

Dr. Edith Beck

FA für Pathologie / ZF Zytologie

Ärztliche Leiterin

Institut für Histologie Zytologie Bakteriologie

Dr. Edith Beck Linz

Wahlarztpraxis

Hopfengasse 3 / 3 / 2

A - 4020 Linz

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

mail: beck@zytolinz.at



**5 JAHRE
DÜNNSCHICHTZYTLOGIE**

Dr. Edith Beck

WARUM?

DÜNNSCHICHTZYTLOGIE

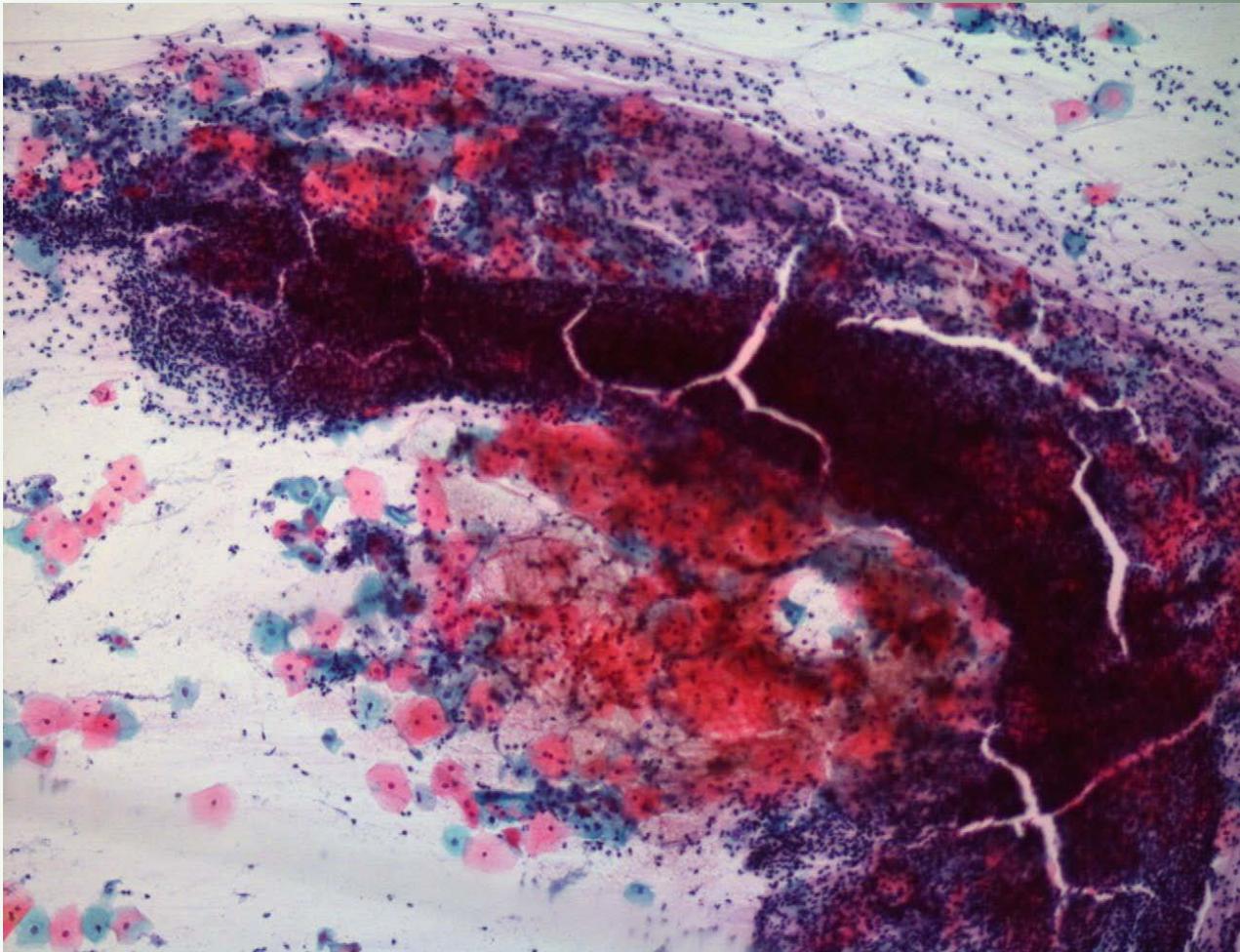
LBC liquid based cytology

Vorteile LBC

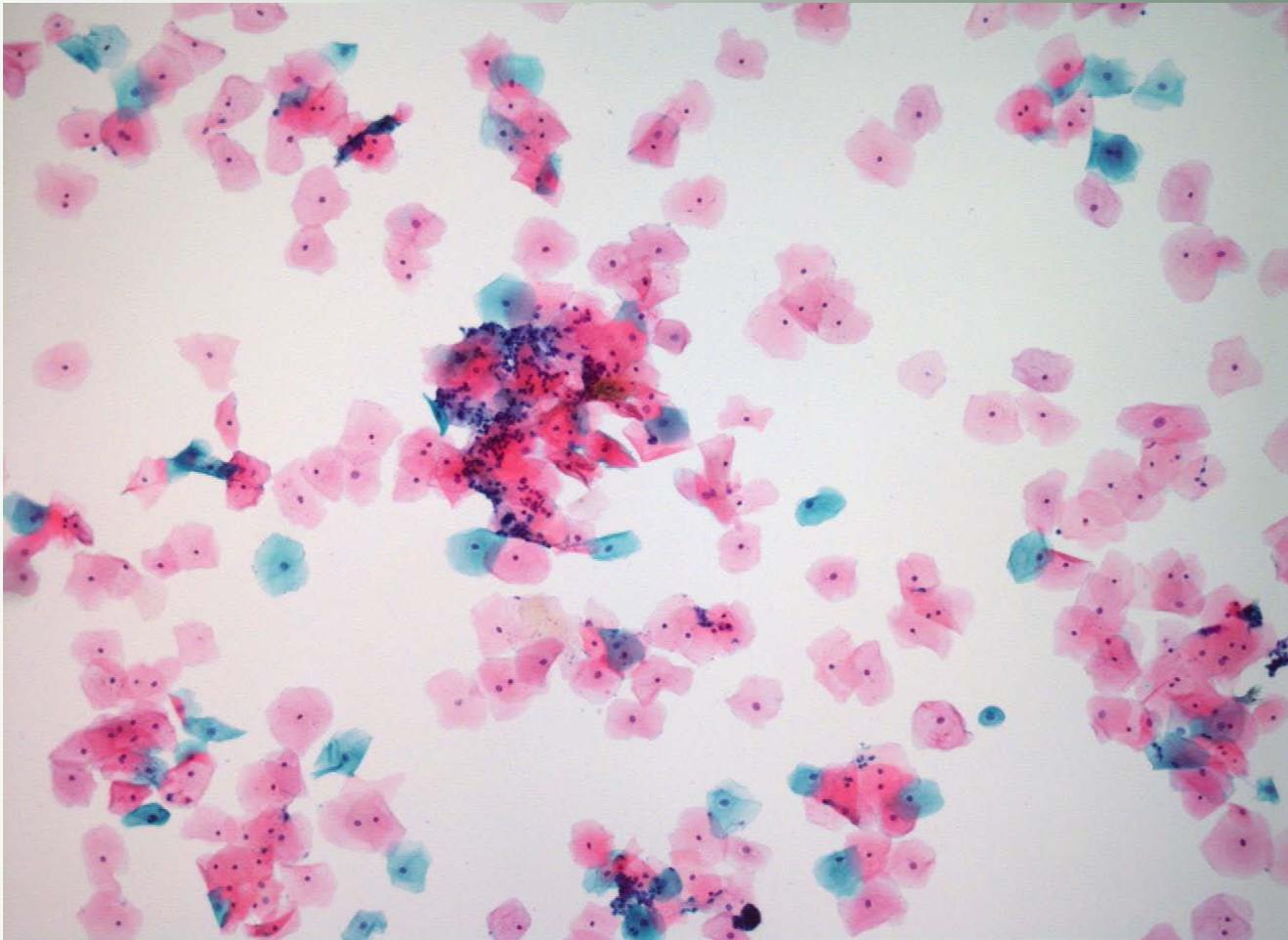
- fast 100% entnommener Zellen in Lösung fixiert
- Störfaktoren Schleim, Blut, Detritus aufgelöst
- dünne Zellschicht auf präpariertem OT
- deutliche Darstellung der Zellen
- Methode standardisiert und randomisiert

→ optimal Atypien zu erfassen

konventionelle Zyto



Dünnschicht LBC



Vorteil Zusatzuntersuchungen

- computerassistiertes Screening möglich
- Immunzytochemie → p16/Ki-67
- Reflextestung → HPV
- HR positiv → LBC + p16/Ki-67

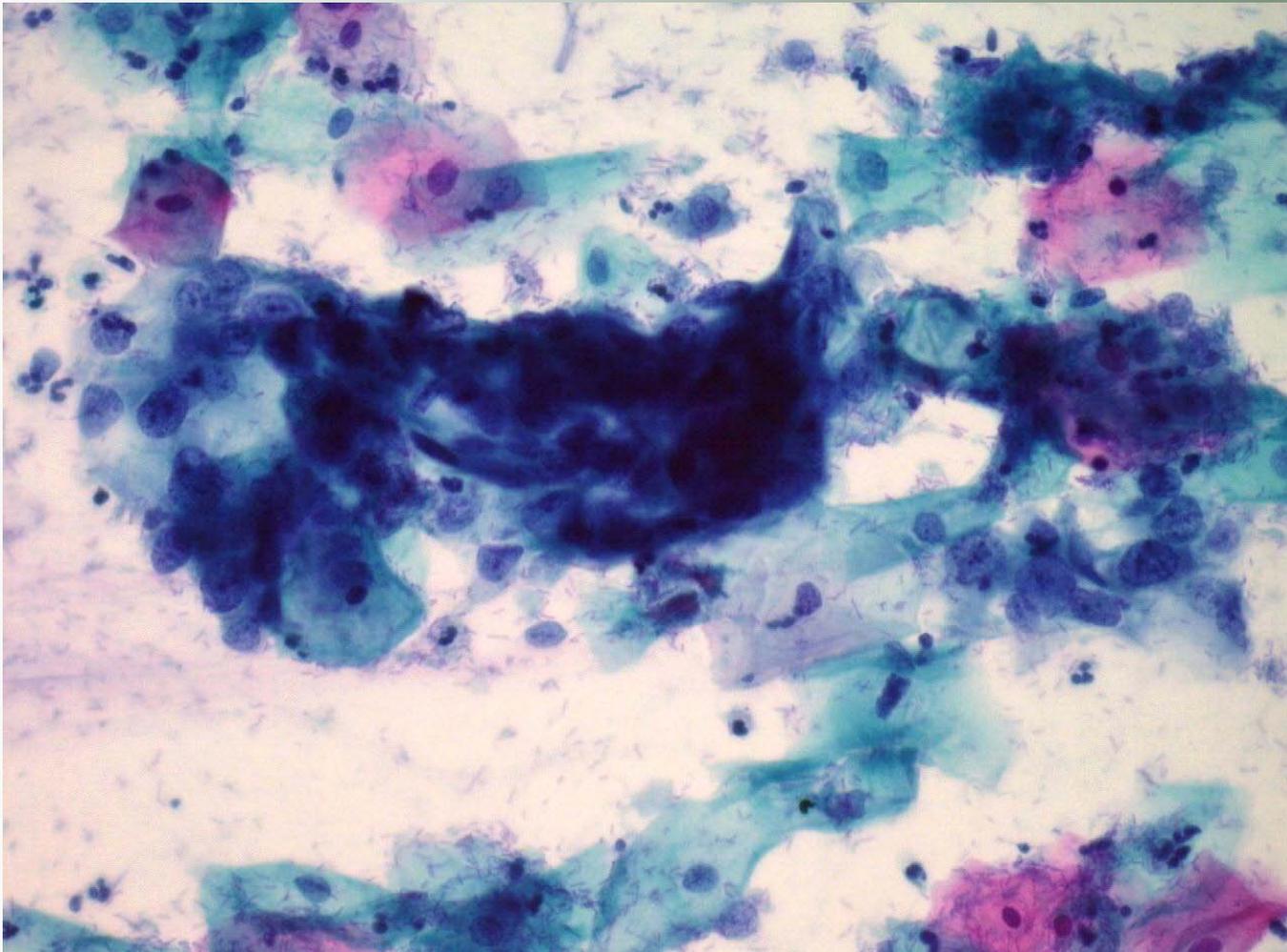
Patientin: keine weitere belastende Wartezeit

LBC

plus

konventionelle Zytologie

26 jährige Patientin
konventioneller Abstrich 40x: PAP III

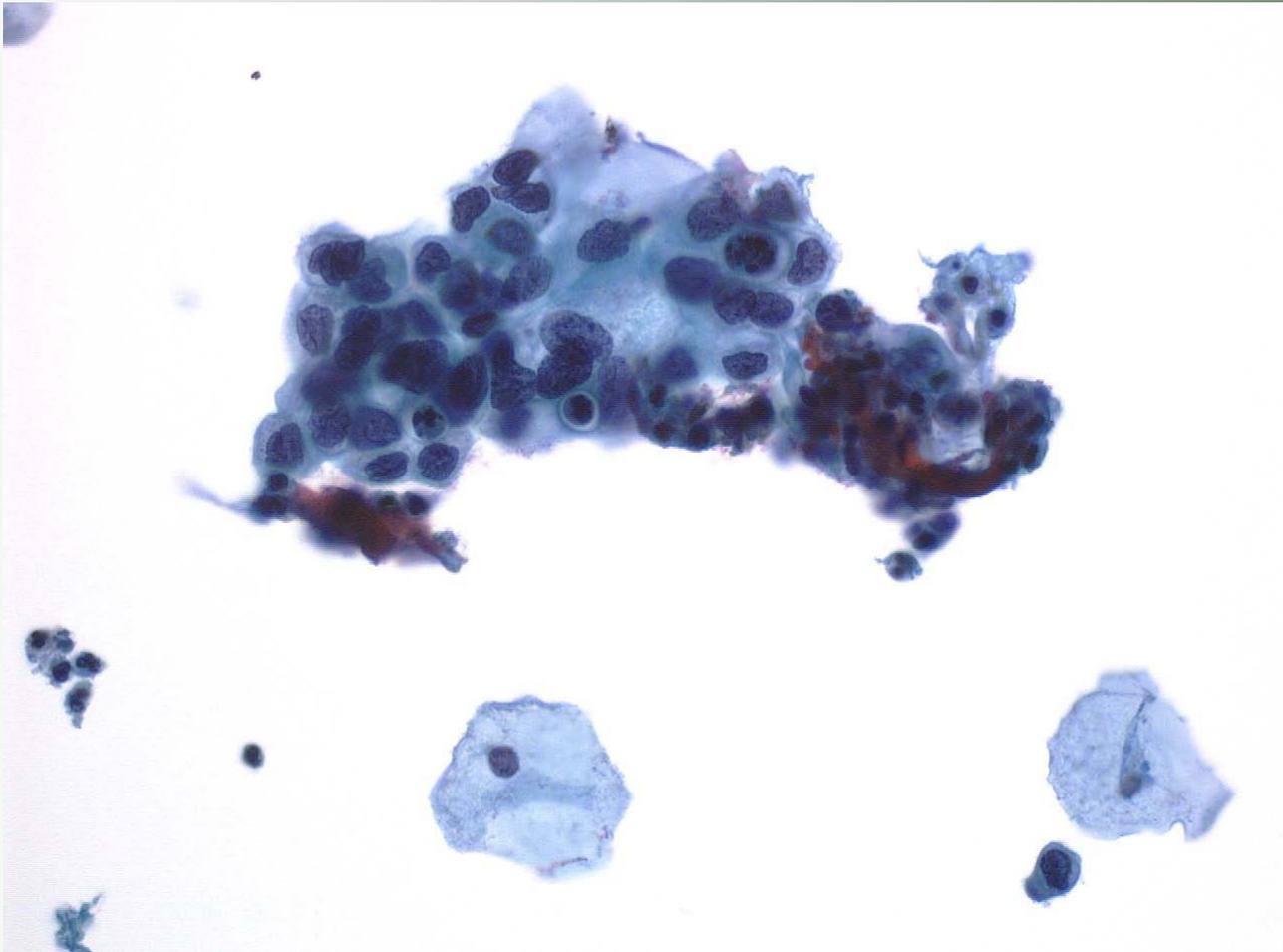


Diagnose: PAP III

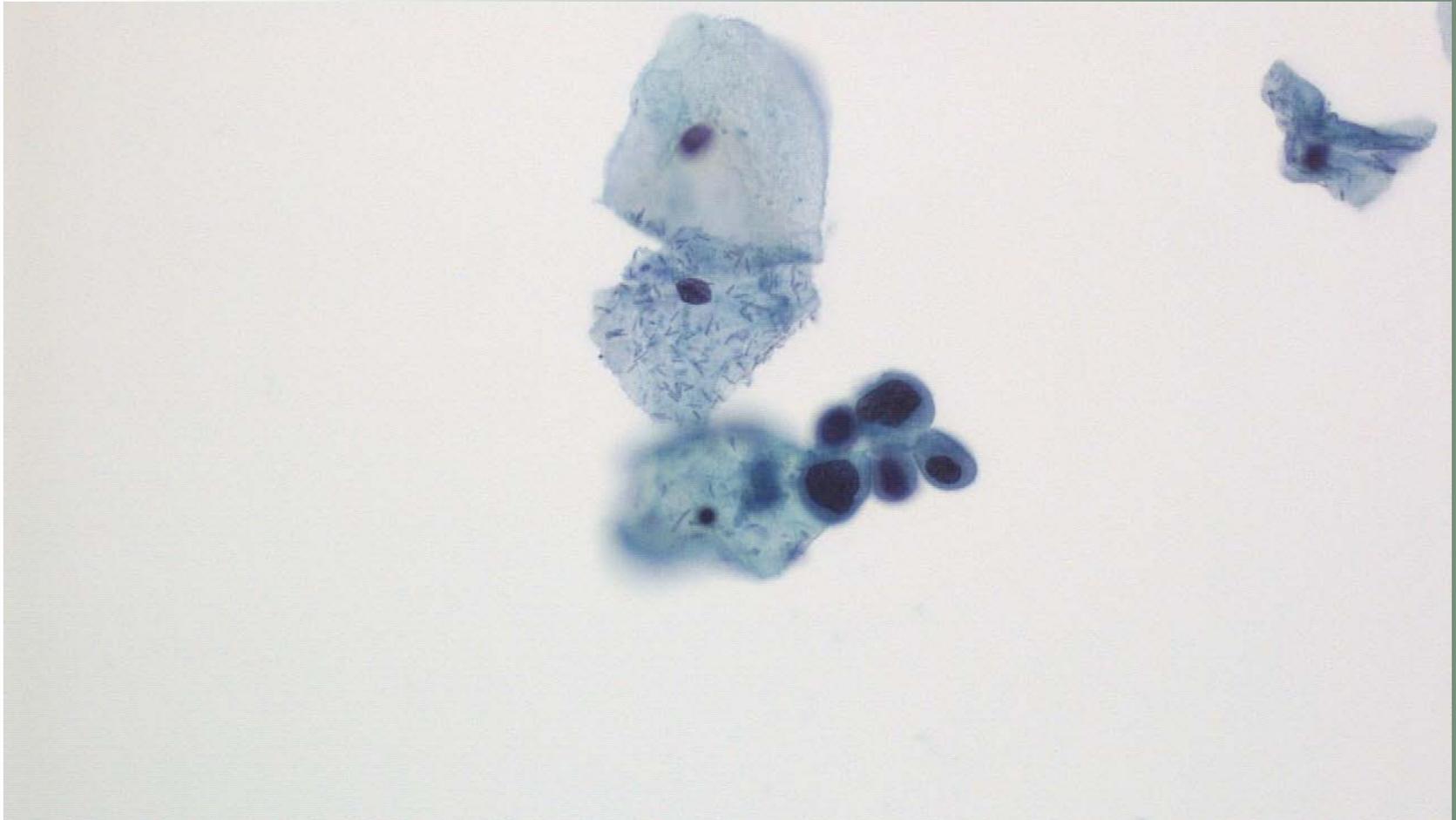
- zytologische KO → LBC + IZ

dieselbe Patientin 3 Monate später

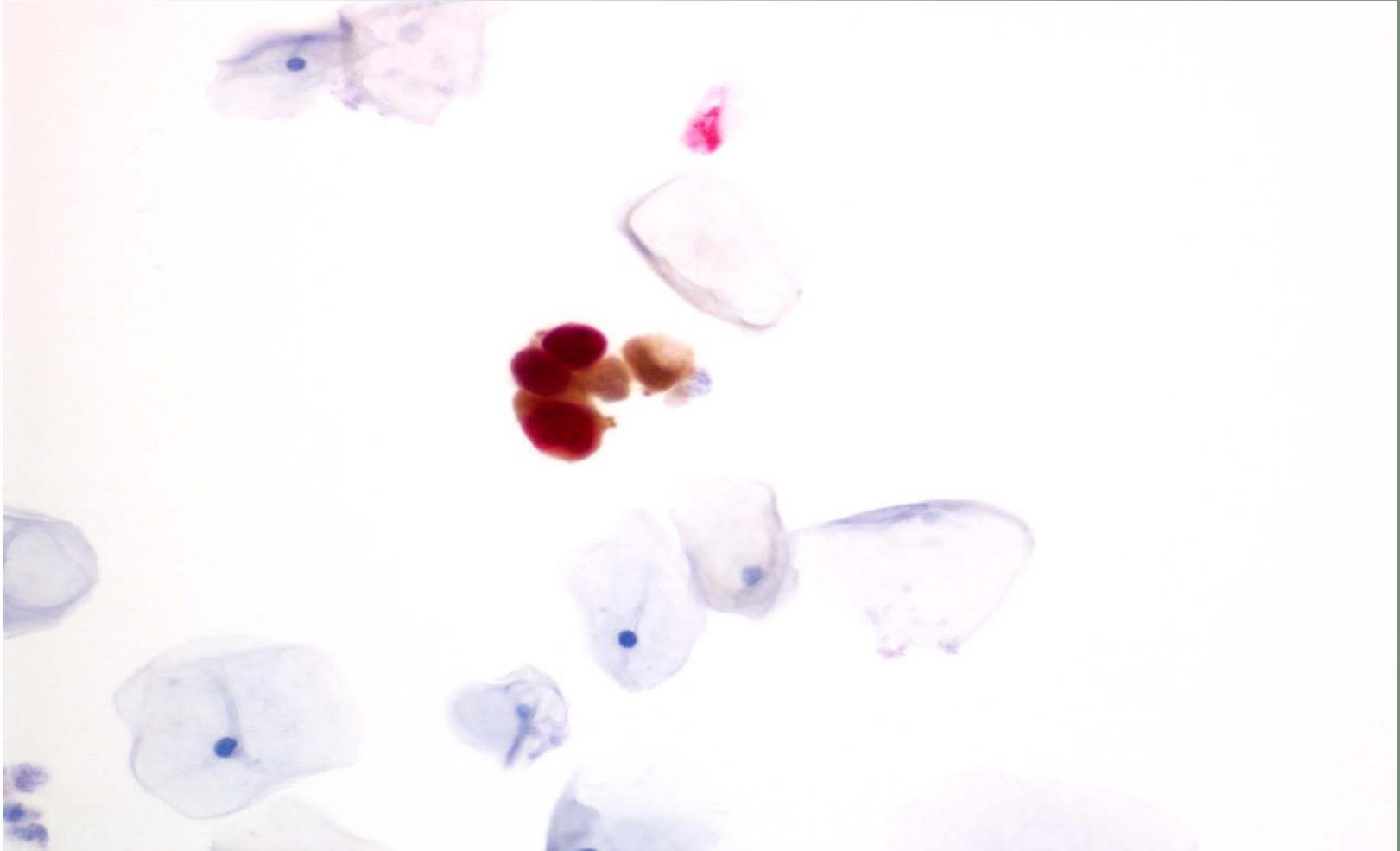
LBC 40x



LBC kleinzellige Atypien



p16/Ki-67 positiv



Diagnose

PAP IV
Carcinoma in situ

durch Histo bestätigt

Computerassistiertes Screening

Erhöhung Findungsrate

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

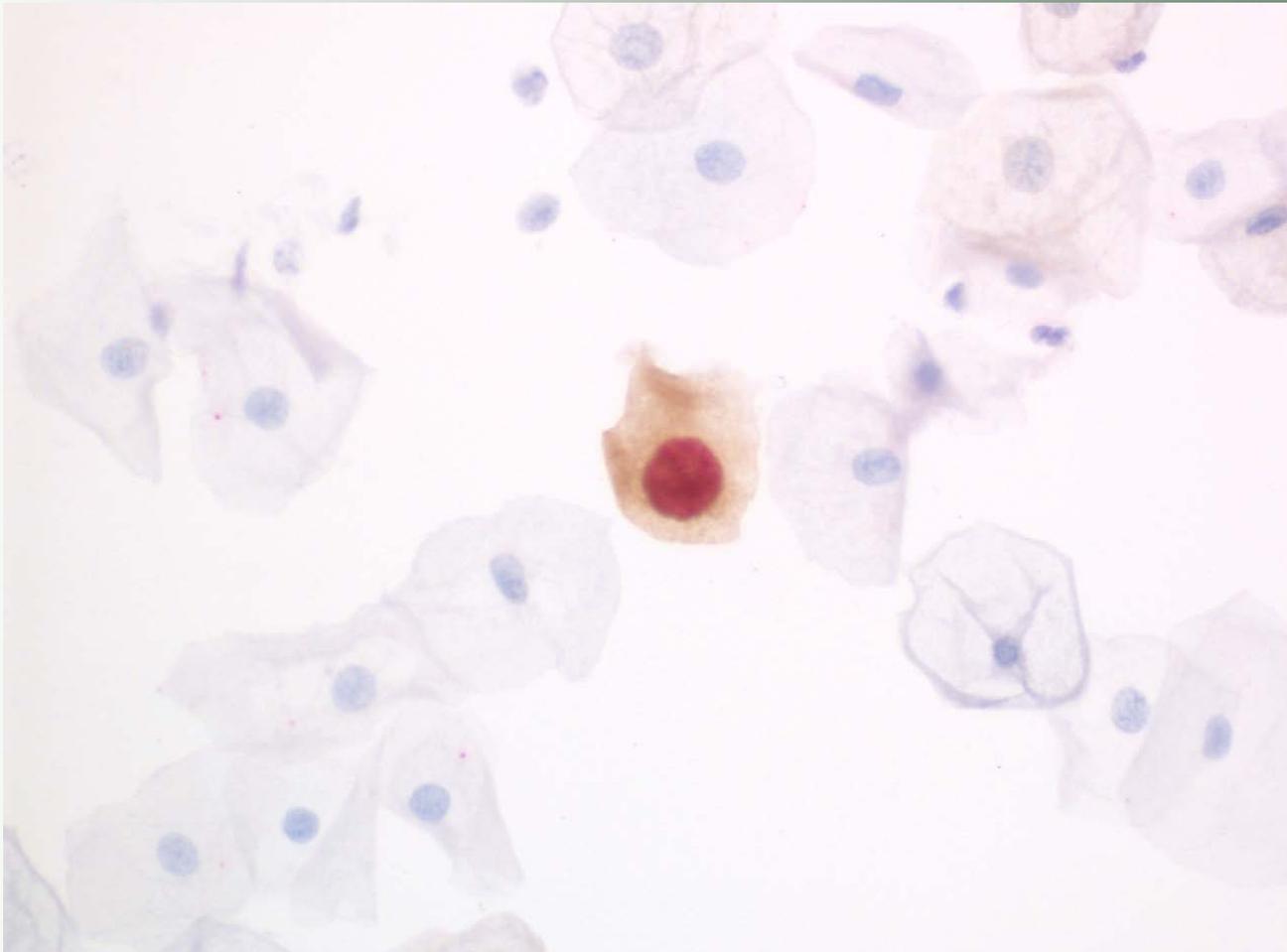
Immunzytochemie

p16/Ki-67 = CINtec Plus®

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

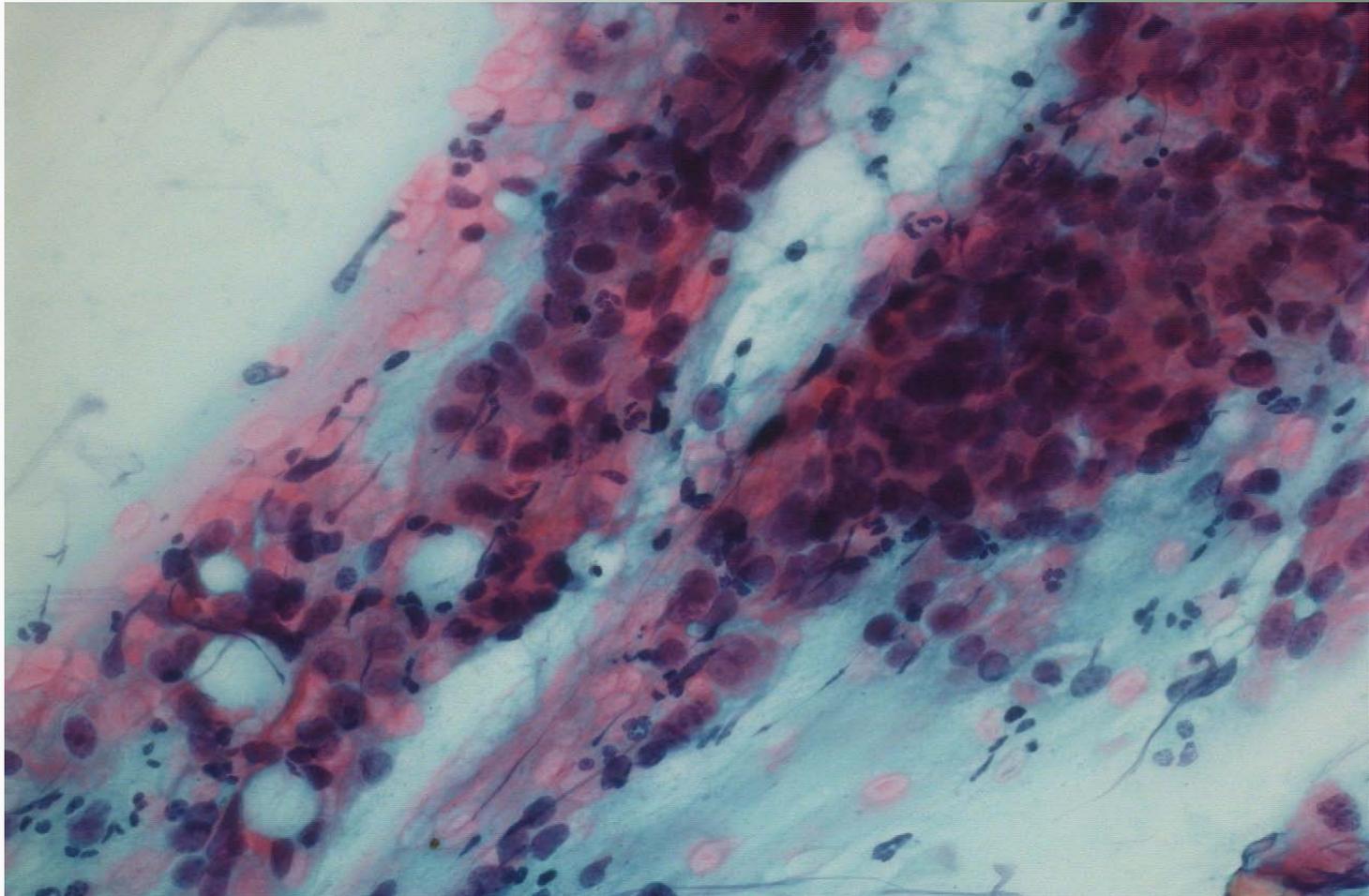
Sensitivität PE

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

Problem Ungenauigkeit Kolposkopie- nicht Untersucher!

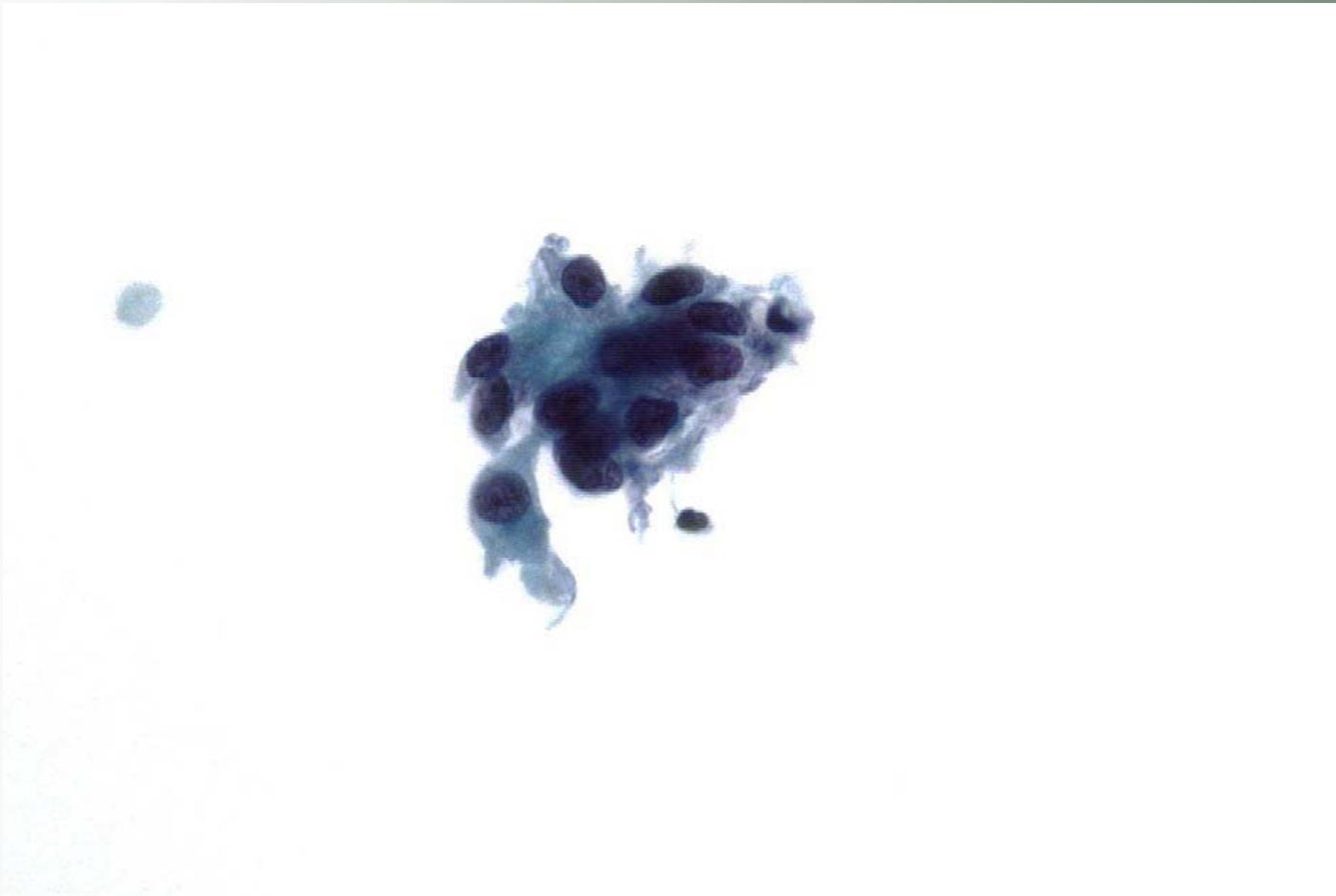
29ährigePatientin

konv.Zyto Pap III HPV negativ

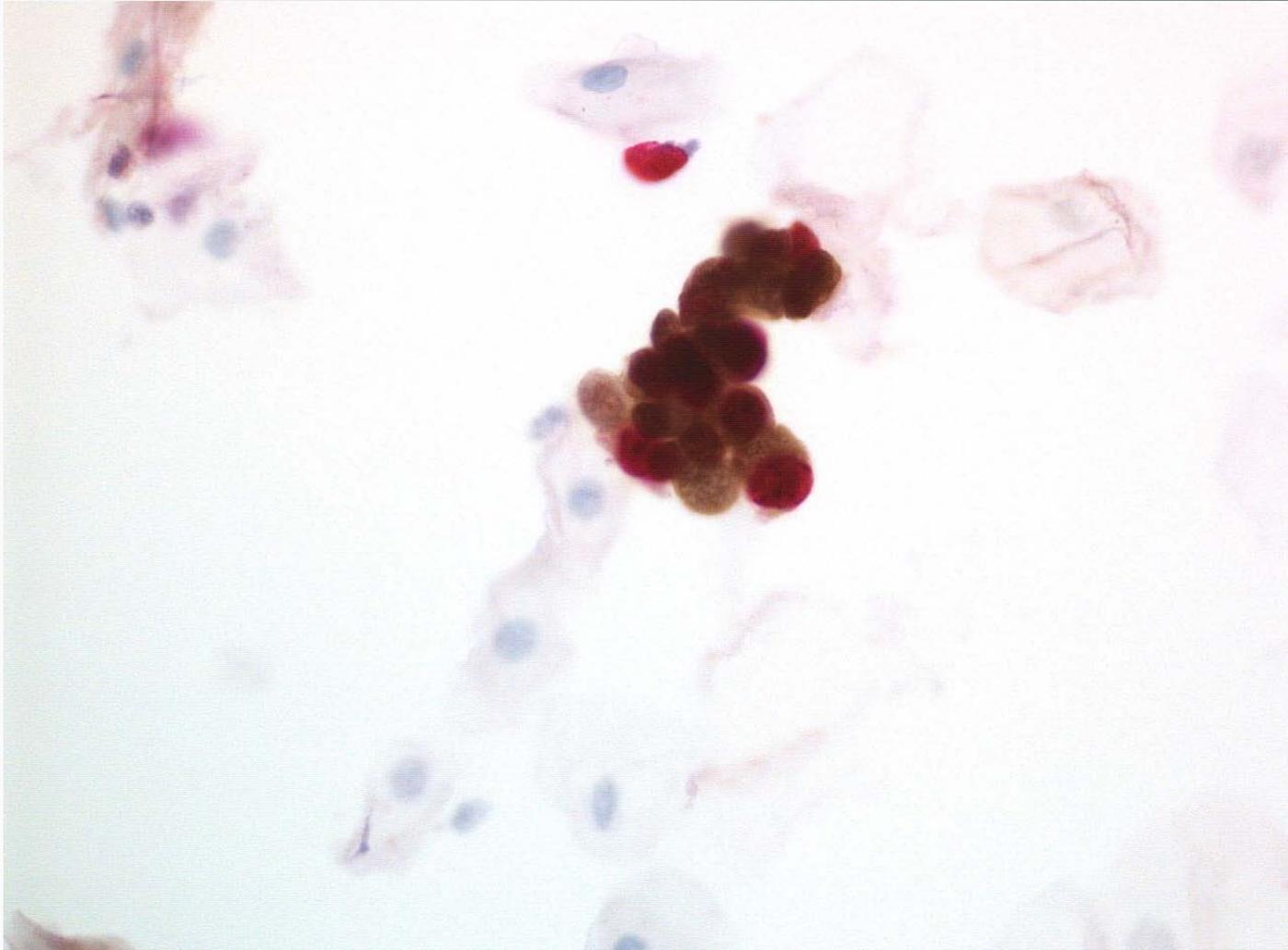


LBC

atypische cervikale Zylinderzellverbände



p16/Ki-67 positiv



Diagnose

PAP IV
Adenocarcinoma in situ

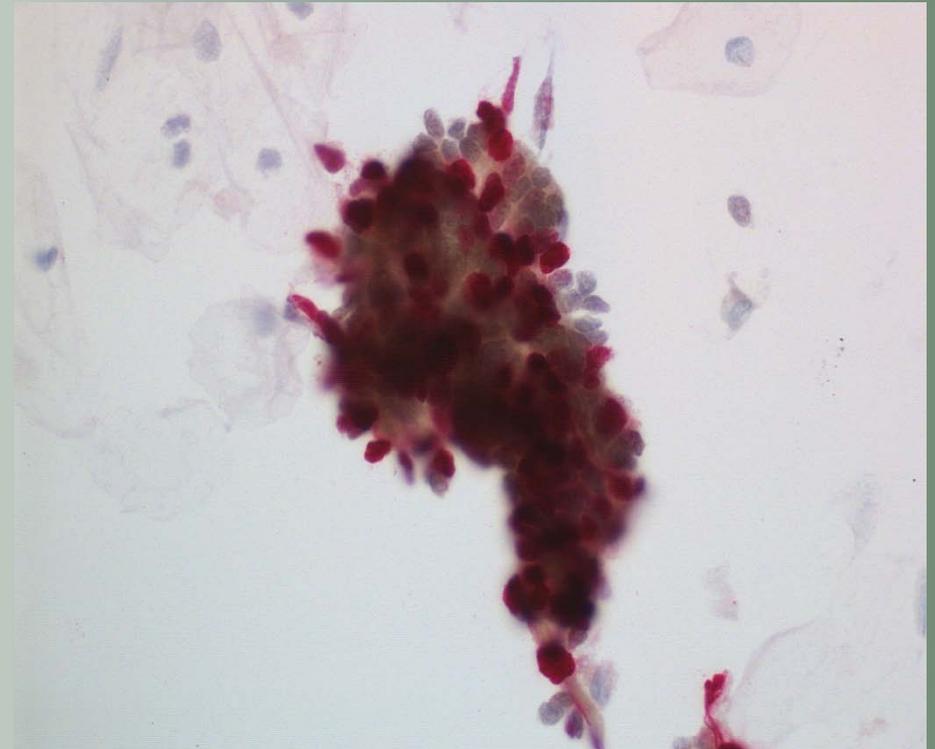
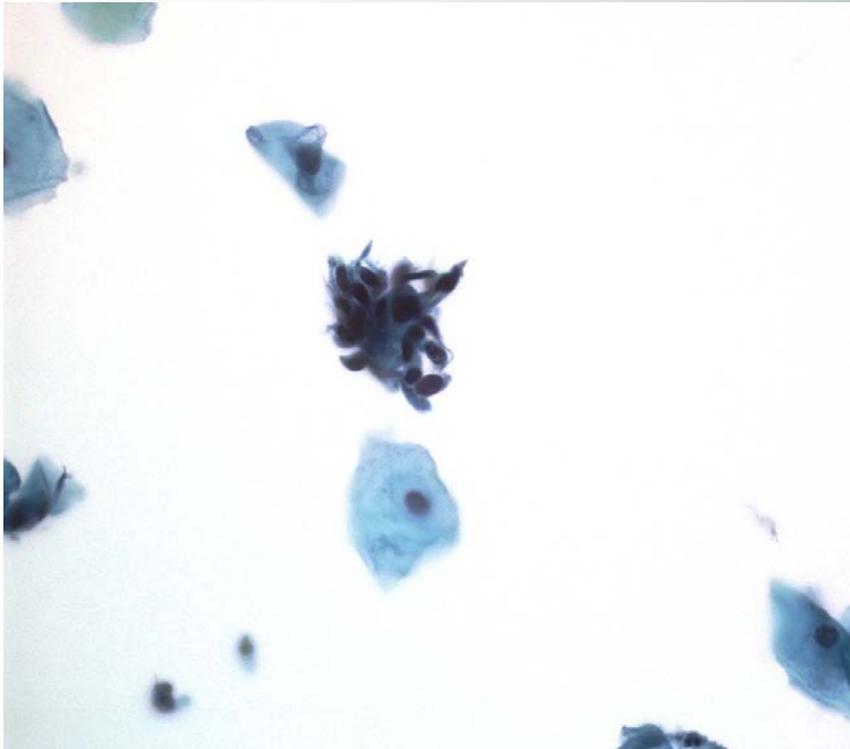
durch Histo bestätigt

33 jährige Patientin Pap III auswärts

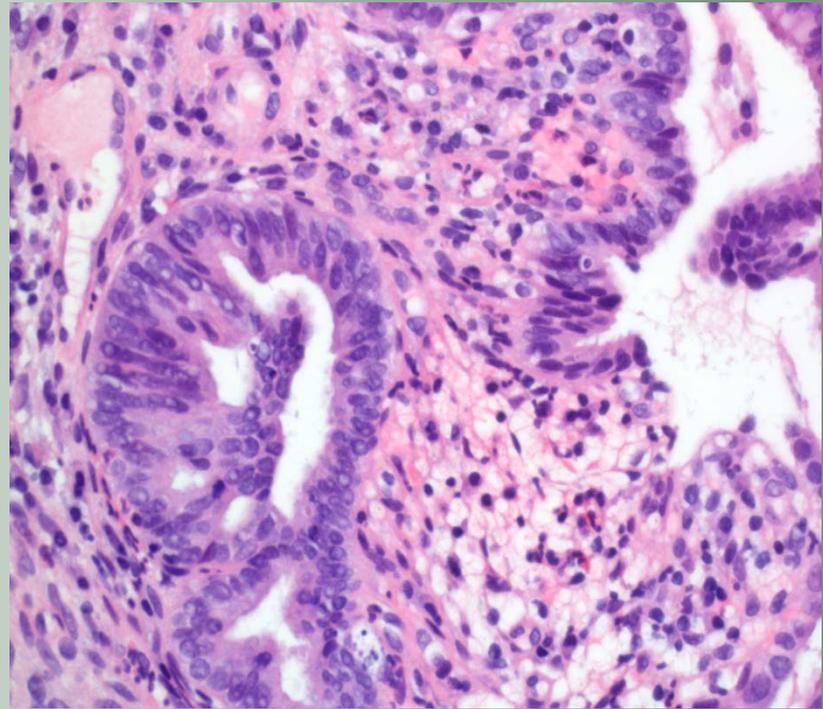
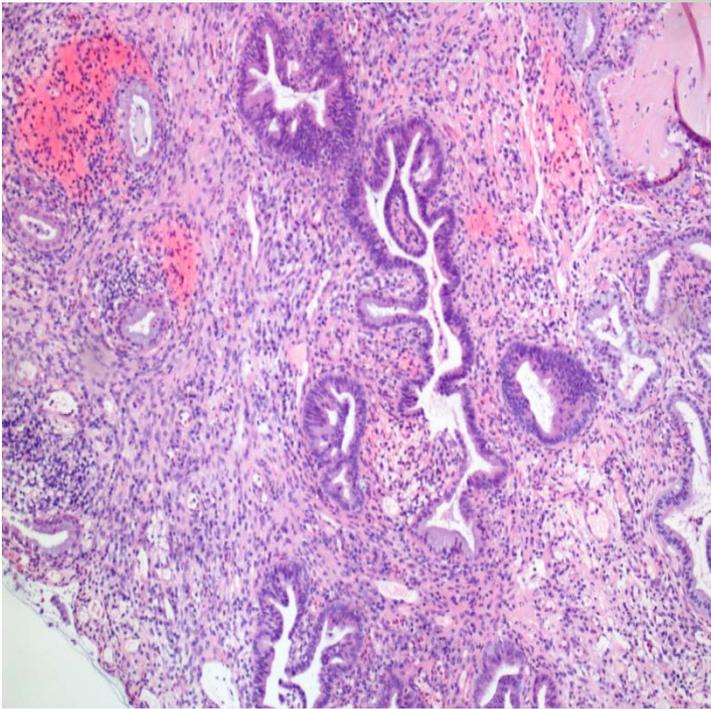
HPV-HR positiv

retrograd

LBC + p16/Ki-67 positiv



Adenocarcinoma in situ



Diagnose

PAP IV
Adenocarcinoma in situ

durch Histo bestätigt

HPV Test

Erhöhung Findungsrate

Erfassen 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

Risiko = Viruspersistenz

persistierende transformierende Infektion

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

HPV HR Genotyp 16

- ↑ virale Potenz → ↑ Risiko CIN III
- de novo Carcinom- innerhalb 12-18 Monaten
- Prävalenz Frauen 16-25 Jahre
- seltener Frauen ab 30 Jahren ↓

HPV Testung

seit 1995

- **Cervista** 14 HR-HPV Typen-unterteilt in 3 Untergruppen
- **Aptima HPV** 14 HR-HPV Typen Nachweis von E6/7 mRNA
→ *persistierende transformierende Infektion*
- **Digene Hybrid Capture** 13 HR-HPV + 5 LR-HPV Typen

HPV Test

- hohe Sensitivität 96%
- geringe Spezifität 56%

**UNERLÄSSLICH:
HPV TEST + ZYTOLOGIE + IZ**

Indikation HPV-Test

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

HPV positiv / Zyto negativ

→ 9% CIN III

- Kontrolle Zyto Befund ev. Revision
- Wiederholung Zytologie mit LBC + p16/Ki-67
- Kolposkopie

HPV Test positiv
retrograd LBC + IZ

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% |

PALMS

Primary ASC-US + LSIL Marker Study

klinischer Nutzen p16/Ki-67 im Vergleich zum HR-HPV Test

- multinationale, multizentrische, prospektive diagnostische Studie
- > 27.000 ♀
- bei Pap III / ASC-US
- bei Pap III D / LSIL

Ziel PALMS

Bewertung Sensitivität + Spezifität p16/Ki-67

für

Identifizierung CIN2+

EEMAPS

European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study

- Retrospektive Analyse
- 776 zervikalen Abstrichen

361 ASCUS

415 III D /LSIL

Wolfsburg-Studie

HPV basiertes Dysplasiescreening

- Sub-Studie > 4400 Frauen \geq 30 Jahren
→ p16/Ki-67 Screening- und Bestätigungstest
- 425 Frauen Pap negativ / HPV HR positiv

Zusammenfassung der 3 Studien

p16/Ki-67

- Sensitivität der Doppelfärbung entspricht HPV-Test
- Spezifität im Vergleich zum HPV-Test signifikant ↑

p16/Ki-67

- signifikante ↑ Findungsrate CIN 2+
- effektives Management von Frauen bei Pap III/ LSIL
- sofortiges Management PAP negativ / HPV-HR positiv
- reduziert falsch-positive Ergebnisse bei Pap III

- 5-8% Abstriche Pap III und LSIL
- 60% Frauen mit HSIL=CIN2+ aus dieser Gruppe



LBC + p16/Ki-67

WA- Praxis Dr. Edith Beck

11.133 LBC

2009 bis 2013

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 1.-3.Q13 |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| LBC | 1.561 | 1.975 | 2.328 | 2.551 | 2151 |
| PAP IV | 24 | 32 | 49 | 96 | 70 |
| | 1,54% | 1,62% | 2,10% | 3,76% | 3,07% |
| 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 + IZ (ab 2011)

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 1.-3. Q 13 |
|------------|------|------|------|------|------------|
| PAP IV | 24 | 32 | 49 | 96 | (70) |
| CIN 2+ | 21 | 30 | 41 | 79 | (35) |
| mik.inv.Ca | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| CIN III | 19 | 27 | 32 | 57 | (32) |
| ACIS | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| CIN II | 2 | 2 | 8 | 17 | 3 |
| CIN I | 1 | 1 | 1 | 6 | 1 |
| keine CIN | | | | 1 | 1 |
| keine OP | 2 | 1 | 7 | 10 | (33) |

Histo-Ergebnisse

LBC + Computerassistenz + p16/Ki-67

2009 - 2013 gesamt 11.133 LBC

| | | |
|---------------|--------|---------------|
| PAP IV | 271 | 80,44% |
| offen | 53/ 33 | 19,56 % |
| Ergebnisse | 218 | |
| CIN 2+ | 206 | 94,49% |
| CIN III | 167 | |
| ACIS | 5 | |
| mikroinv.CA | 2 | |
| CIN II | 32 | |
| | | |
| CIN I | 10 | 4,85% |
| OB | 2 | 0,66% |

Praxisrelevante Verbesserung

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

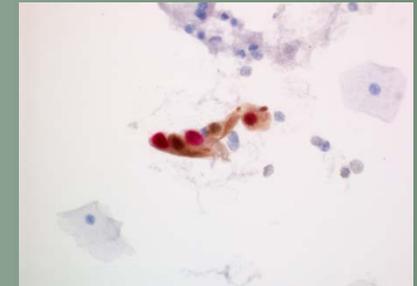
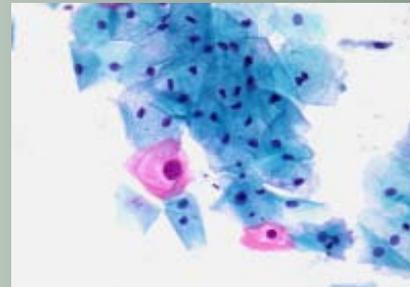
- PAP III + III D
- HPV-Test positiv

HERZLICHEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

1950



2013



Humane Papillomviren (HPV)



Bestmöglicher Impfschutz

Impfung sinnvoll

Offiziell für Mädchen von 12-17 Jahren empfohlen: Krankenkassen erstatten Kosten

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

höhere Findungsraten
bei
CIN 2+

Früherkennung des Zervixkarzinoms

Herausforderungen und Grenzen

- Pap Test

Subjektivität in der morphologischen Beurteilung

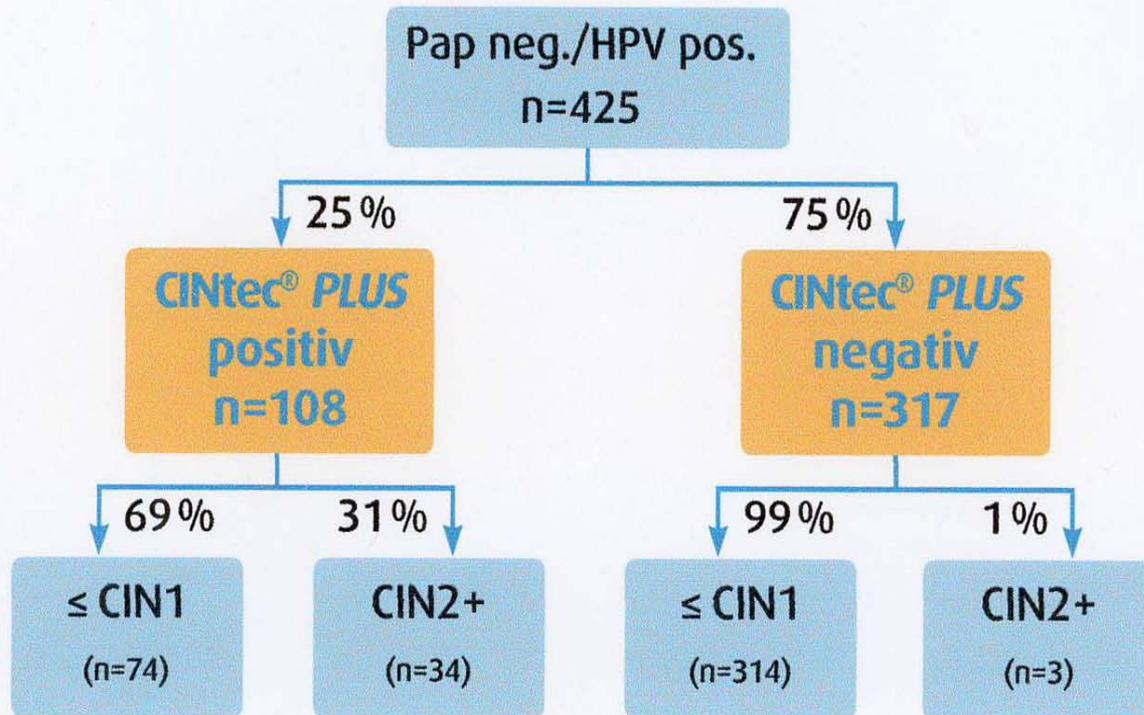
Unzureichende Sensitivität des einzelnen Abstriches

- HR-HPV Test

hohe HPV Prävalenz bei jüngeren Frauen

die meisten HPV Infektionen heilen spontan

Pap negativ / HPV HR positiv → p16/Ki-67



p16/Ki-67

→ Klarheit für die Patientin

→ Sicherheit für den Arzt