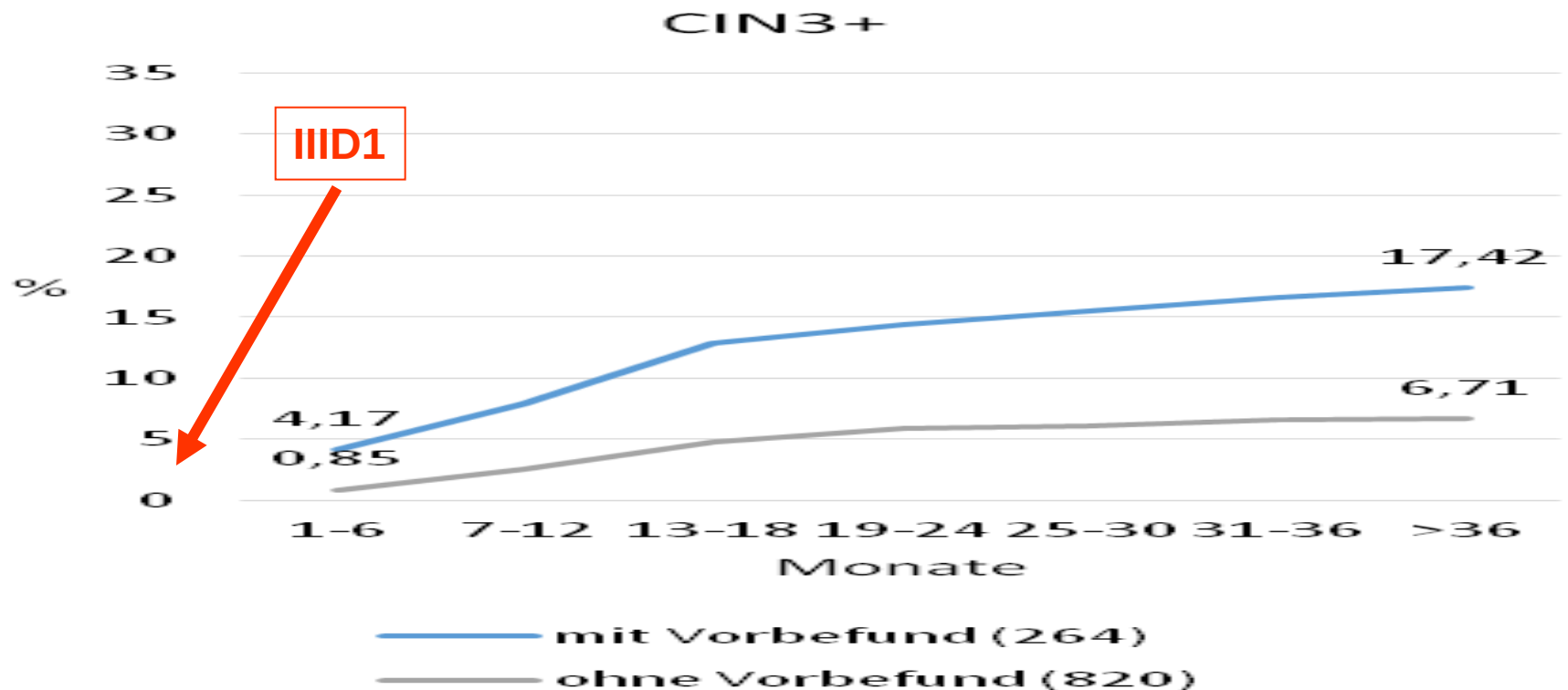
Nicht bzw. unregelmäßige Teilnahme am Screeningprogramm

Anamnestisch Kontakt- und atypische Blutungen

K. Marquardt u. Ziemke R Der Pathologe 2017



Marquardt, K u. Ziemke R (2017): Münchner Nomenklatur III. Klassifikation nach Risiko. Pathologe (online first)



Kumulatives Risiko für eine CIN3 bei der Gruppe IIID1 in Abhängigkeit ob es sich um einen erstmalig auffälligen Abstrich handelt oder ob anamnestisch auffällige Vorbefunde ($\geq$ IIID1) bekannt sind.

Abklärung bei positivem HPV-Test und/oder auffälliger Zytologie*

**Abklärung nach Algorithmen
(berücksichtigt zytol. Gruppe + HPV)**

oder

**individuelle Abklärung (berücksichtigt weitere
Hochrisikofaktoren) ?**

Kühn W, Menton M et al. (2017): Abklärung und Therapie zytologisch auffälliger Abstriche nach München III jenseits von Algorithmen. Jahrestagung der AG-CPC September 2014 Hamburg (publiziert im Kongressband Gyn)

Risiken eines reinen HPV-Screenings

Risiko, einzelne CIN und Plattenepithelkarzinome nicht zu erkennen

Hohes Risiko, AIS und Adenokarzinome nicht zu erkennen (25% aller drüsigen Neoplasien weisen einen negativen HPV-Test auf)

Blatt et al: >2000 Zervixkarzinome/Jahr würden in den USA bei einem reinen HPV-Screening nicht erkannt werden

Facit für die Praxis

Sowohl die Zytologie als auch der HPV-Test weisen in der Erkennung von AIS und Adenokarzinomen Schwächen auf

Es gibt bisher keinen Beweis, dass die Zytologie allein die Inzidenz des Adenokarzinoms gesenkt hat

Es gibt Hinweise, dass die Zytologie dazu führt, das Adenokarzinom in niedrigeren Stadien erkannt werden und damit die Mortalität gesenkt hat.

Co-Testing

Der Co-Test wird von der

Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ)

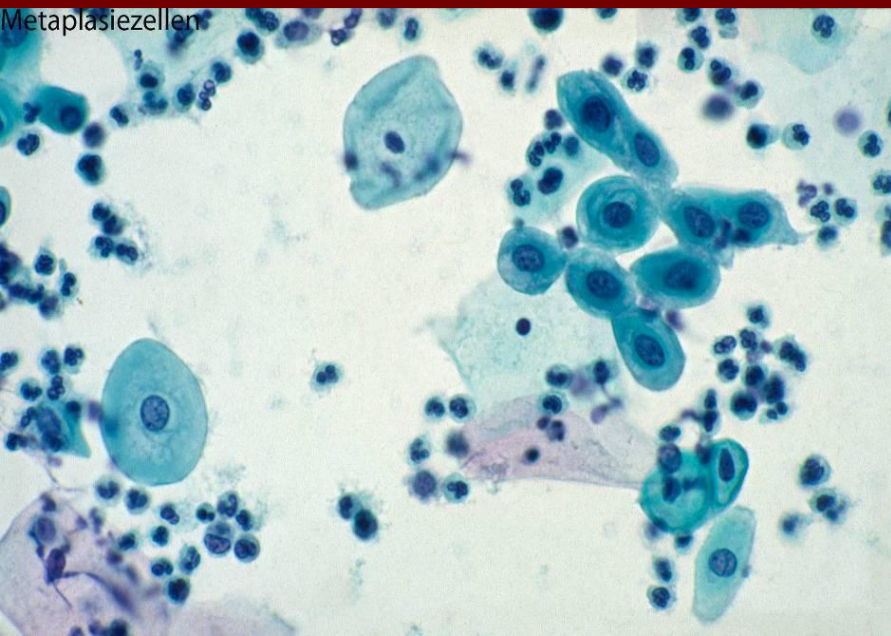
und

**Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und
Kolposkopie (AG-CPC)**

für Frauen ab 35 Jahre befürwortet

Die Zytologie ist beim geplanten Co-Testing das führende methodische Verfahren
-die Zytologie hat zu einer Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms um 70% geführt -

Vielen Dank



**Unauffälliges Zellbild
Gruppe I**

In Raucher Litartur Gyn

- **Health Behavior** *Current self-reported smoking status* = 0.04 Non-smoker, including former smoker 8745.5 (4.0, 7.5) 1.00 [Referent] Current smoker 1369.1 (5.9, 13.8) 1.73 (1.03, 2.91)

25 % aller Adenokarzinome der Zervix sind HPV-negativ

Autoren	n	Adenokarzinomtypen	HPV-Test negativ
Clifford et al. 2003	1508 (85 Studien, Metaanalyse)	Alle Typen, incl. adenosquamös	24,5 %
Castellsagué et al. 2006	167	alle Typen, incl. adenosquamös	13,6 %
Kusanagi et al. 2010	7	muzinöse Adenokarzinome vom gastrischen Typ	7 HPV-negativ
Kusanagi et al. 2010	173 (Literaturübersicht)	alle Typen	46 % (26,7 – 66,7 %)
Sanjosé et al. 2010, Pimenta et al. 2013	951	alle Typen, incl. adenosquamös	54,4 %
Li et al. 2011	3525	alle Typen	18%
Pirog et al. 2014	682	alle Typen endometrioid serös hellzellig „not otherwise specified“ muzinös (gastrischer Typ)	29,2 % 72,7 % 75 % 80 % 86,1 % 92,7 %
Wilbur et al. 2014	-----	muzinös (gastrischer Typ) mesonephrische Karzinome endometrioide Karzinome muzinöse Karzinome (Subtypen)	überwiegend HPV-negativ HPV-negativ HPV-negativ HPV-negativ

Tab.: HPV-Teste von Adenokarzinomen der Cervix uteri

Inzidenz des Adenokarzinoms

1,25 pro 10 000 Frauen (S. Polteraueer et al.
2013 aus Wien) Cervical adenocarcinoma in
situ: Up-date and management.

Curr Obstet Gynecol Rep 2, 86-93