

Dr. Edith Beck

FA für Pathologie / ZF Zytologie

Ärztliche Leiterin

Institut für Histologie Zytologie Bakteriologie

Dr. Beck / Dr. Haider Linz

Wahlarztpraxis

Hopfengasse 3 / 3 / 2

A - 4020 Linz

Tel.: +43 (0) 732 / 77 43 34

mail: beck@zytolinz.at





Georg Nicolas Papanicolaou

(1883-1962)

- frühe zytologische Diagnose des Cervixcarcinoms in Reihenuntersuchungen
- seit etwa 1950 im Einsatz

Zeitgemäße Methoden in der Früherkennung des Cervixcarcinoms

FALSCH negativer Abstrich

Fehlerquellen des konventionellen Pap-Abstriches:

Gynäkologie

- nicht repräsentativ
- schlecht fixiert
- überlagert

Zytologie

- Findungsfehler
- Bewertungsfehler
- Methodikfehler

- Dünnschichtzytologie
- Computerassistiertes Screening
- Immunzytochemie
- HPV- Testung

DÜNNSCHICHTZYTLOGIE

LBC liquid based cytology

Vorteile der LBC

- fast 100% entnommener Zellen in Lösung fixiert
- Störfaktoren Schleim, Blut, Detritus aufgelöst
- dünne Zellschicht auf präpariertem OT
- deutliche Darstellung der Zellen
- Methode standardisiert und randomisiert



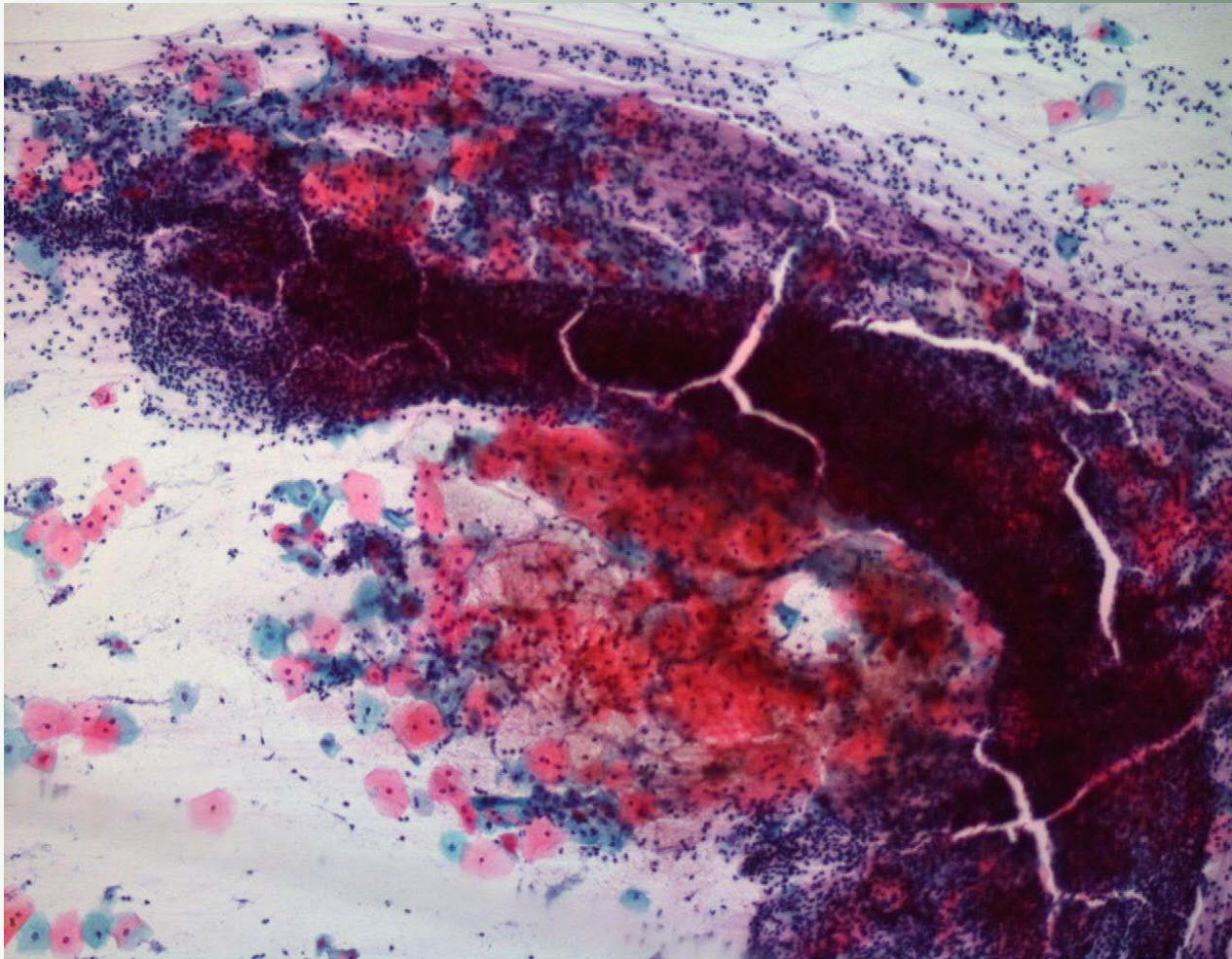
optimal Atypien zu erfassen

Weitere Vorteile der LBC Zusatzuntersuchungen

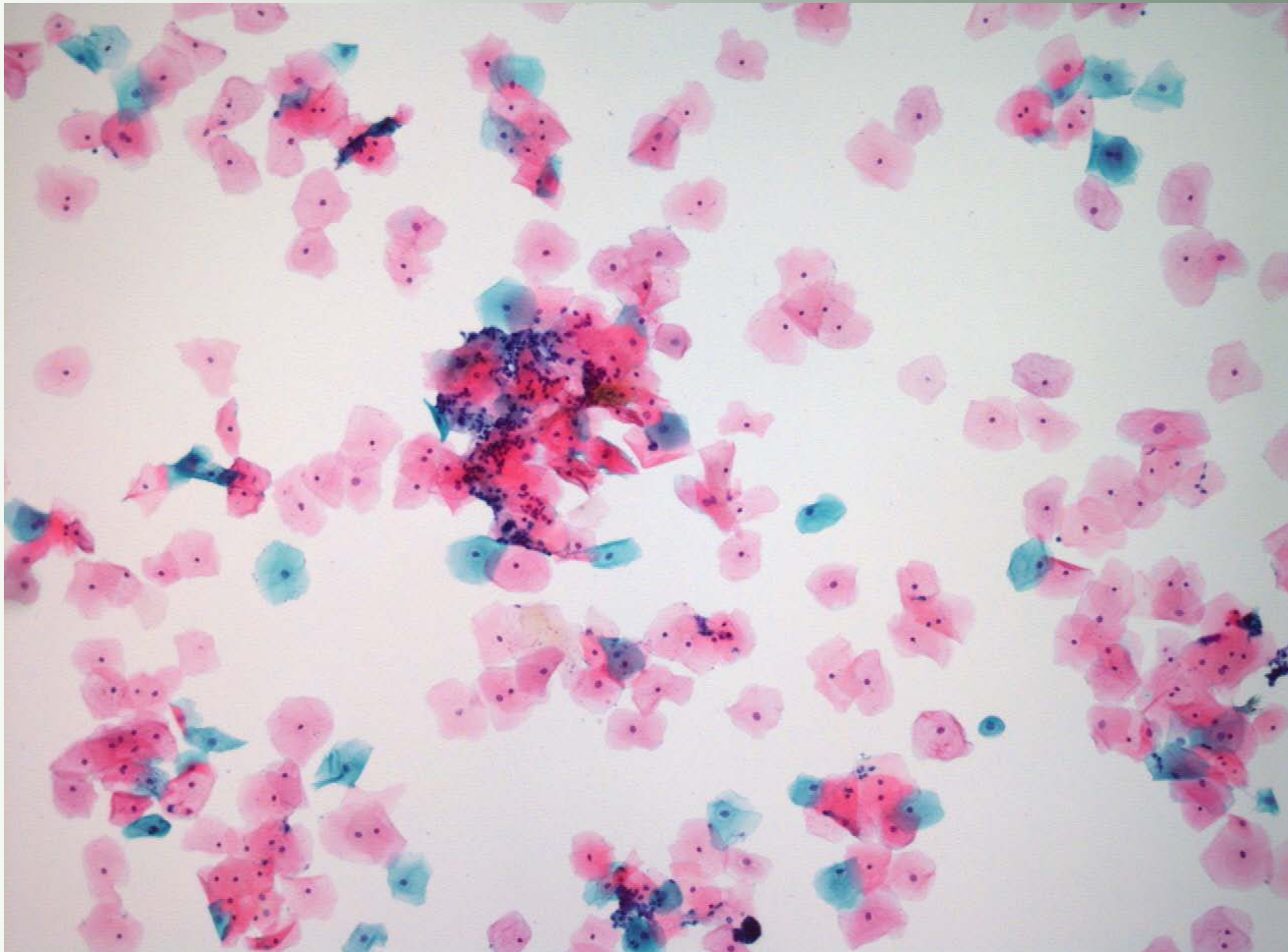
- computerassistiertes Screening möglich
- immunzytochemische Untersuchungen p16/Ki-67
- Reflextestung auf HPV

Patientin: keine weitere belastende Wartezeit

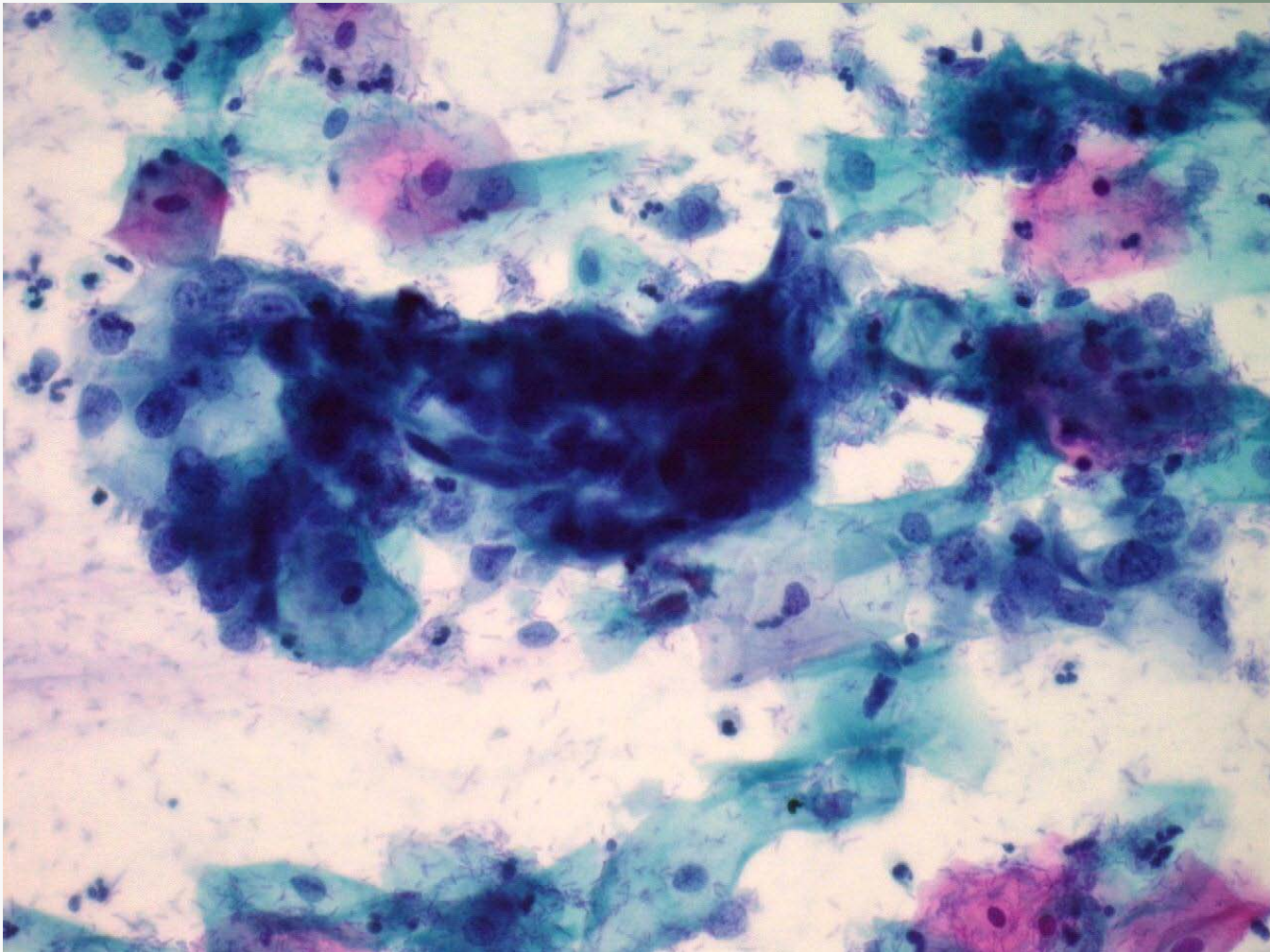
konventionelle Zyto



Dünnschicht LBC



26 jährige Patientin
konventioneller Abstrich 40x: PAP III



Diagnose: PAP III

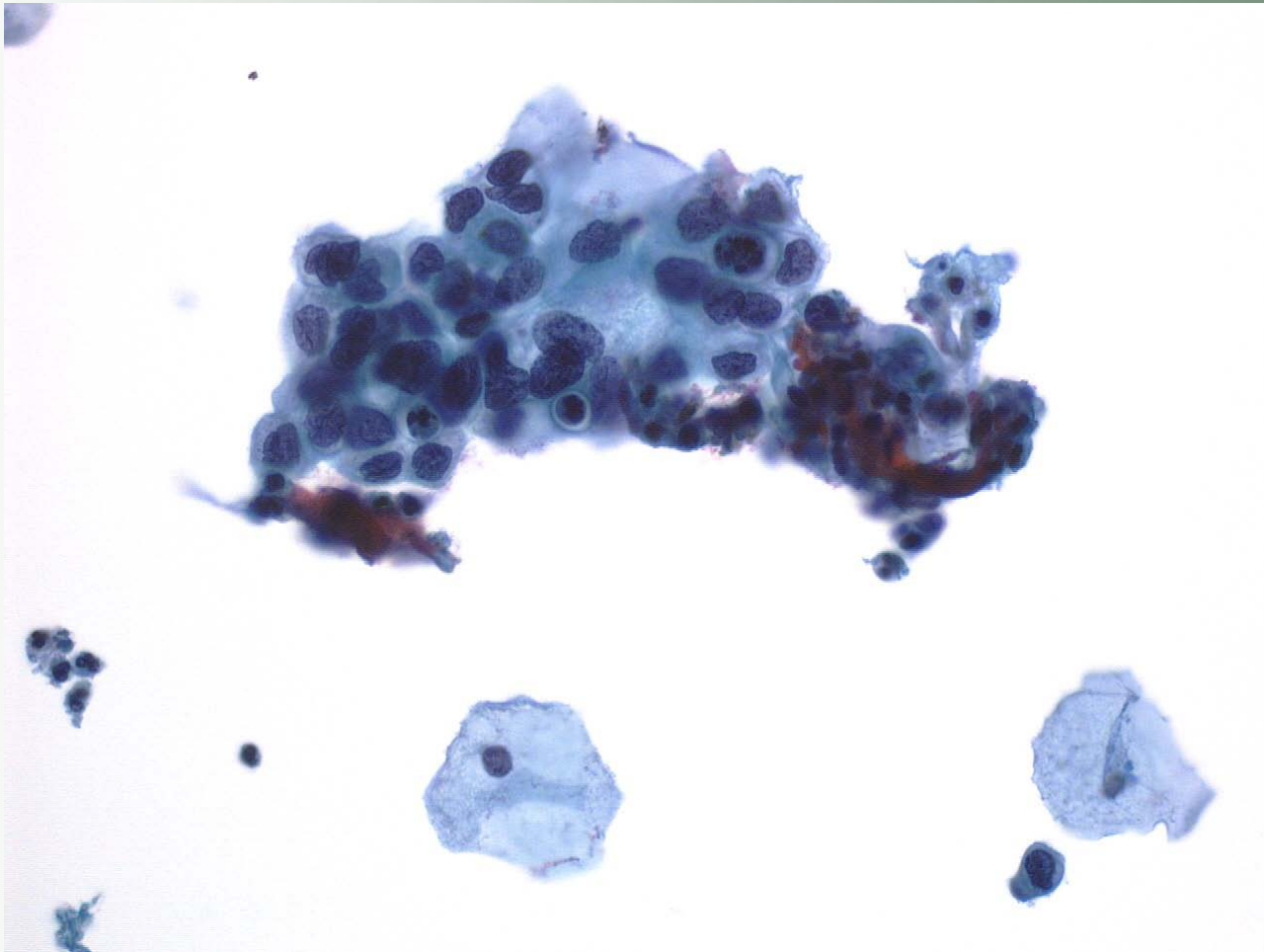
- zytologische KO
- HPV Test



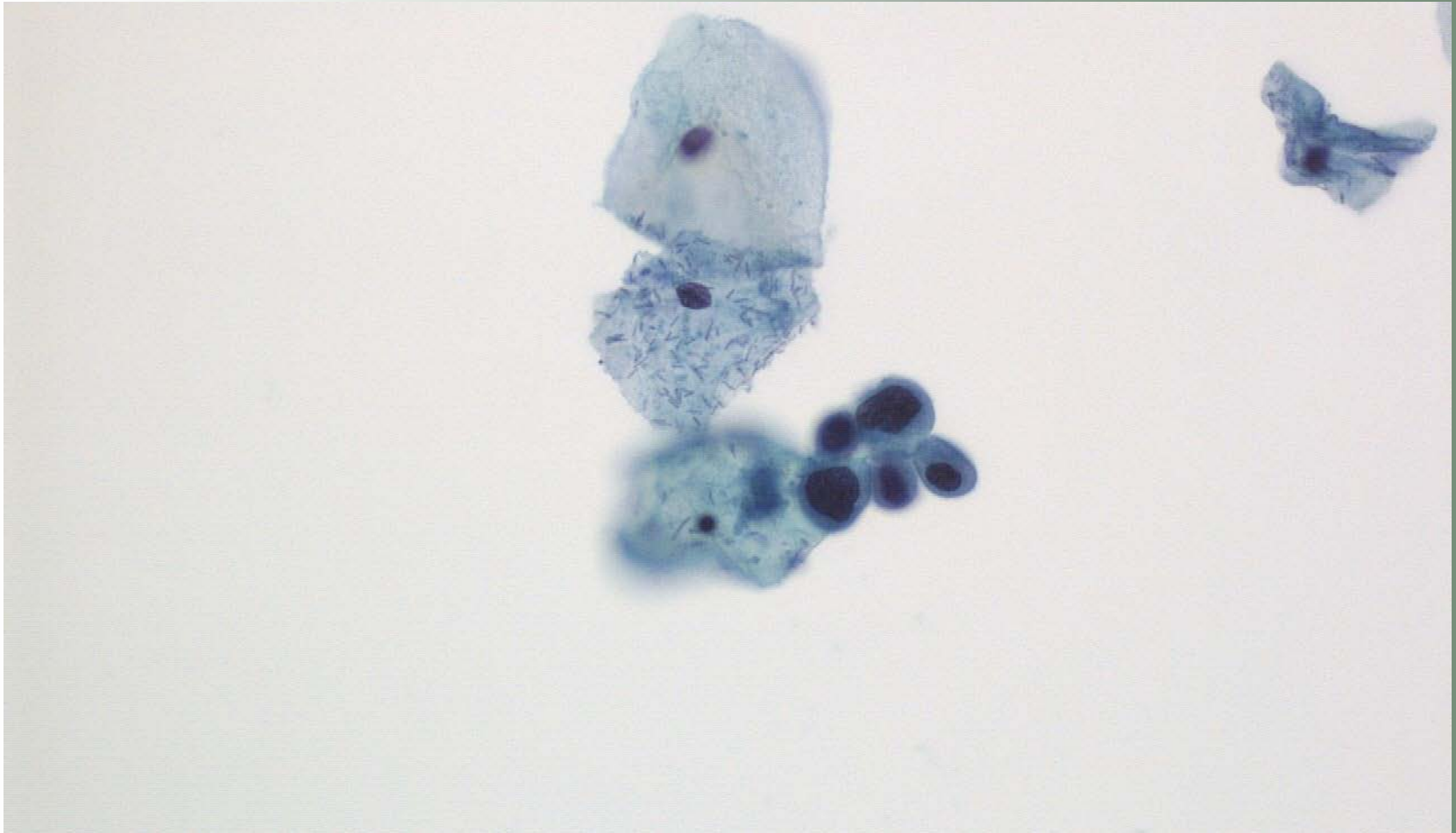
LBC

dieselbe Patientin 3 Monate später

LBC 40x



LBC kleinzellige Atypien



Diagnose

PAP IV
Carcinoma in situ

durch Histo bestätigt

Computerassistiertes Screening

Findungsfehler

Computer Technologie zum primären Screening

- Zell- Lokalisation: ermüdungsfreie Maschine
- Befund- Interpretation: erfahrene ZytologIn
- Mangel an ZytologInnen
- Erneuerung Berufsbild von ZytologInnen

TP Integrated Imager



- Image Prozessor und Review Scope
- Prozessor misst optische Kerndichte jeder Zelle
- auffälligsten 22 Felder markiert

Immunzytochemie

p16/Ki-67

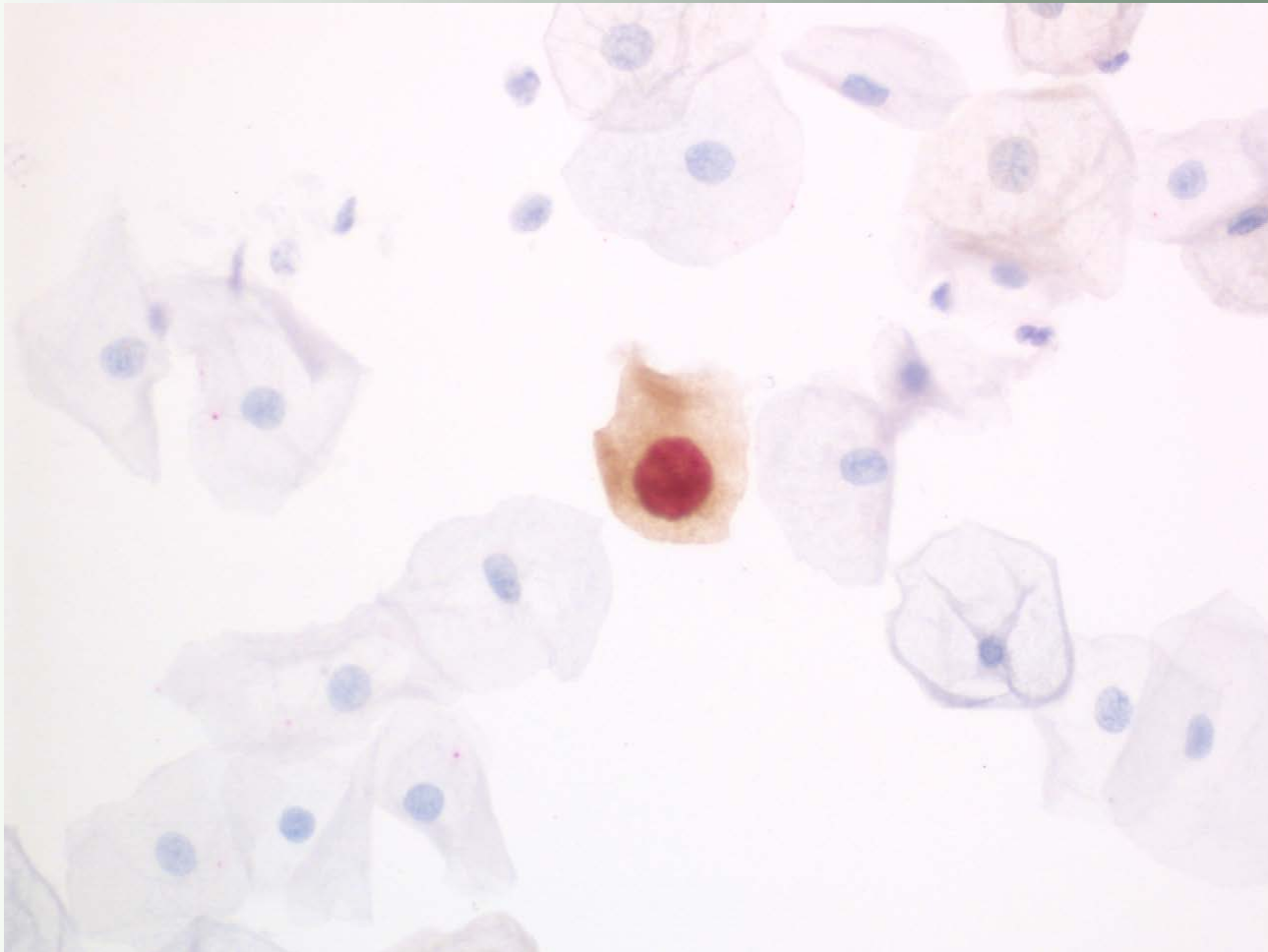
Findungsfehler

Interpretationsfehler

p16/Ki-67 bei cervikaler Neoplasie

- p16 Überexpression bei persist. HR-HPV-Infektion
- Ki-67 Proliferationsmarker
- Doppelfärbung p16/Ki-67
positiv: beide Marker in einer Zelle nachgewiesen

p16/Ki-67 positiv



p16/Ki-67

Diagnostischer Marker

- hohe Sensitivität und Spezifität
- unabhängig von HR-HPV-Typ
- bei atypischen Zellveränderungen:
 - Identifizierung der Atypien
 - Abgrenzung kleinzelliger Atypien - CIN III

p16/Ki-67

hohe Sensitivität + hohe Spezifität

- PAP Test geringe Sensitivität / hohe Spezifität
- HPV Test hohe Sensitivität / geringe Spezifität

Sensitivität PE

- 1 PE 62%
- 2 PE´s 81%
- 3-5 PE´s 83%

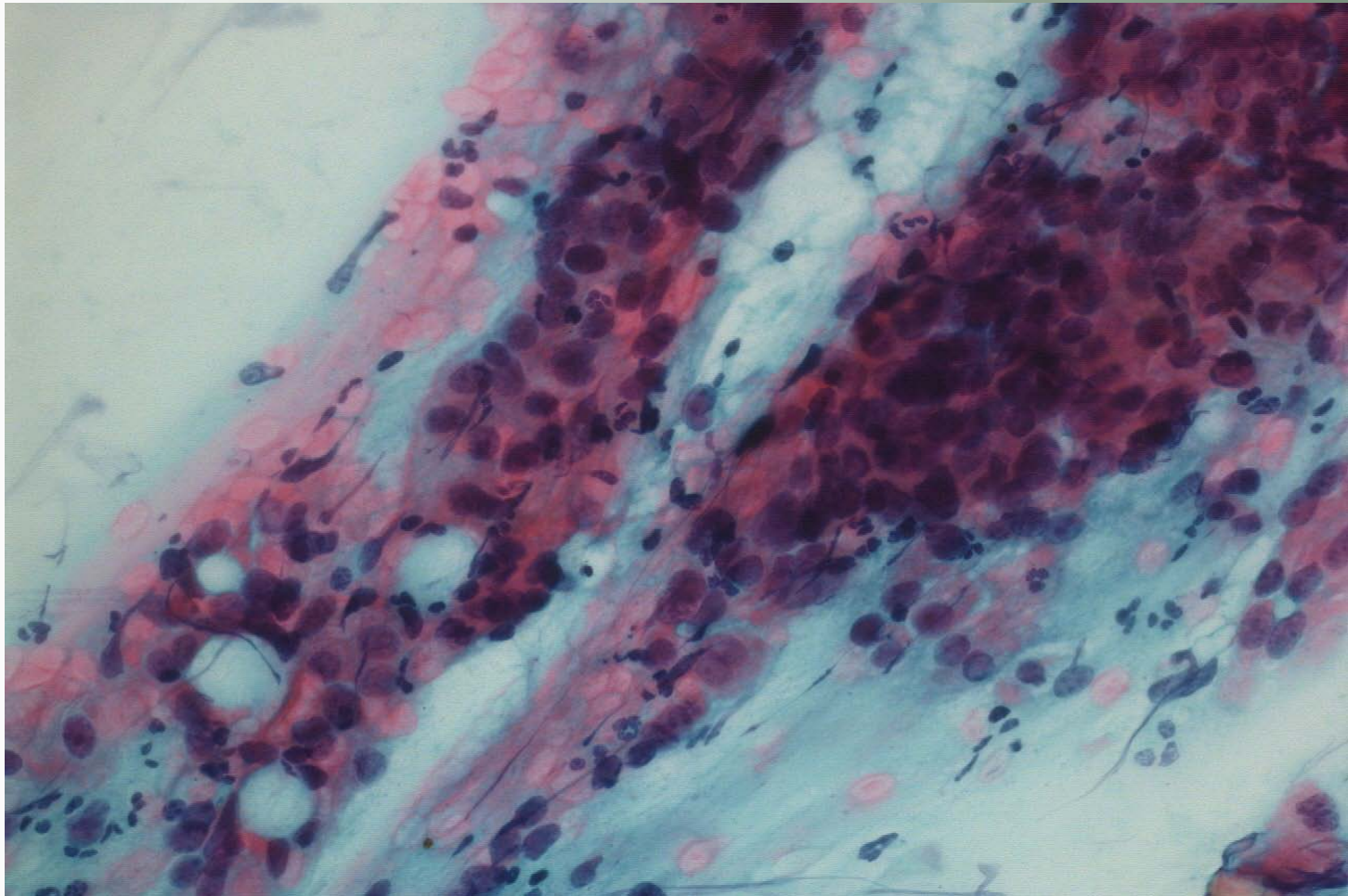
Problem: Ungenauigkeit Kolposkopie- nicht Untersucher!

HPV Test + p16/Ki-67

>90%

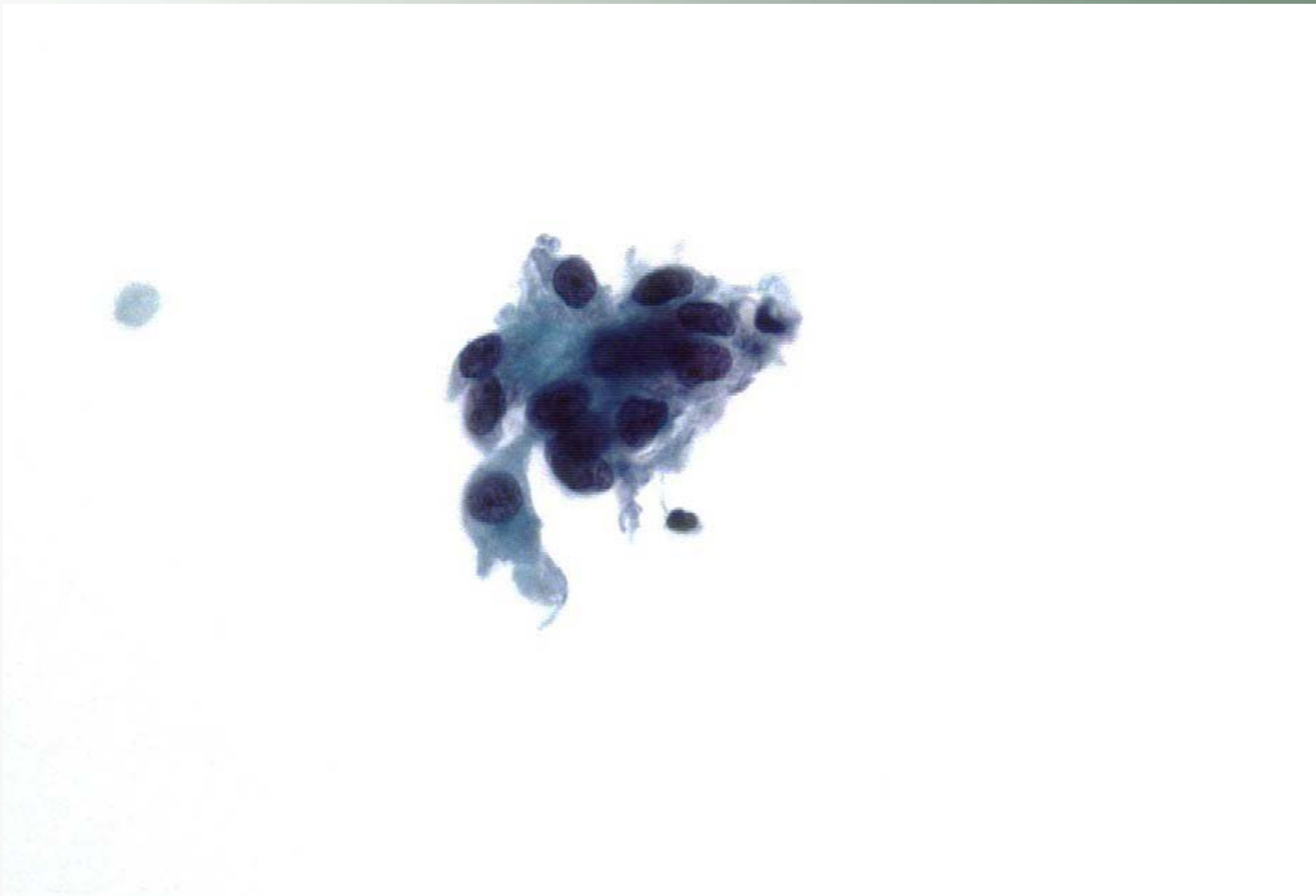
29ährigePatientin

konv.Zyto Pap III HPV negativ

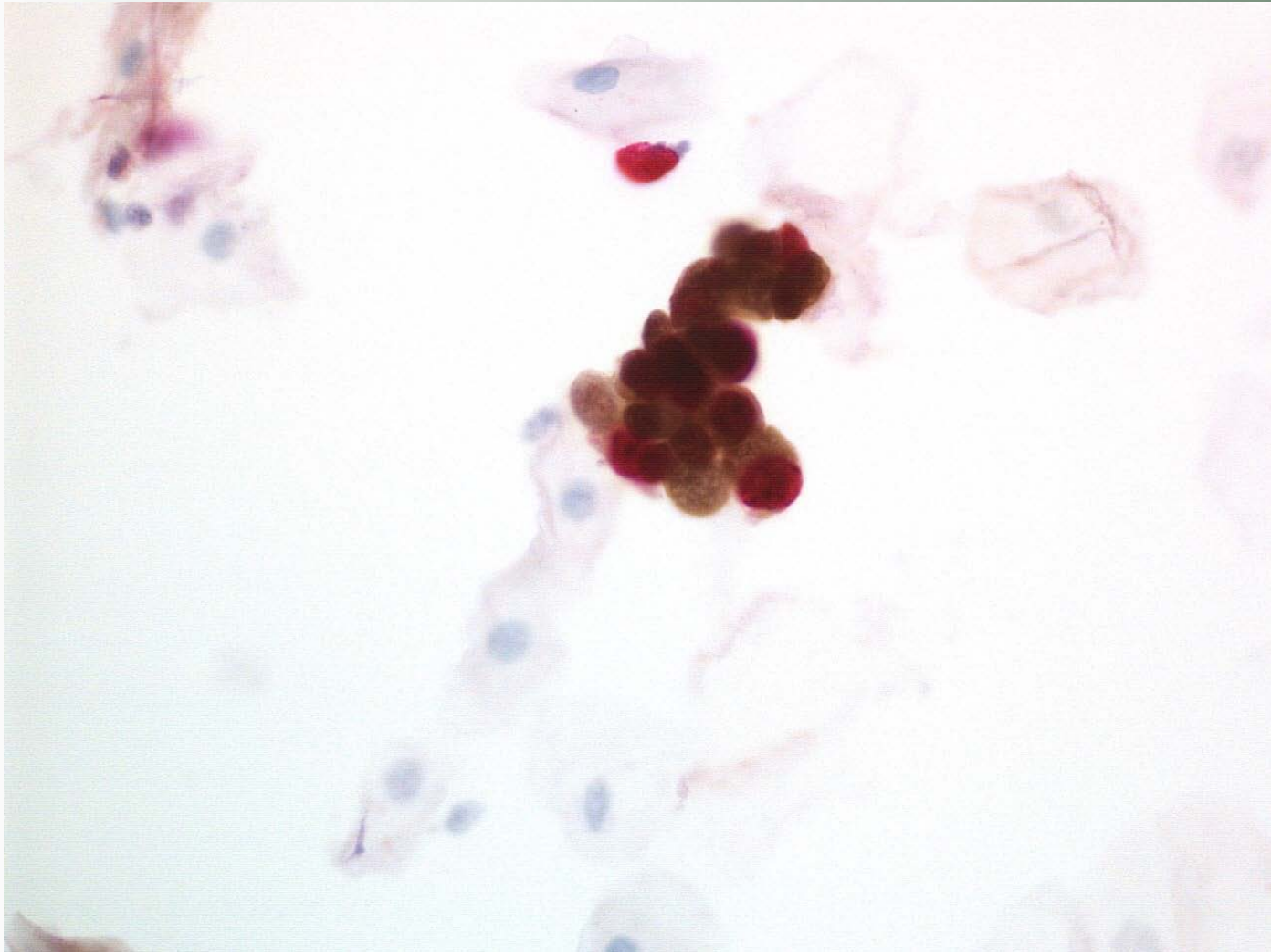


LBC

atypische cervikale Zylinderzellverbände



p16/Ki-67 positiv



Diagnose

PAP IV

Adenocarcinoma in situ

durch Histo bestätigt

HPV Testung

Findungsfehler

Interpretationsfehler

Risikogruppe

HPV

Humanes Papillom Virus

- HR-HPV weltweit in CervixCa / Vorstufen
- Hoch- und Niedrigrisiko HPV-Typen
- HPV lokale Infektion Haut / Schleimhaut
- Frauen ab 30 häufiger HR-HPV Persistenz

Risikofaktor

Viruspersistenz

- 80% der Infektionen vom Immunsystem erfolgreich bekämpft
- Persistenz HR-HPV 12 bis 18 Monate
300x höheres Risiko

HPV Testung

seit 1995

- **Digene Hybrid Capture** 13 HR-HPV + 5 LR-HPV Typen
- **Cervista** 14 HR-HPV Typen
- **Aptima HPV** 14 HR-HPV Typen (Nachweis von E6/7 mRNA)

HPV HR Genotyp 16

- ↑ virale Potenz → ↑ Risiko CIN III
- ♀ 16-25 Jahre
- ♀ ab 30 Jahren ↓
- de novo Carcinom- innerhalb 18 Monaten

1138 HPV Tests

Oktober 2012 - März 2013

HR+ 50% → LBC + p16/Ki-67

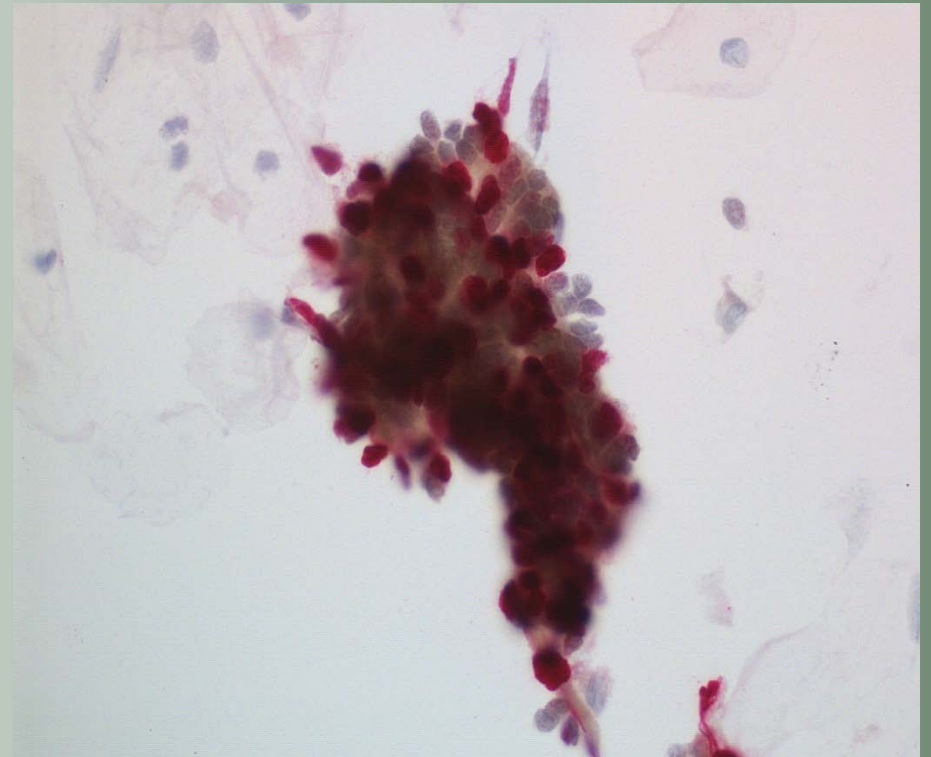
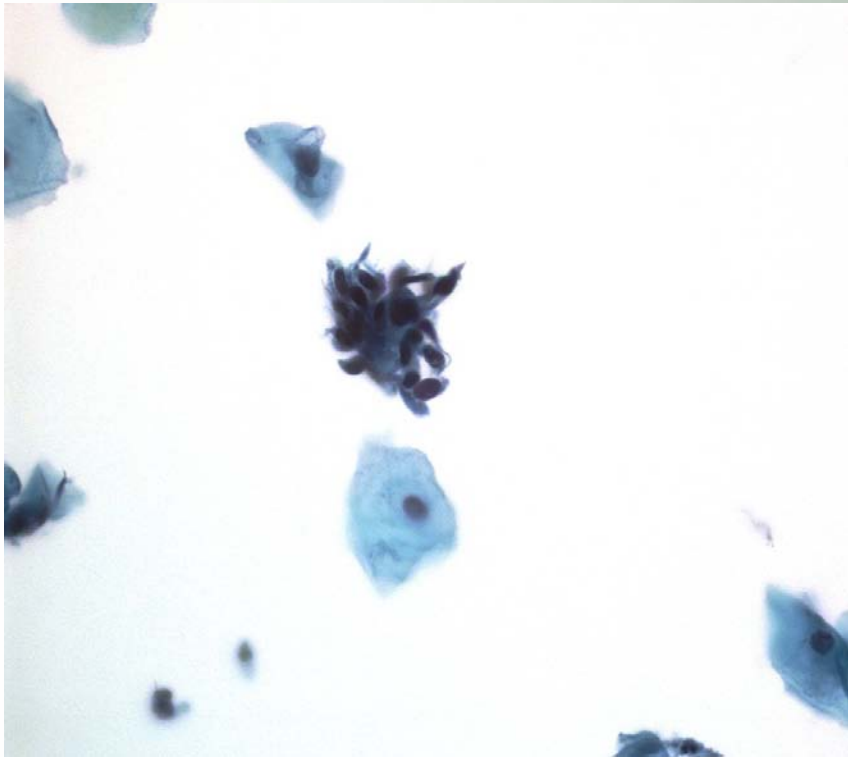
HR+	253	22,2%
LBC+IZ	128	
II	40	31,2%
II HPV	14	
III	2	
III D	51	39,8%
IV	21	16,4%
III D + IV	72	55,3%

33 jährige Patientin Pap III auswärts

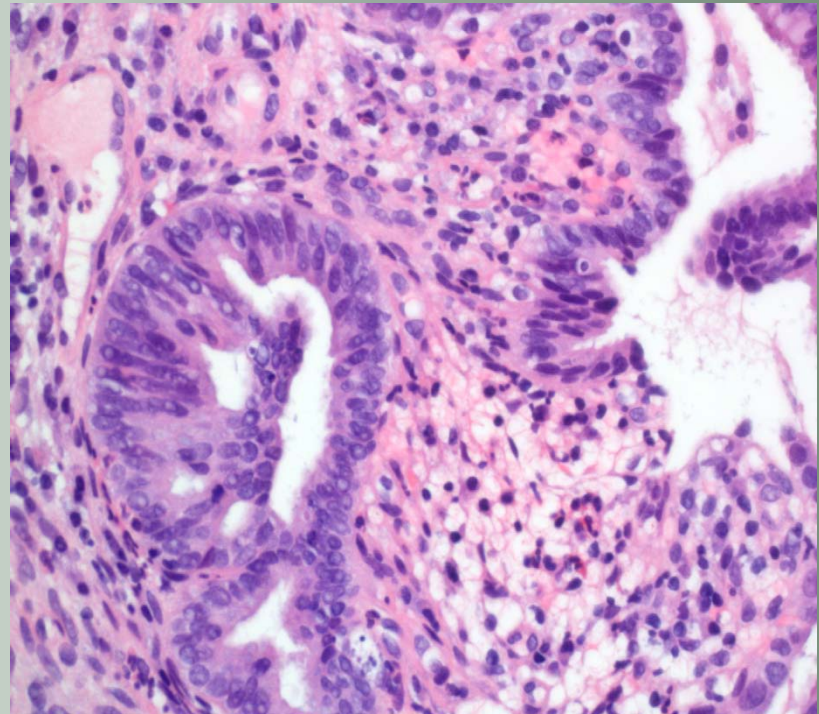
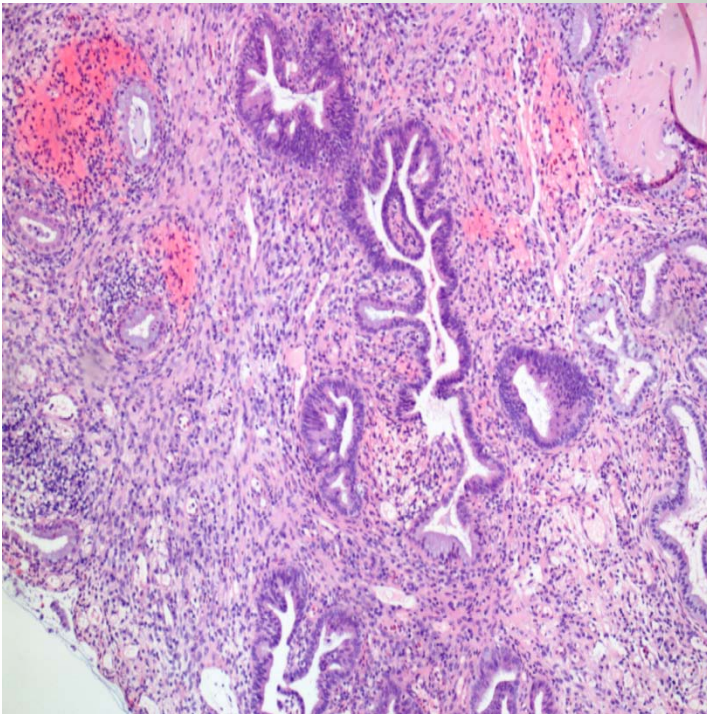
HPV-HR positiv

retrograd

LBC + p16/Ki-67 positiv



Adenocarcinoma in situ



Diagnose

PAP IV
Adenocarcinoma in situ

durch Histo bestätigt

Indikation HPV-Test

- unklarer zytologischer Abstrich
- ♀ ≥ 30 Jahre zusätzlich zum Abstrich
- „test of cure“ nach operativer Behandlung CIN 2+

HPV Test

- hohe Sensitivität 96%
- geringe Spezifität 56%

**UNERLÄSSLICH:
HPV TEST + ZYTOLOGIE**

HPV positiv / Zyto negativ

→ 9% CIN III

- Kontrolle Zyto Befund ev. Revision
- Wiederholung Zytologie LBC +Immunzytologie
- Kolposkopie

PALMS

Primary ASC-US, LSIL Marker Study

klinischer Nutzen p16/Ki-67= CINtec® PLUS

- multinationale multizentrische prospektive diagnostische Studie
- > 27.000 ♀

Einsatz

- im Screening
- bei Pap III / ASC-US oder Pap IIw
- bei Pap III D / LSIL

Hauptziel PALMS

Evaluierung / Bewertung Sensitivität + Spezifität

des

CINtec® *PLUS* = p16/Ki-67

für

Identifizierung CIN2+

EEMAPS

European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study

- Retrospektive Analyse
- 776 zervikalen Abstrichen
 - 361 Pap III + 415 III D leichte bis mäßige LSIL

Ziel

Evaluierung Sensitivität + Spezifität von CINtec® *PLUS* bei Pap III oder III D/ LSIL im Vergleich zu HR-HPV-Test

Wolfsburg-Studie

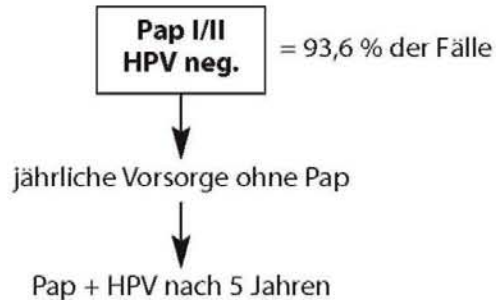
HPV basiertes Dysplasiescreening

- HPV / Pap Co- testing
- Sub-Studie > 4400♀ ≥ 30 Jahren

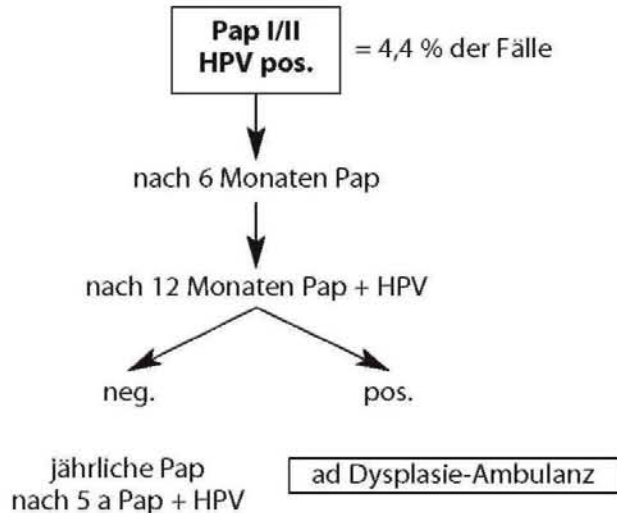
p16/Ki-67 als Screening- und Bestätigungstest bei
Pap negativ / HPV HR positiv

Wolfsburger Projekt

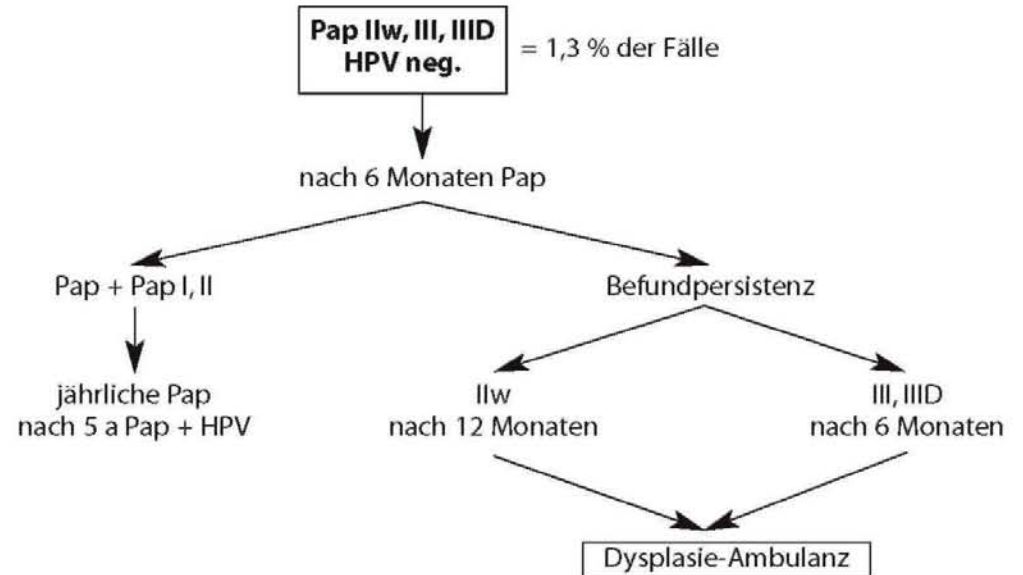
Behandlungspfad 1:



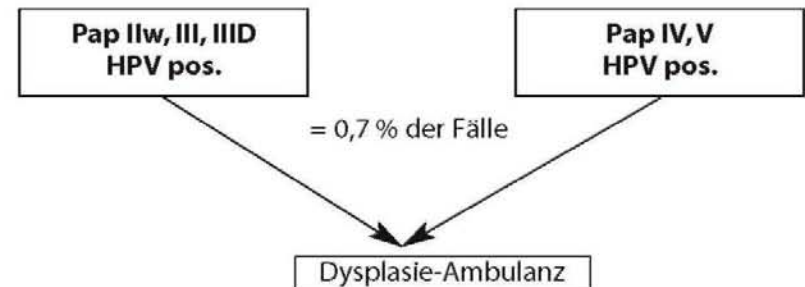
Behandlungspfad 3:



Behandlungspfad 2:

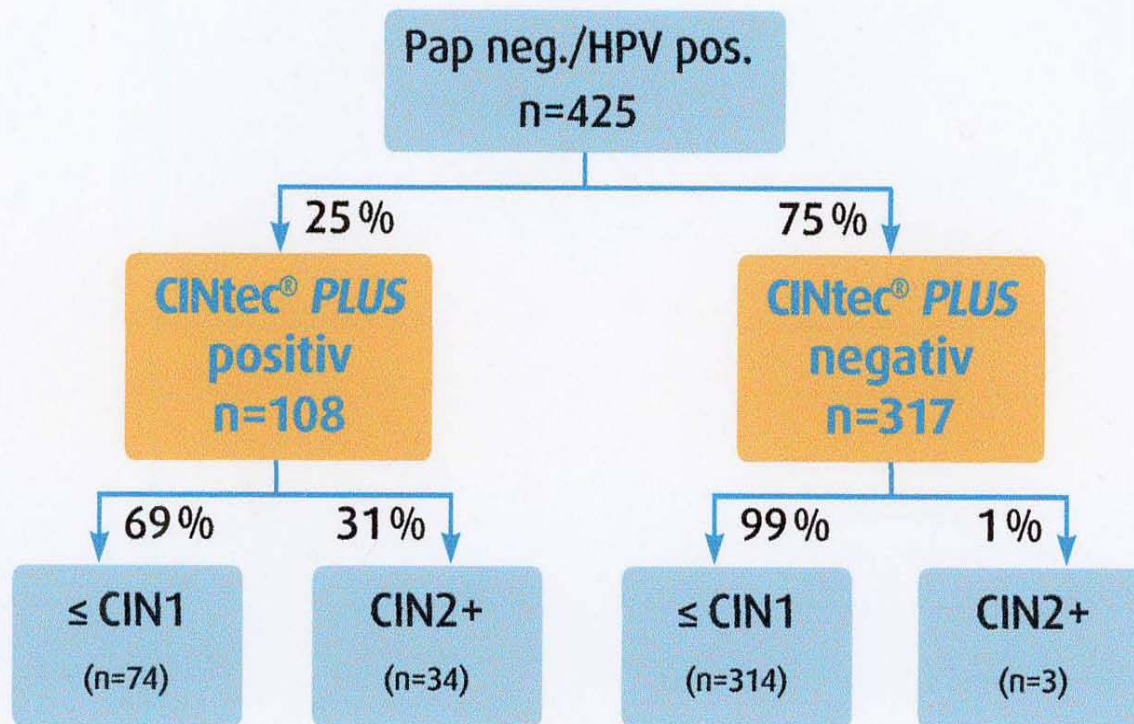


Behandlungspfad 4 und 5:



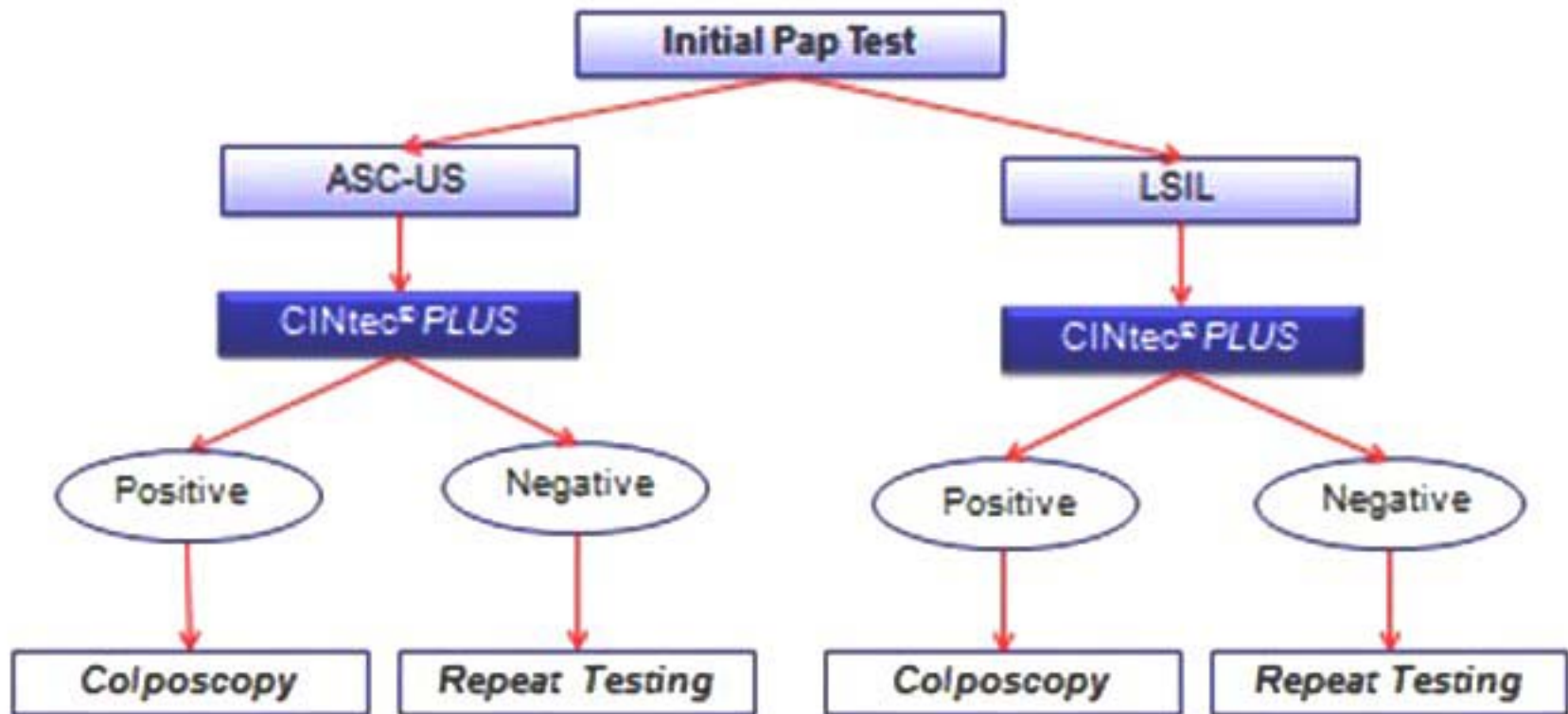
Substudie Wolfsburg

HPV Pap co testing



Substudie Wolfsburg

Pap co testing



Zusammenfassung der 3 Studien CINtec® PLUS= p16/Ki-67

- signifikante Verbesserung bei CIN 2+ verglichen mit Pap
- 1. effizientes Verfahren Management bei LSIL
- ↓ falsch-positive Ergebnisse bei Pap III
- sofortiges Management PAP - / HPV HR +
- positiv → ♀ zur Kolposkopie/Therapie

WA- Praxis Dr. Edith Beck

8.982 LBC

2009 bis 2012

	2009	2010	2011	2012
LBC	1.561	1.975	2.328	2.551
PAP IV	24	32	49	96
	1,54%	1,62%	2,10%	3,76%
konv.Zyt	62.150	63.410	61.295	62.327
PAP IV	82	128	75	111
	0,13%	0,20%	0,12%	0,18%
	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001

Histo-Ergebnisse

LBC + Computerassistenz + p16/Ki-67

2009 - 2012 gesamt 8.982

PAP IV	201	2,38%
CIN 2+	167	83,08%
offen	25	12,43%
CIN III	131	
ACIS	4	
mikroinv.CA	2	
CIN II	28+2	
CIN I	7+1	3,9%
nudiert	1	

LBC + Computer + p16/Ki-67 + HPV Test

höhere Findungsraten

bei

CIN 2+

Diskussion

Praxisrelevante Verbesserung

PAP III+III D

HPV positiv

LBC + Computer + p16/Ki-67

PAP II Frauen ab 30

HPV-Test / positiv

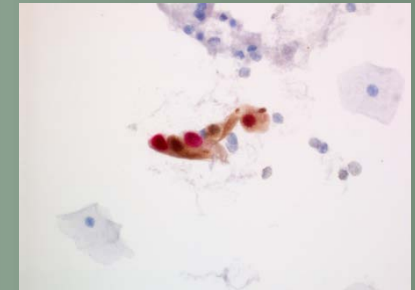
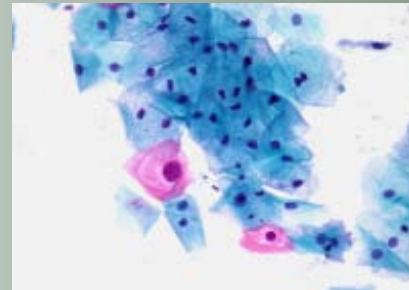
LBC + Computer + p16/Ki-67

HERZLICHEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

1950



2013



Humane Papillomviren (HPV)

