



Zytolabor Dr. Prömer, Salzburg

**die gynäkologische
Zytologie**

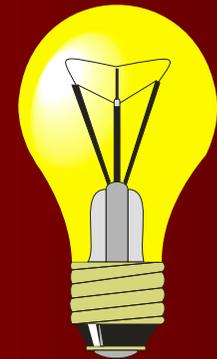
**FH – Urstein
Gastvorlesung
2019**

*Dr. Hans Prömer, FIAC
FA für Gynäkologie & Zytologie
Labor: General Arnoldstraße 6
5020 Salzburg*

Gynäkologische Zytologie -

- klinisch gesunde Patientin
- einfach handhabbar
- nicht invasiv, - schmerzfrei
- kostengünstig
- keine primär ärztliche Tätigkeit
- analytische Beurteilung

Screeningmethode

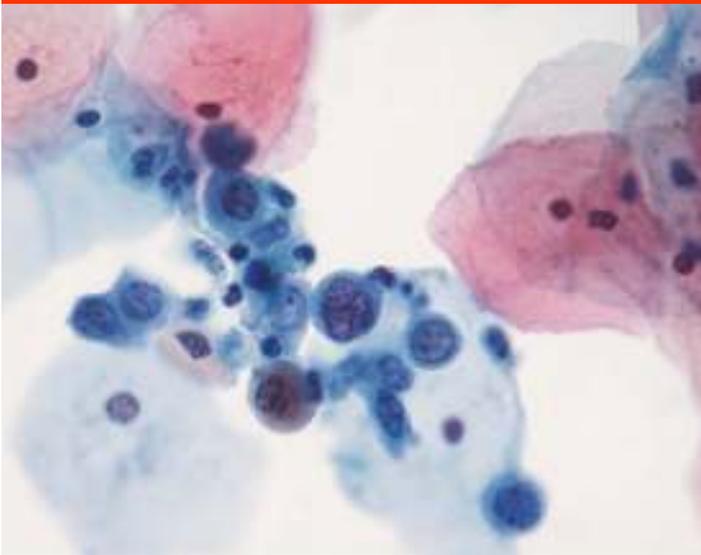


Ergebnis des Screenings ist **KEINE Diagnose**,
sondern eine **Filteruntersuchung** gesunder Frauen –
eine **Risikoevaluation**



Routinezytologie

nach Papanikolaou (PAP)

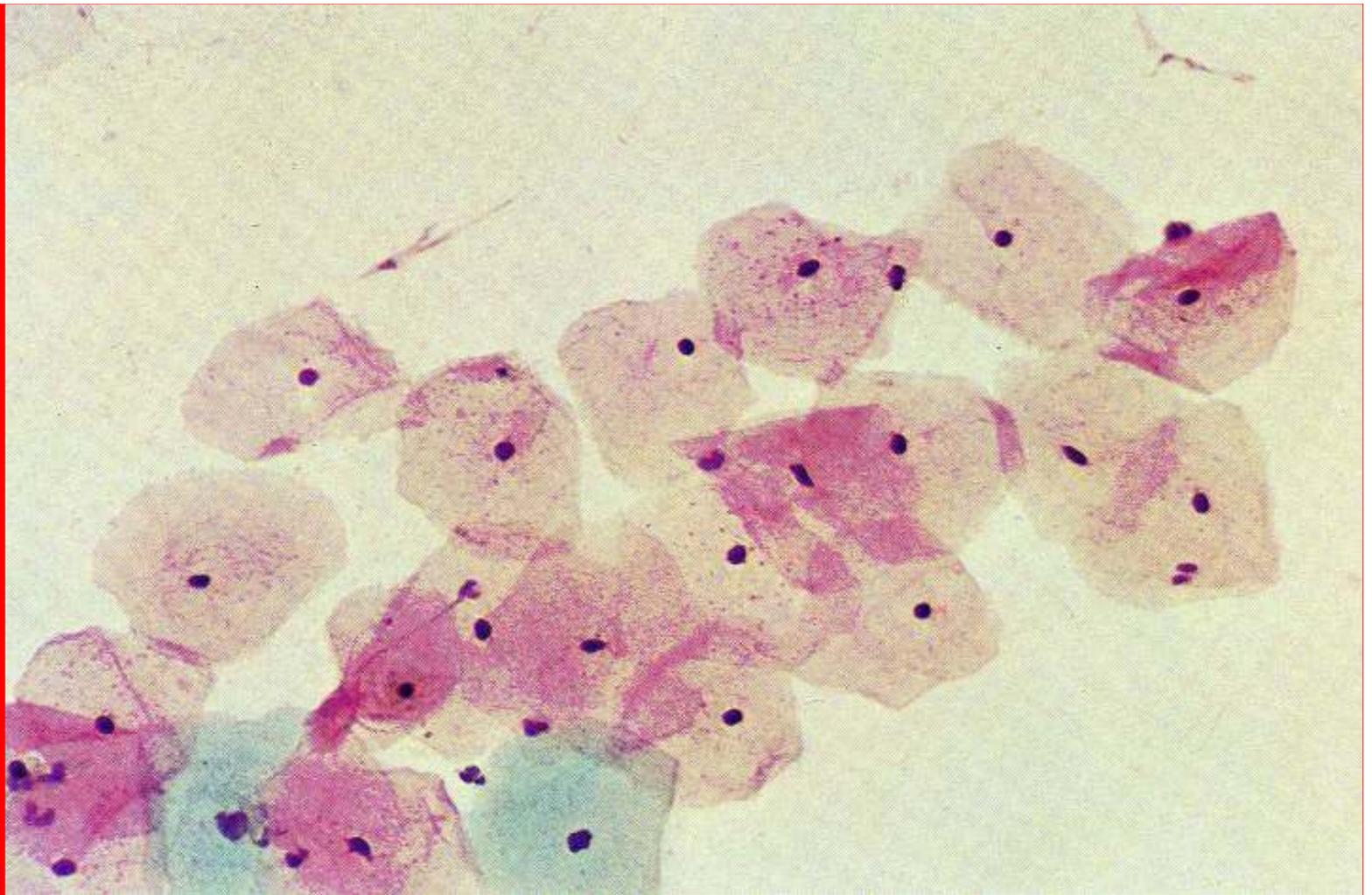


effizientestes CA – Screening

Beurteilung von:
Zellen - Zellkern / Zytoplasma
Lagerung – Gruppen / einzeln / Verbände
Hintergrund – Verunreinigung / Entzündung etc.

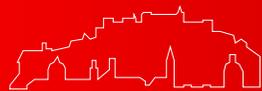
Sensitivität	50 – 70 % (- 85)
Spezifität	98 %
Kumulative Sensitivität (3x)	98 %

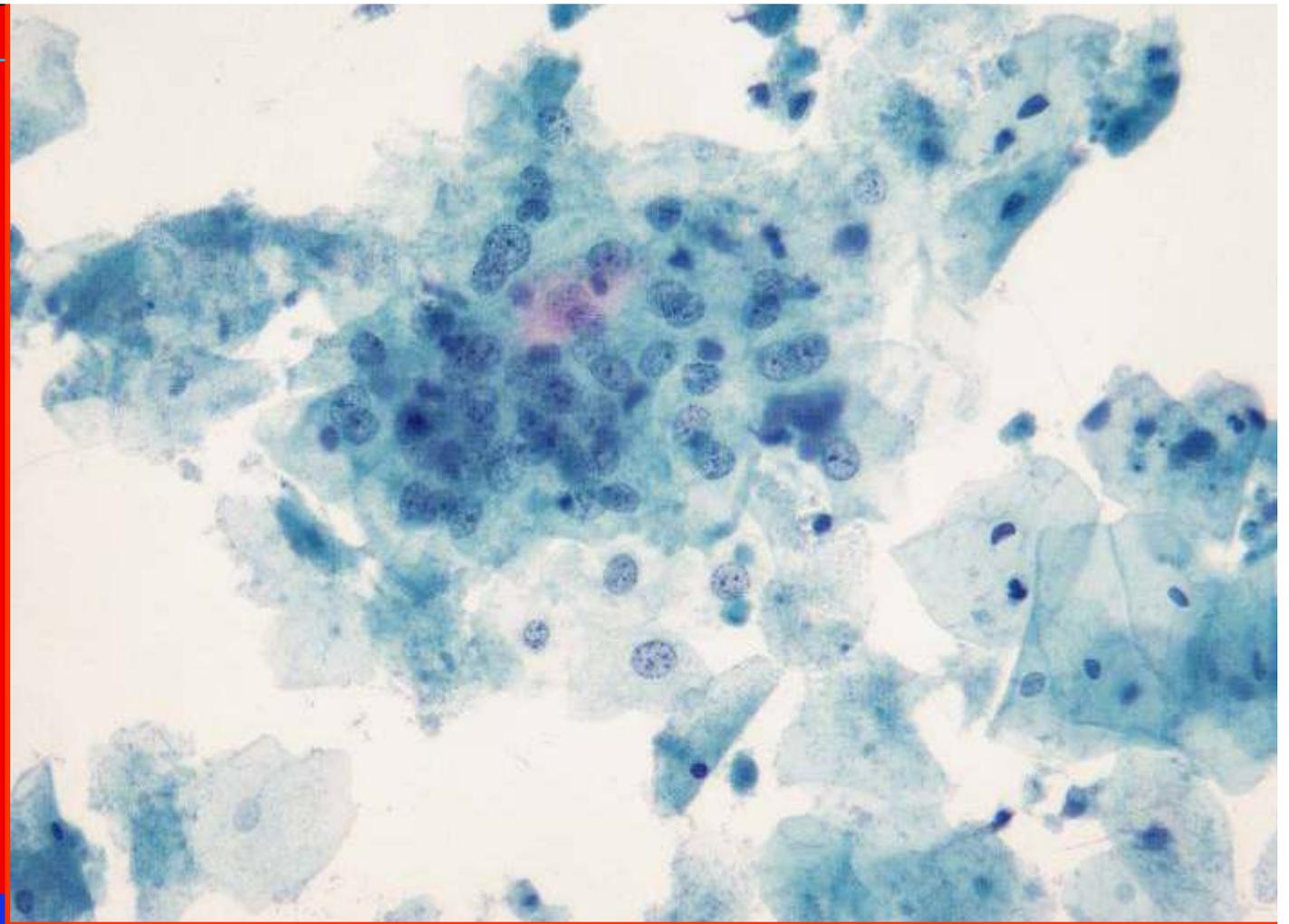




PAP Gruppe I

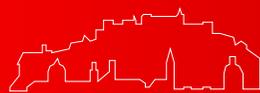
Ovulationsphase

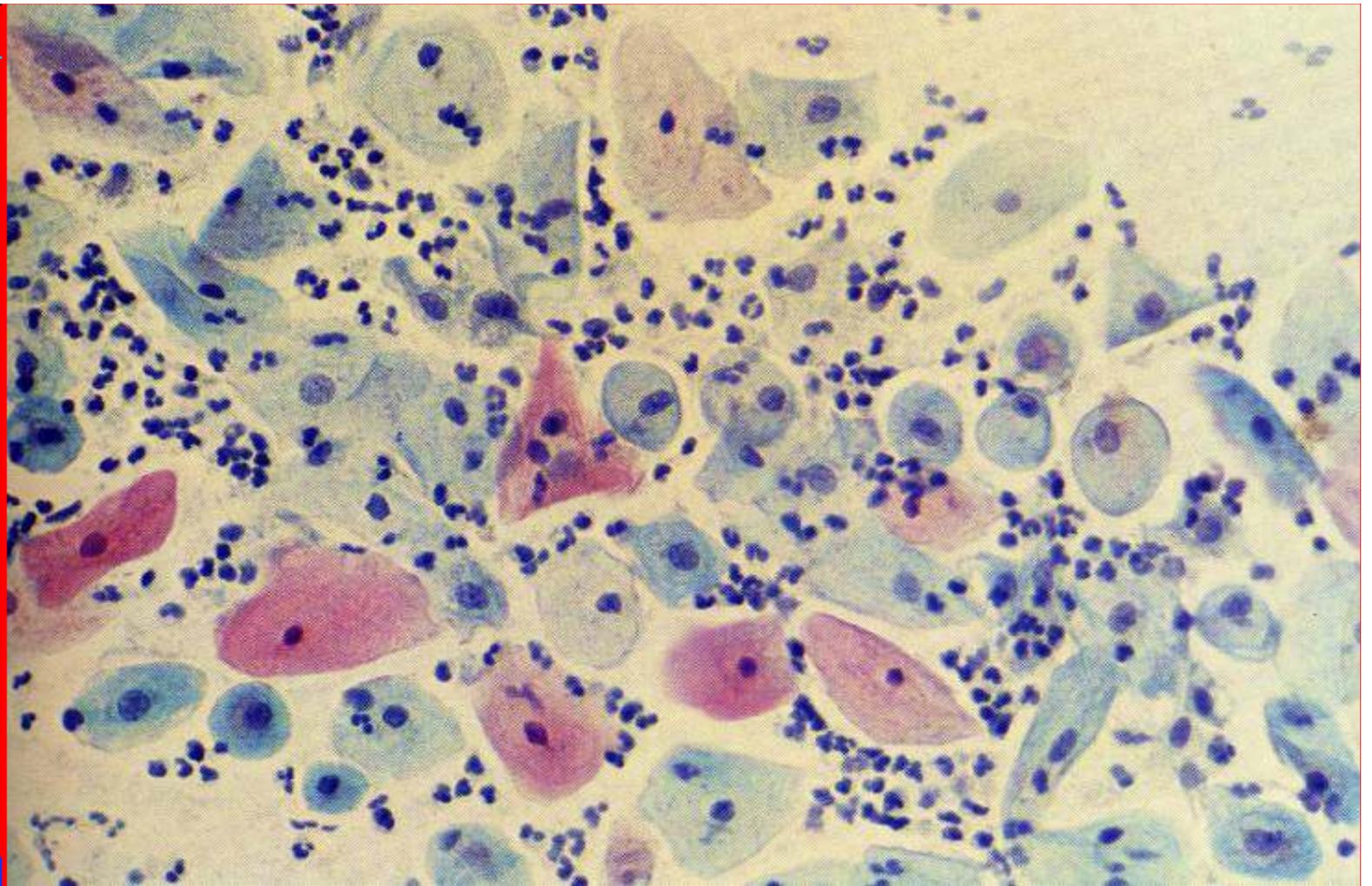




Pap Gruppe II

Entzündlich reaktives Zellbild, Bakterien
200-fache Vergrößerung

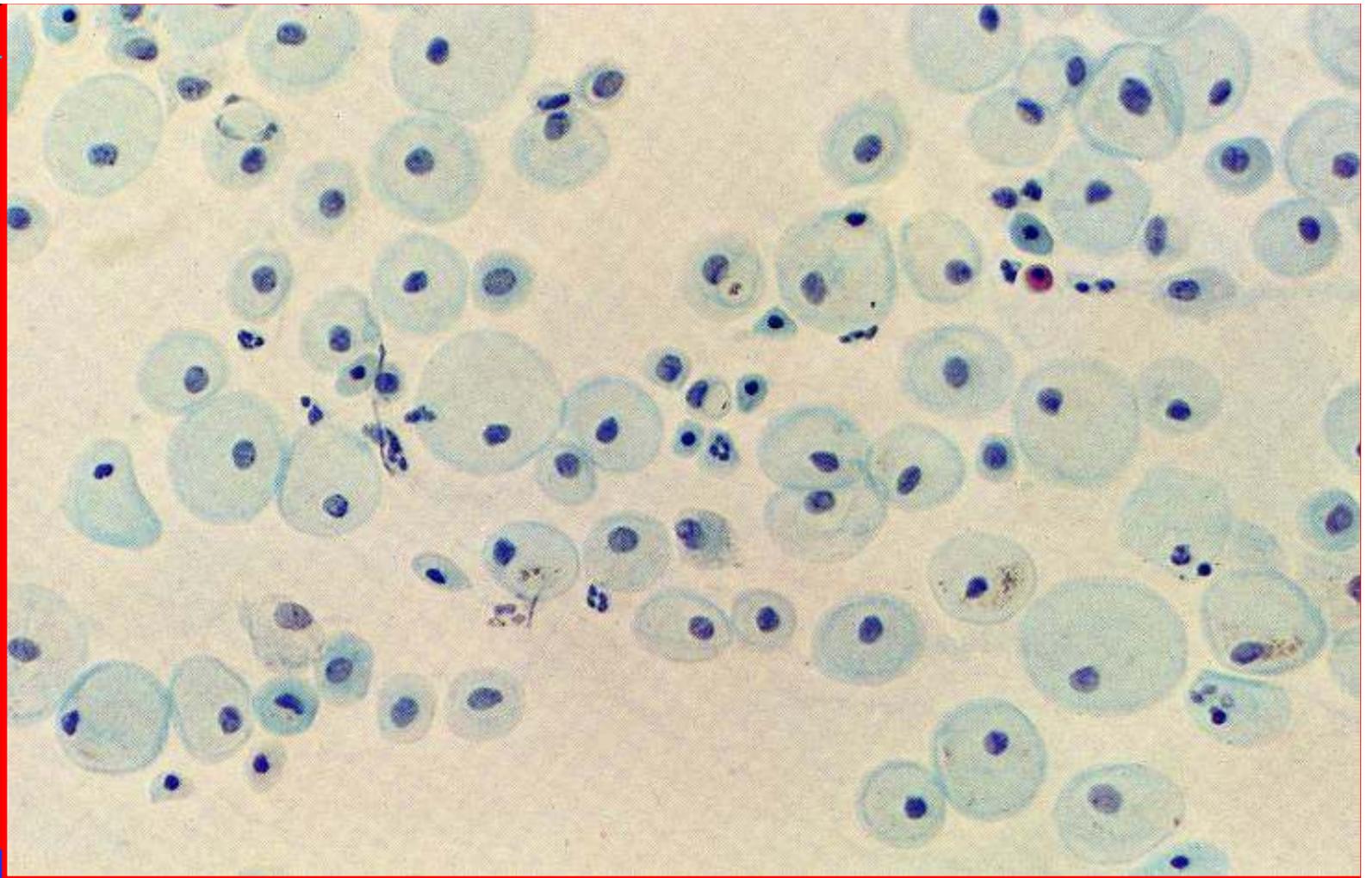




PAP Gruppe I

Postpartal-Typ, Granulozyten

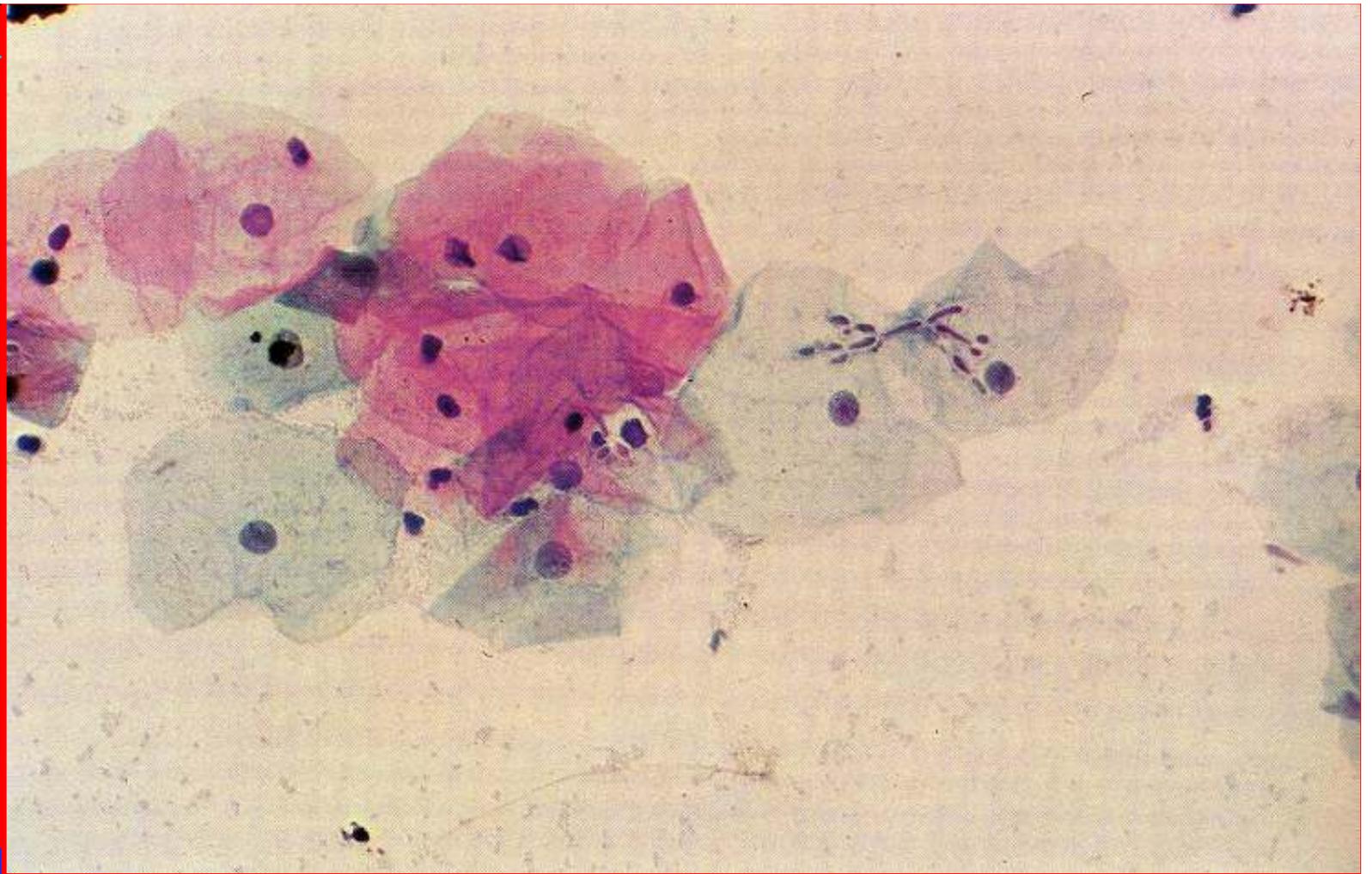




PAP Gruppe I

Klimakterium (Androgen-Typ)

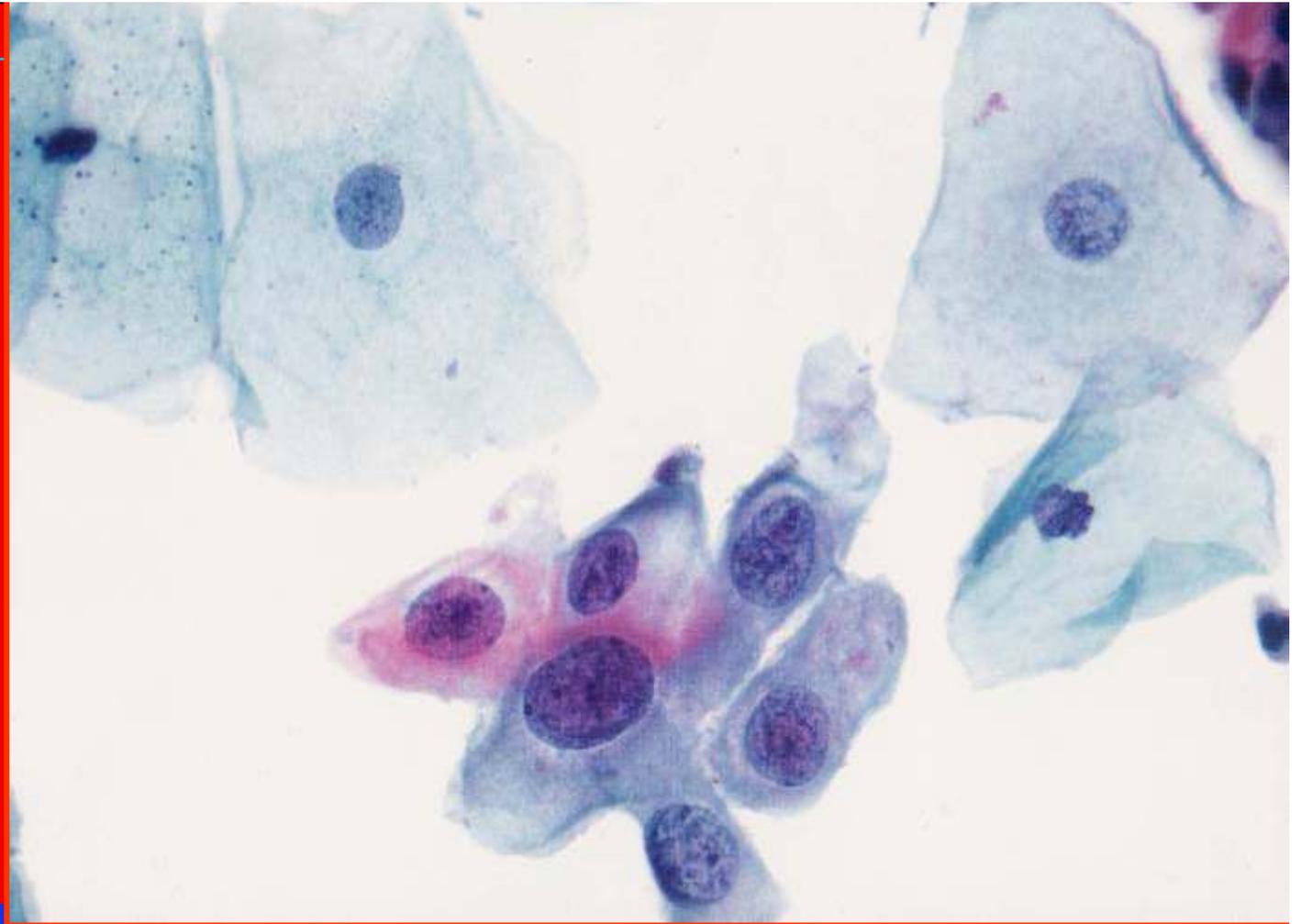




PAP Gruppe II

Candida

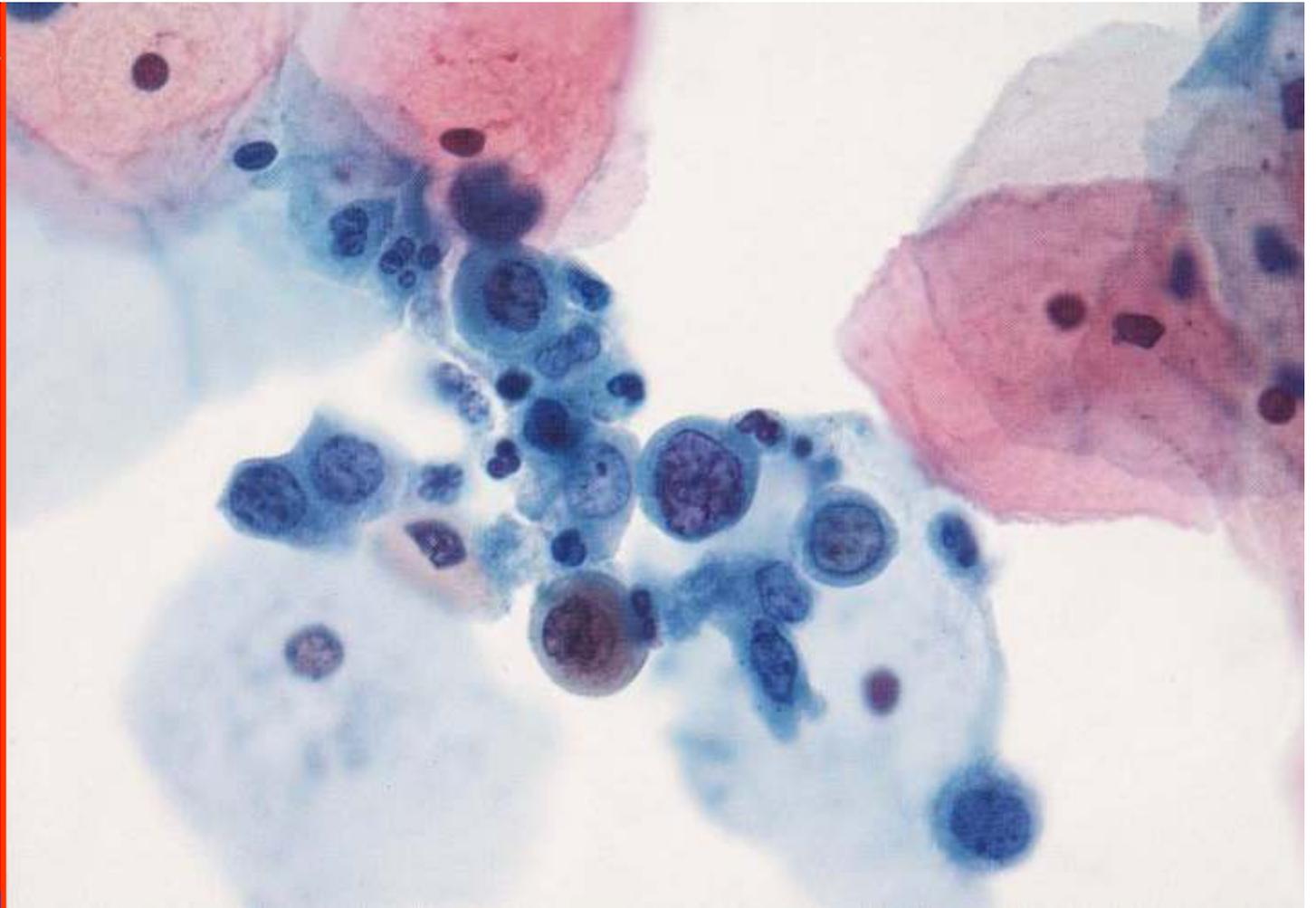




PAP Gruppe IIID

Mäßige Dysplasie
400-fache Vergrößerung

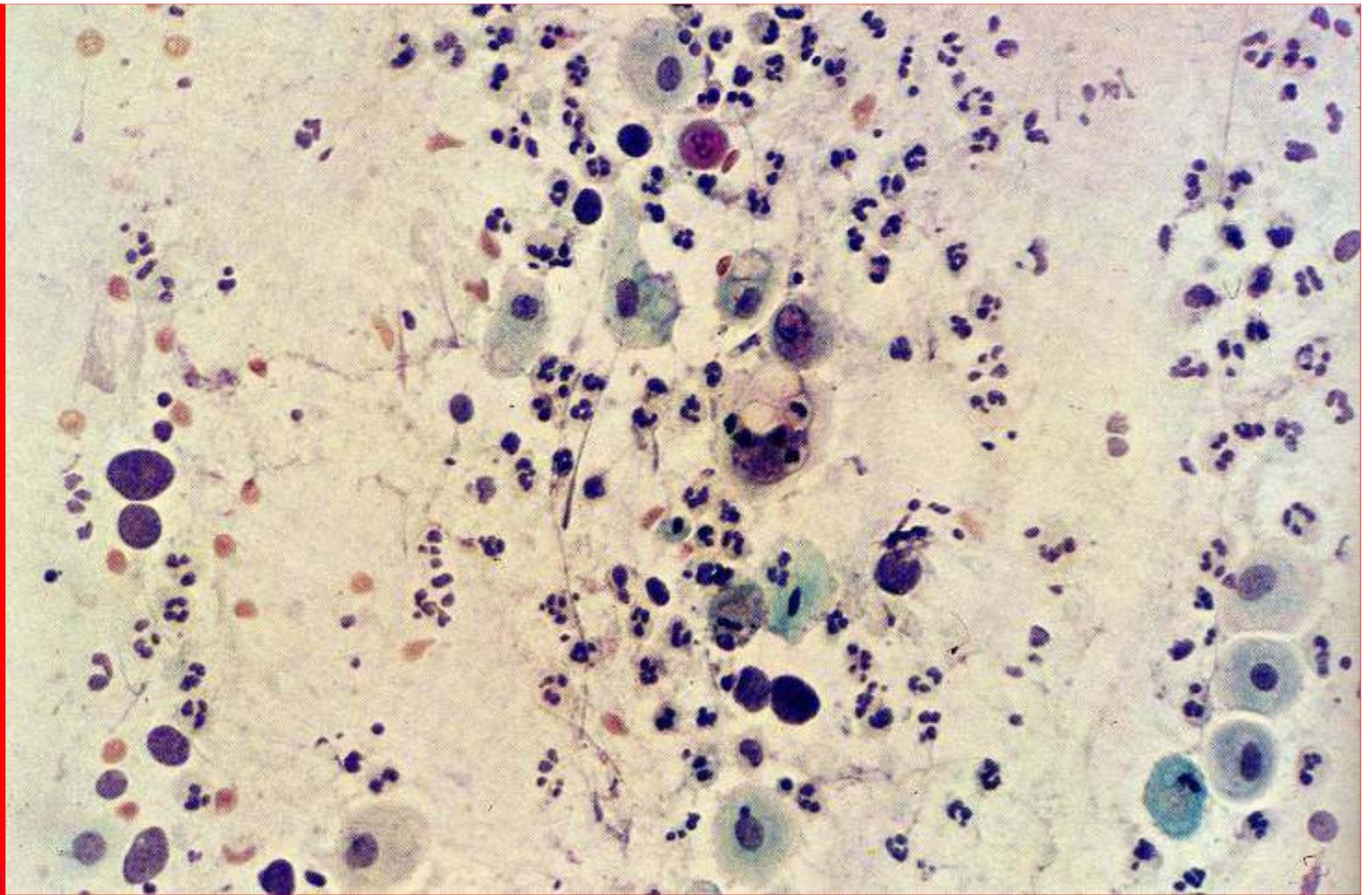




PAP Gruppe IV

Carcinoma in Situ,
400-fache Vergrößerung

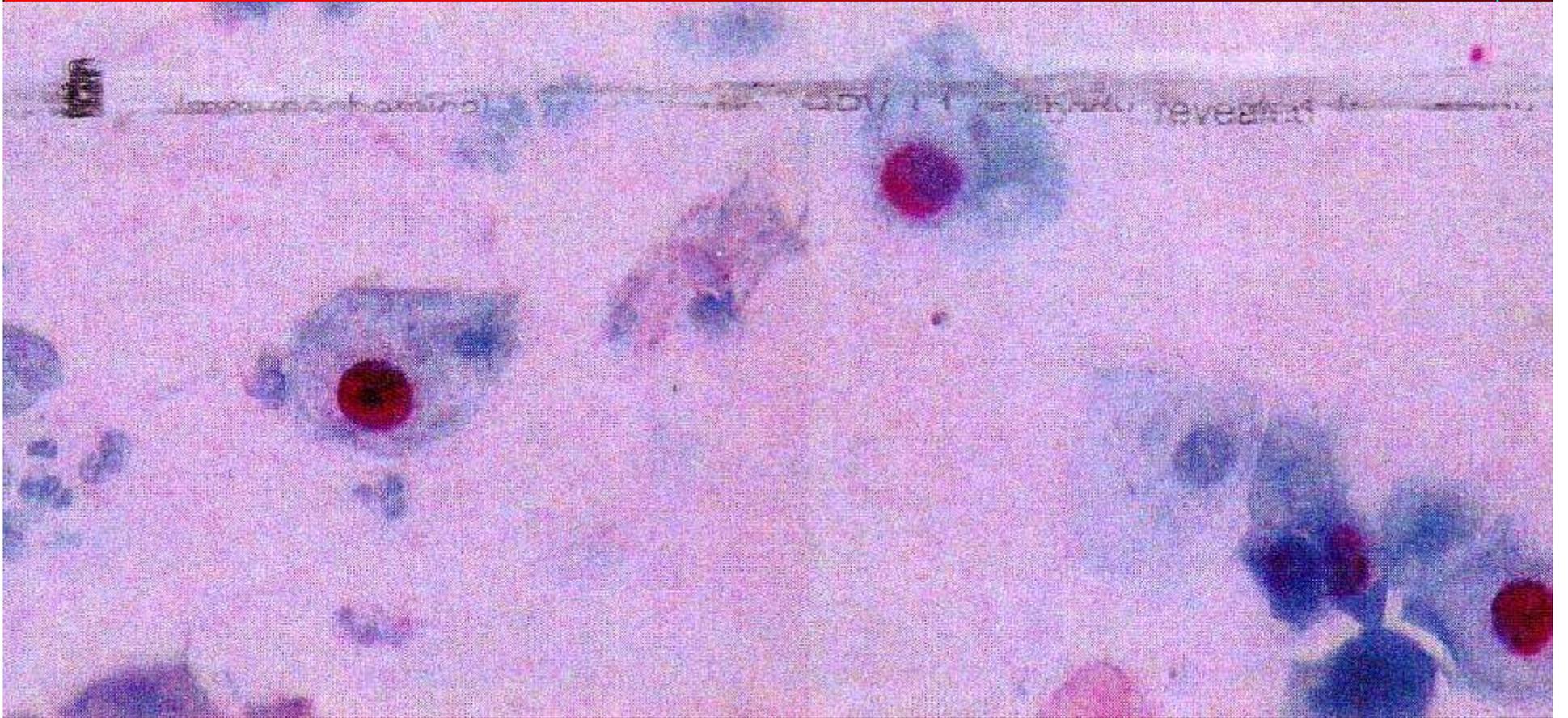




PAP Gruppe V

reichlich Tumorzellen





Text

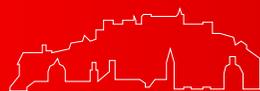
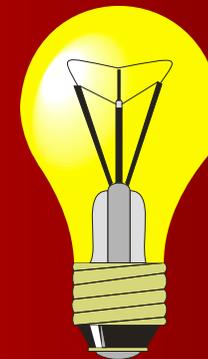
Text

Statistik

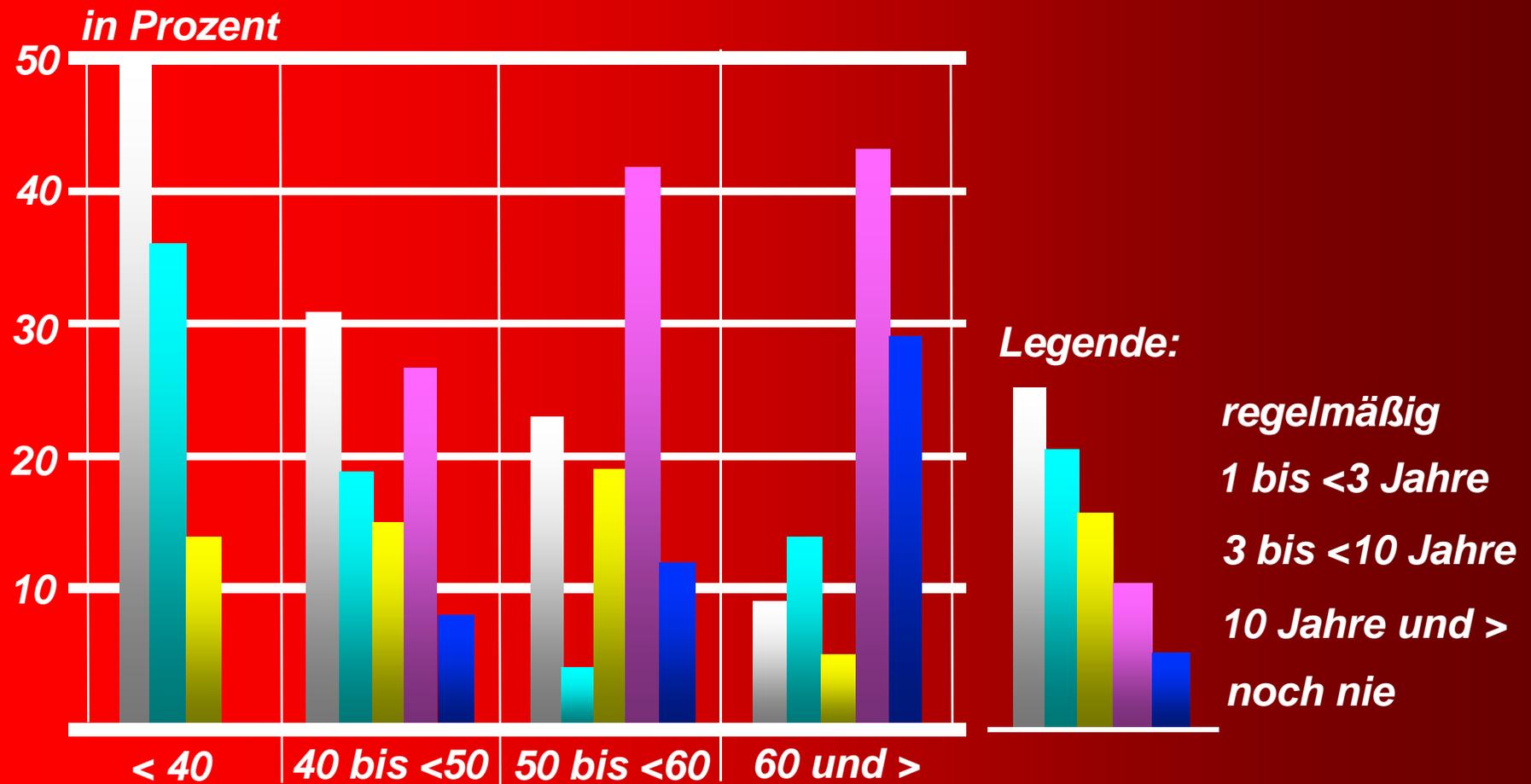
	Zellabstriche	Todesfälle (Cervix-CA)
1960	250.000	900
1981	500.000	700
2004	1.750.000	250
2010	2.000.000	170

**40% NIE oder nur 1x
im Leben untersucht**

**Verbesserung durch
RECALL-SYSTEM**



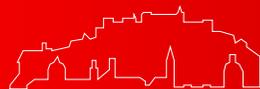
Untersuchungsfrequenz aller CIN - Befunde nach dem Alter



Geschichte der Zytologie

Nomenklatur

1950 er	5 Klassen	I	II	III				IV		V
1960 er	Dysplasie	I	II	III		IIID		IV		V
1970 er	CIN – Histo-Begriff Cervicale Intraepitheliale Neoplasie	I	II	III		CIN 1	CIN 2	CIN 3	CIS	V
1980 er	HPV human papilloma virus									
1989	Glandulärzellen (in PMP)	I	II (+HPV)	III	IIIG	IIID (+HPV)		IV (+HPV)		V
1988	TBS The Bethesda System									

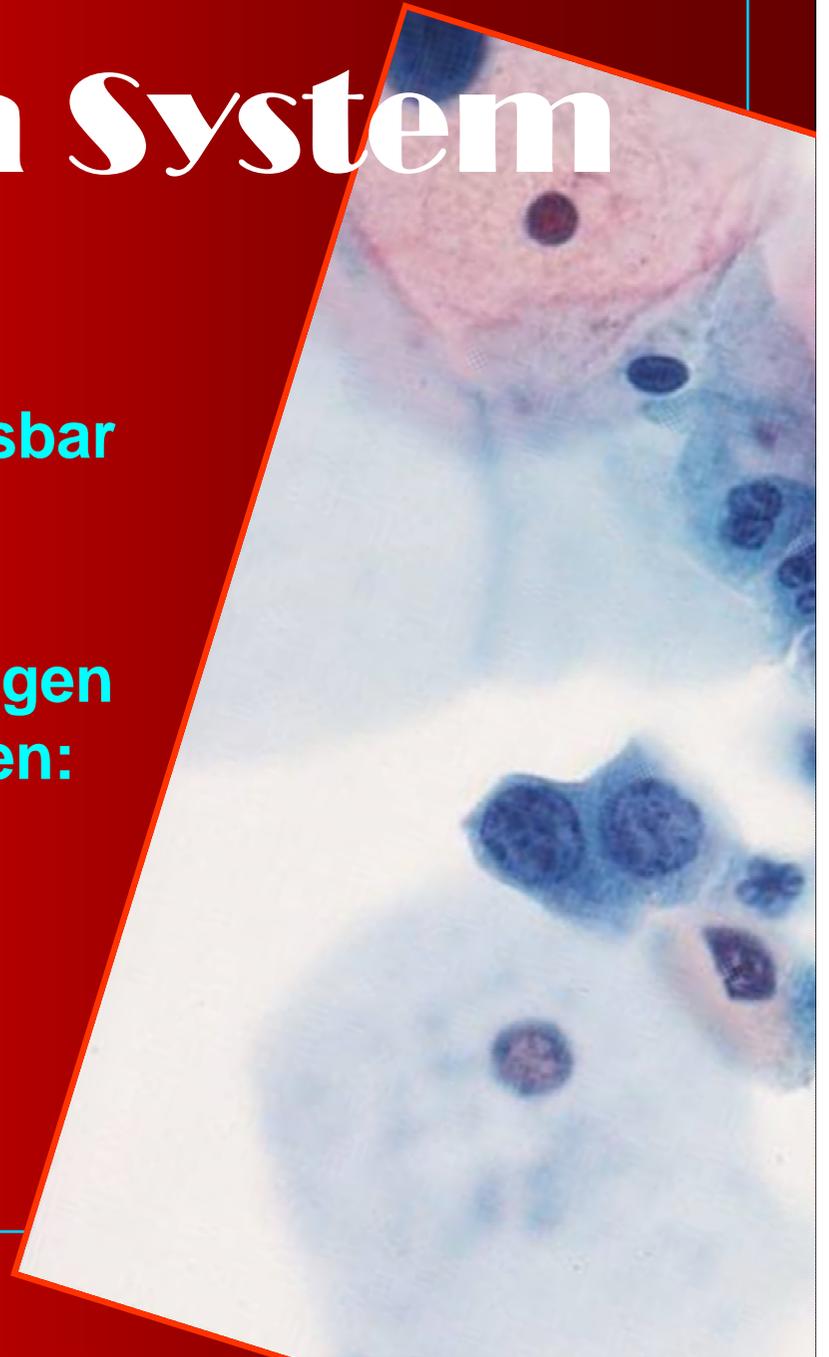


Das Bethesda System

- **Beurteilbarkeit des Abstriches**
- **Endocervicale Zellen nachweisbar**
- **Beschreibende Diagnosen:**

**Gutartige zelluläre Veränderungen
abnorme Epithelveränderungen:**

**des Plattenepithels SIL
des Drüsenepithels GIL
extrauteriner Herkunft**



SIL

squamous intraepithel lesions (Plattenepithel)



Low grade (lg) SIL:
HPV
Leichte Dysplasie
CIN I

II, III, IIID



High grade (hg) SIL:
CIN II, CIN III,
CIS, PLEPCA

IV, V

GIL

glandular intraepithel lesions (Drüsenzellen)



Adenodysplasie
AIS (Adeno CA in Situ)
Atypische Drüsenzellen

III G



Endocervikales Adeno CA
Endometrium Adeno CA
Extrauterines Adeno CA

V

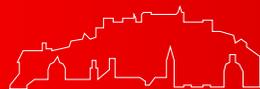


Klassifikation, Nomenklatur und Management zytologischer Vaginalabstriche

Münchener Nomenklatur II,
aktualisiert 1989 und 2017

April 2005: Konsensus zw. Gynäkologen-
und Pathologengesellschaft

I	Normales Zellbild; Zytolyse Atrophisches Zellbild ohne Autolyse Leichte Entzündung ohne Epithelzellalteration	Routine – 1x jährlich
II	Stärkere entzündliche, regenerative, meta- plastische oder degenerative Veränderungen Hyper- und Parakeratose Normale Endometriumzellen Atroph. Zellbild mit Autolyse auch nach der Menopause (HPV-assoziierte Veränderungen)	Evt. Kontrolle nach Entzündungsbefund – evt. 6 Monate
III	Schwere entzündliche und/oder degenerative Ver- änderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität	Kolposkopie, Wiederholung der Zytologie, HPV-Typisierung
IIID	Zellen einer geringgradigen Dysplasie - und auff. HPV assoziierte Zellveränderung mit/ohne Dyspl.	Kolposkopie, evt. Biopsie nach spät. 6 Monaten wiederholung der zytologie
IIIG	Auffällige Drüsen- und Stromazellen	Kolposkopie, Endocervikale Curettage (ECC) vaginaisonographie, evt. Biopsie bei sichtbarer Läsion
IV	Zellen einer mäßige bis schweren Dysplasie oder CA in situ	Kolposkopie, Zytokontrolle/Biopsie, Konisation
V	Zellen eines vermutlich invasiven Zervixkarzinoms, Adenokarzinoms oder anderer maligner Tumore	Sofortige Kolposkopie, Gewinnung einer Histologie (Biopsie, ECC)



Die Zytologie im Schußfeld der Kritik

- von Gynäkologen selber
- von Pathologen / Zytologen selber
- von seiten der Gesundheits - Politik
- von Gutachtern / Mediziner gesellschaften
- von „Der Wirtschaft „ - LABOR - MEDIZIN

WARUM ??



Gynäkologische Zytologie -

Abstrichqualität

- streicht gut ab - Abnahmeggerät
- kolposkopiert – Essig, Lugol
- biopsiert
- macht Nativ-Untersuchung

bespricht die Bewertung
(Zyto-Befund) *eines anderen*



**DER
GYNÄKOLOGE**



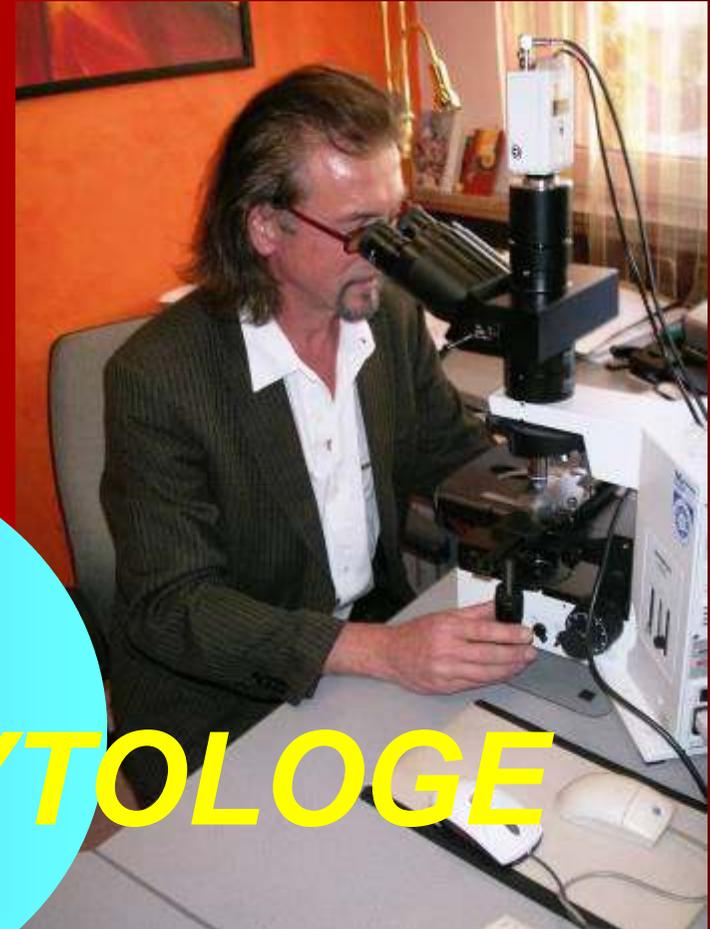
Gynäkologische Zytologie -

Repräsentativität
Befundqualität

übernimmt ein „*von jemand
anderem*“ vorgefertigtes Präparat

- analysiert
- vergleicht
- beschreibt
- gibt Empfehlung ab

**DER
ZYTOLOGE**



Ursache

der „schlechten“ Sensitivität

(30 – 40 % „falsch negativ- Befundung“)

Abnahmefehler



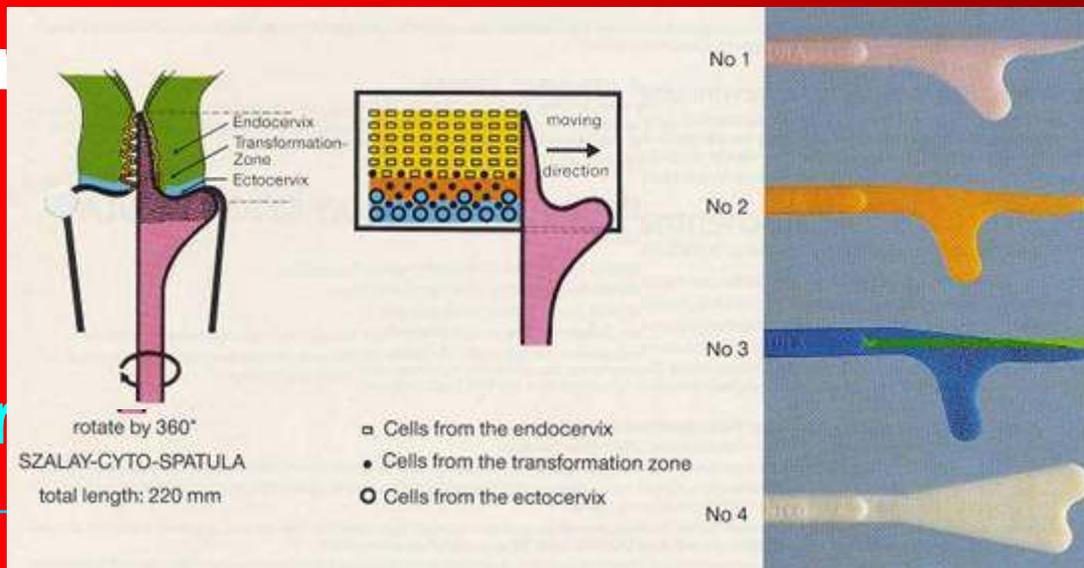
Abnahmegerate

Abnahmezeitpunkt

Verunreinigung

Fluor
Entzündung
Cervixschleim
Blut

Befund



ng)
Mikroskop
Locator/Interpreter
ch der „nicht
ellen

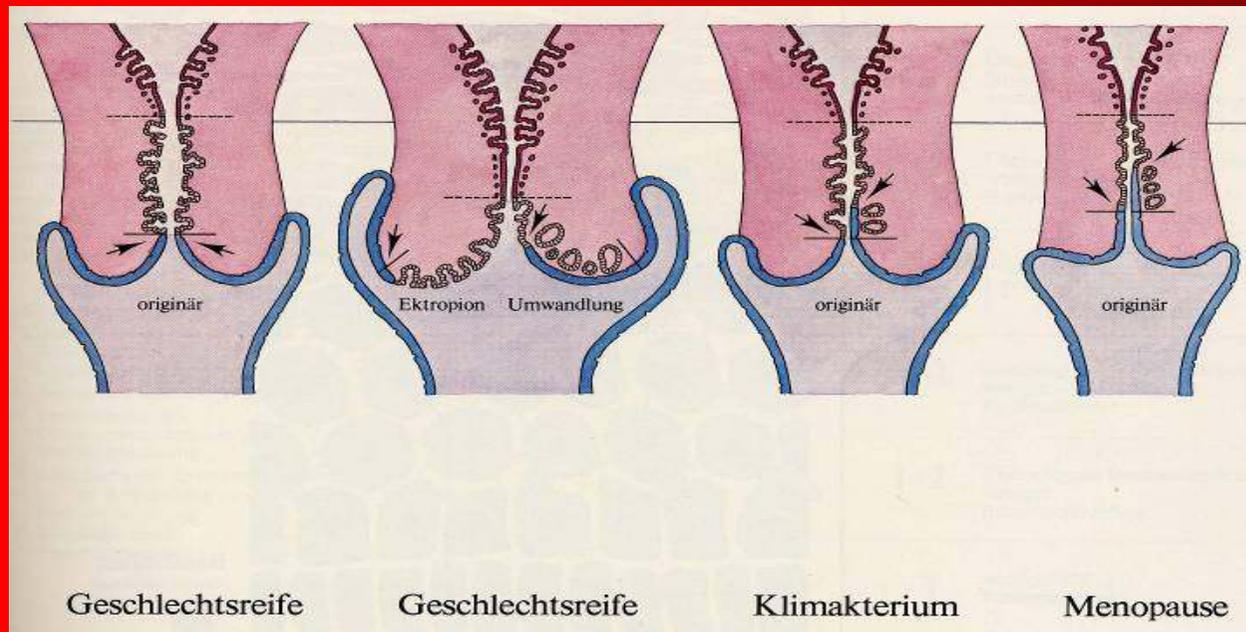
Repr

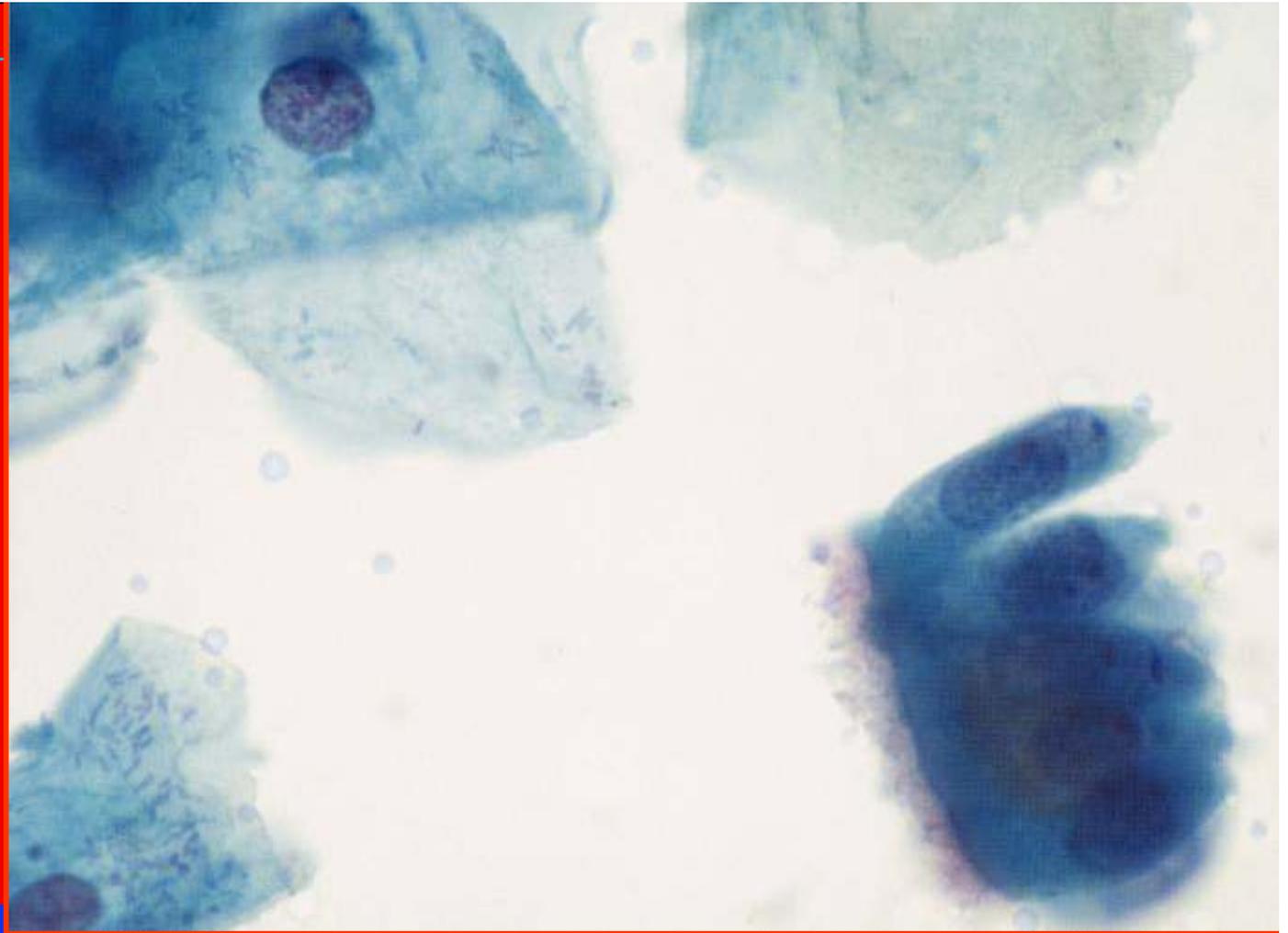
Abstriches

Zyto-

Abstrich

Anatomie der Portio / Endocervix





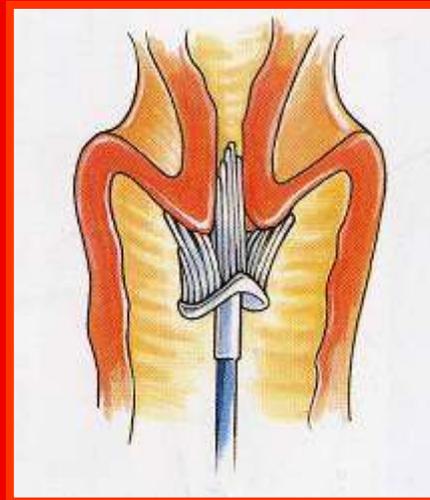
Pap Gruppe I/II

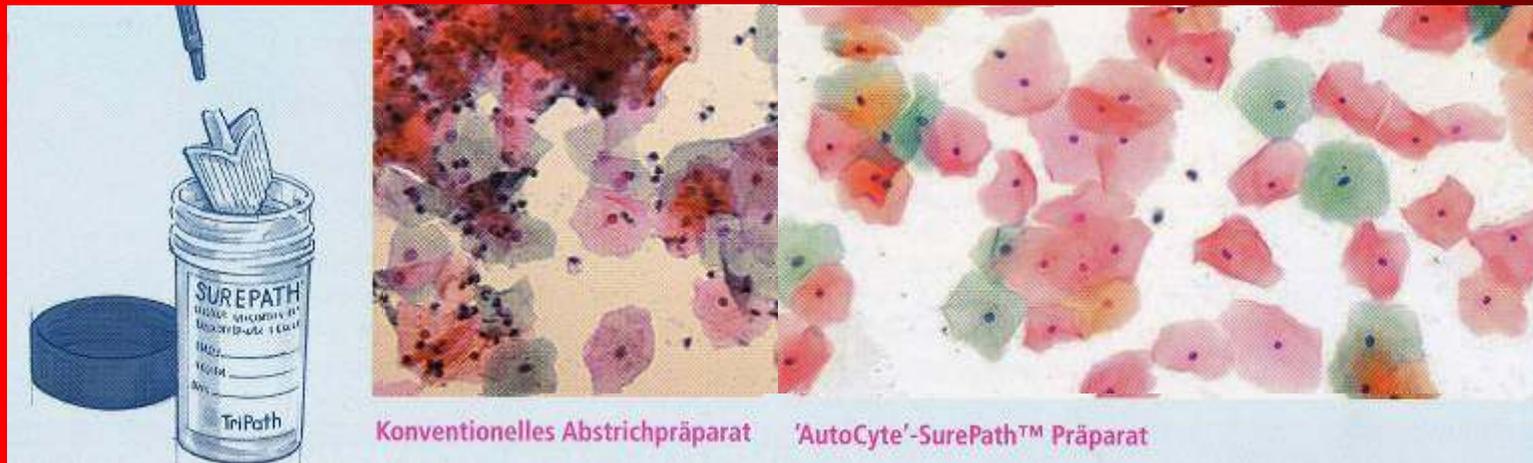
Endozervikale Drüsenzellen mit Zilienbesatz
600-fache Vergrößerung



Verbesserung der Präparat-Qualität

monolayer, liquid preparation





Konventionelles Abstrichpräparat

'AutoCyte'-SurePath™ Präparat



ThinPrep

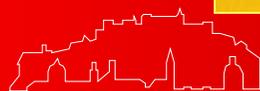
Konventioneller Abstrich



ThinPrep® PAP Test

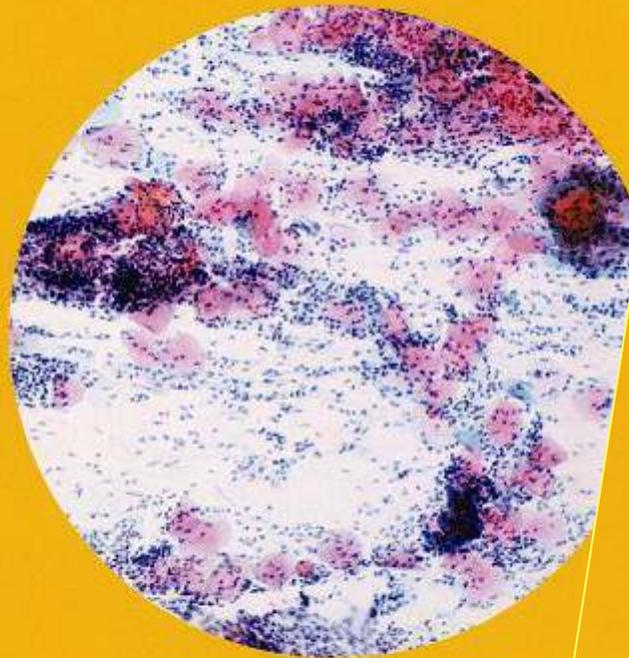


- Sichere Abstrichentnahme
- Frühere Erkennung von Präkanzerosen
- Die Plattform für die kommende molekulare Diagnostik
- Größere diagnostische Sicherheit für Ihr Zyto-Labor



ThinPrep

Konventioneller Abstrich



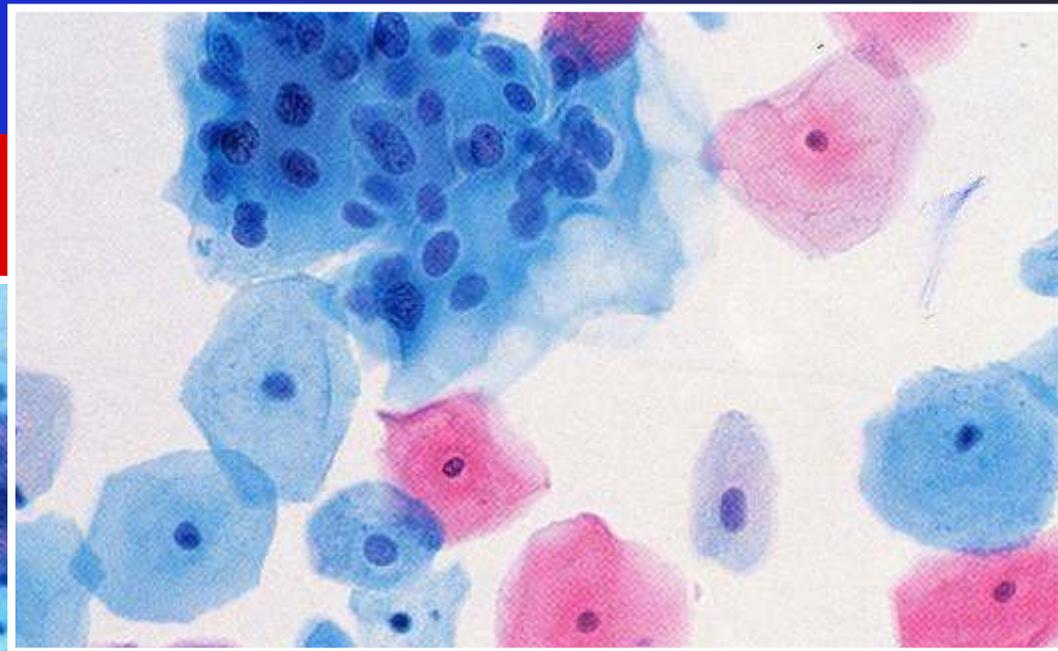
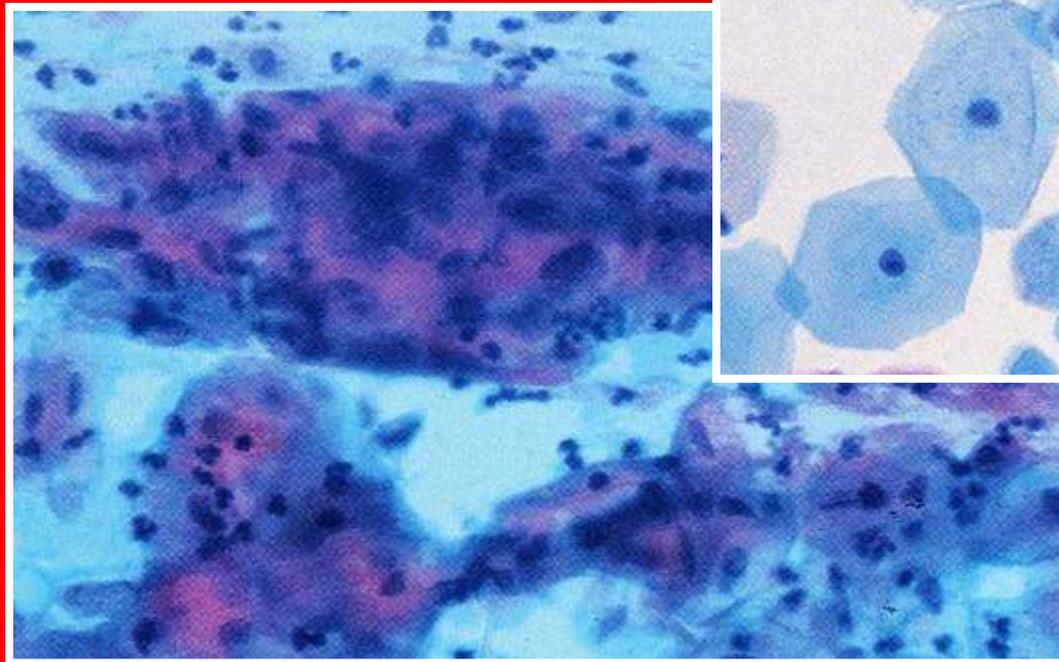
Fehlende Zellen, Verunreinigungen und Überlagerungen erschweren eine präzise Diagnose

ThinPrep® PAP Test



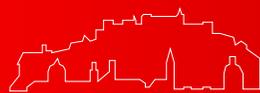
Die repräsentative dünne Zellschicht ist frei von Verunreinigungen und Überlagerungen

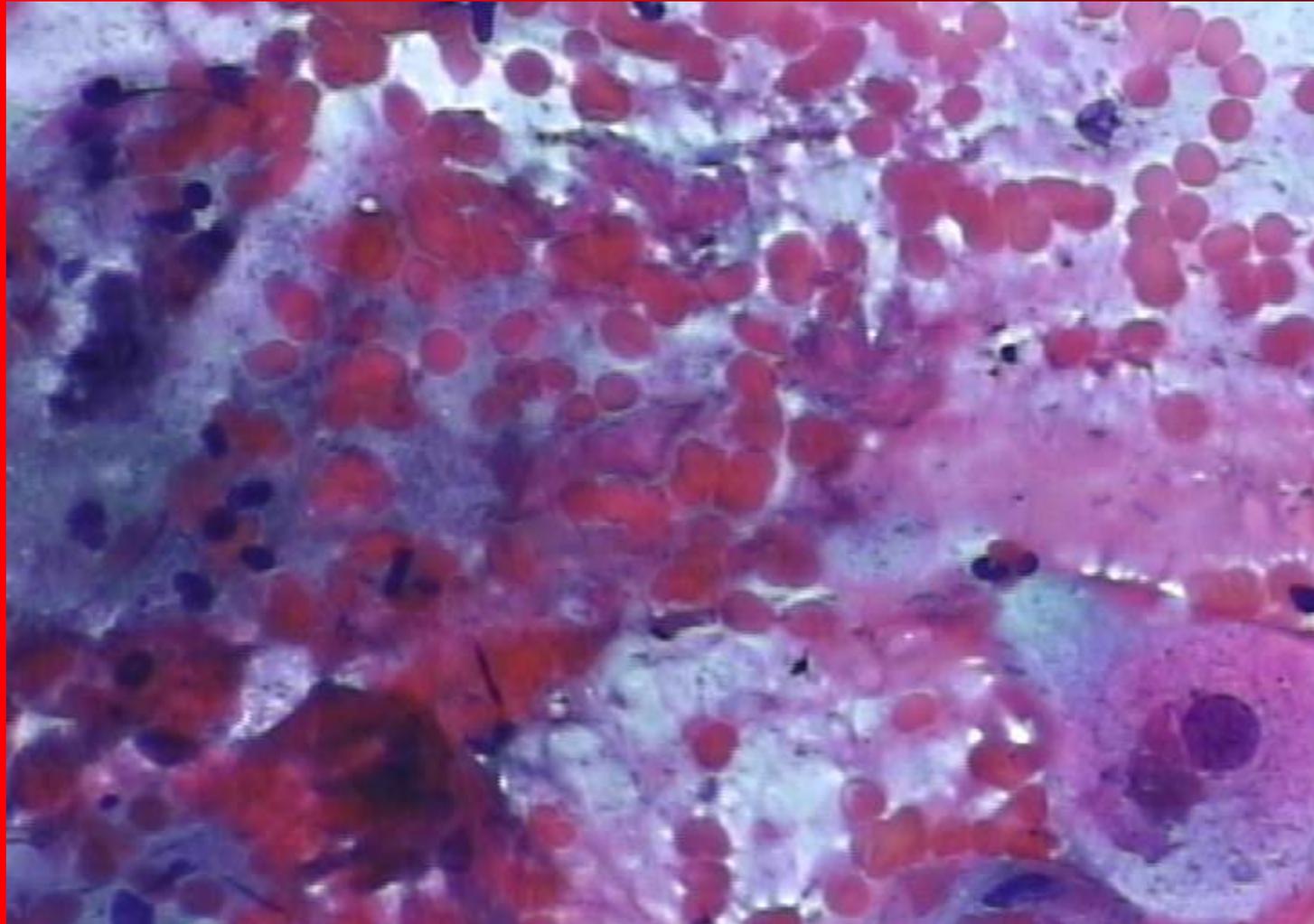
ThinPrep

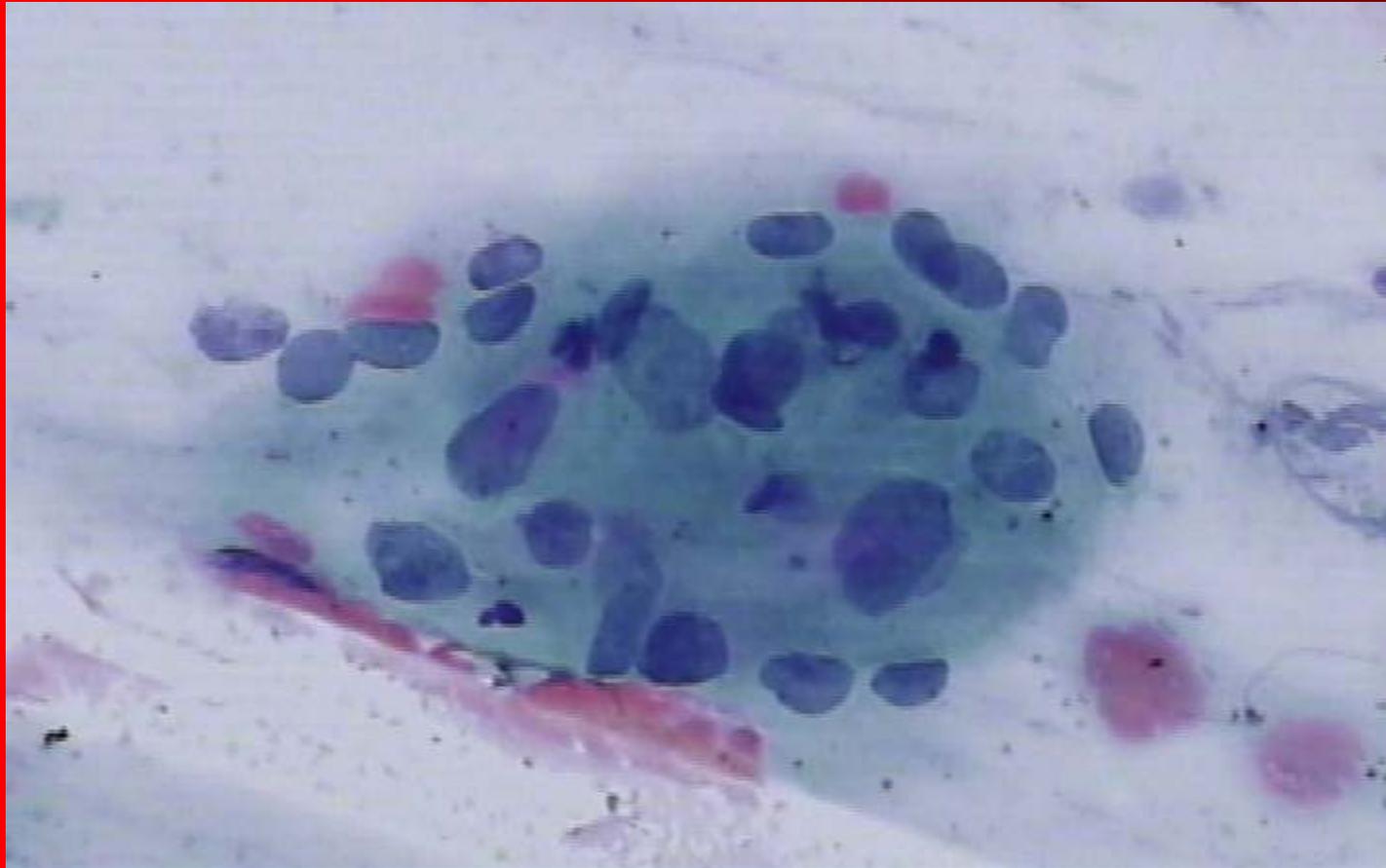


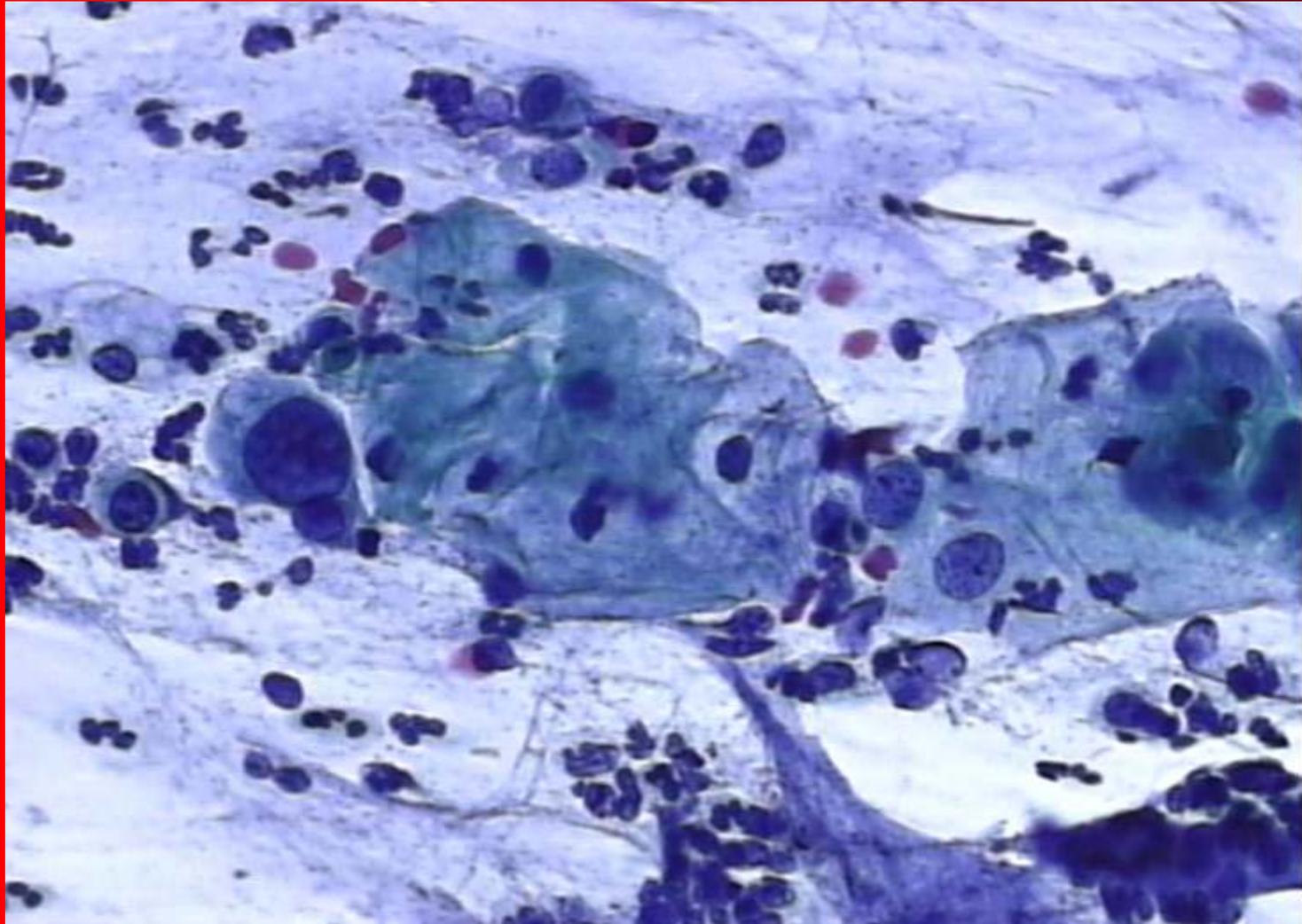
Kosten !!

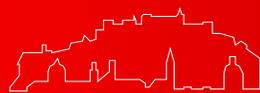
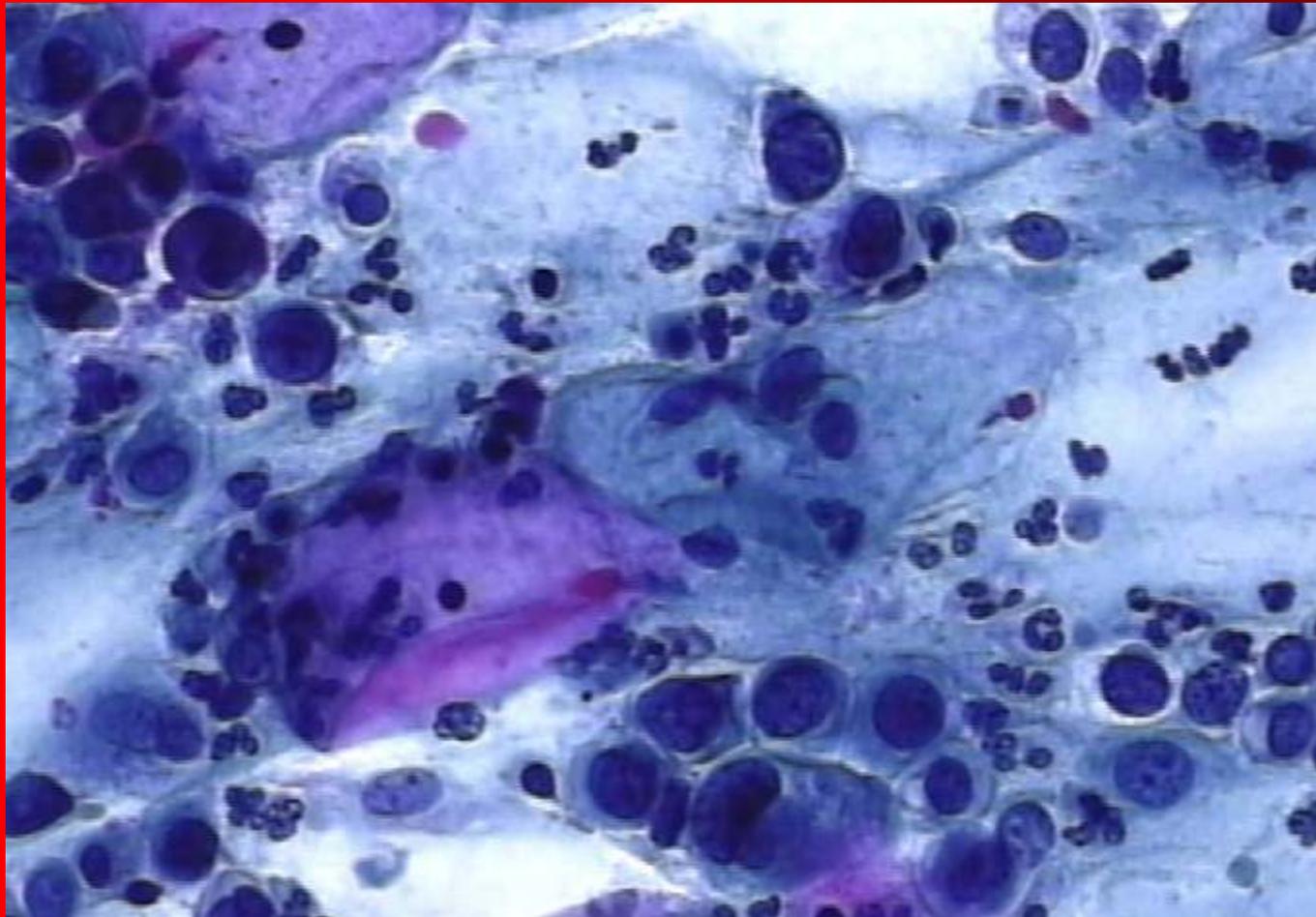
6x Routine-Zyto

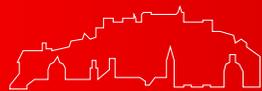
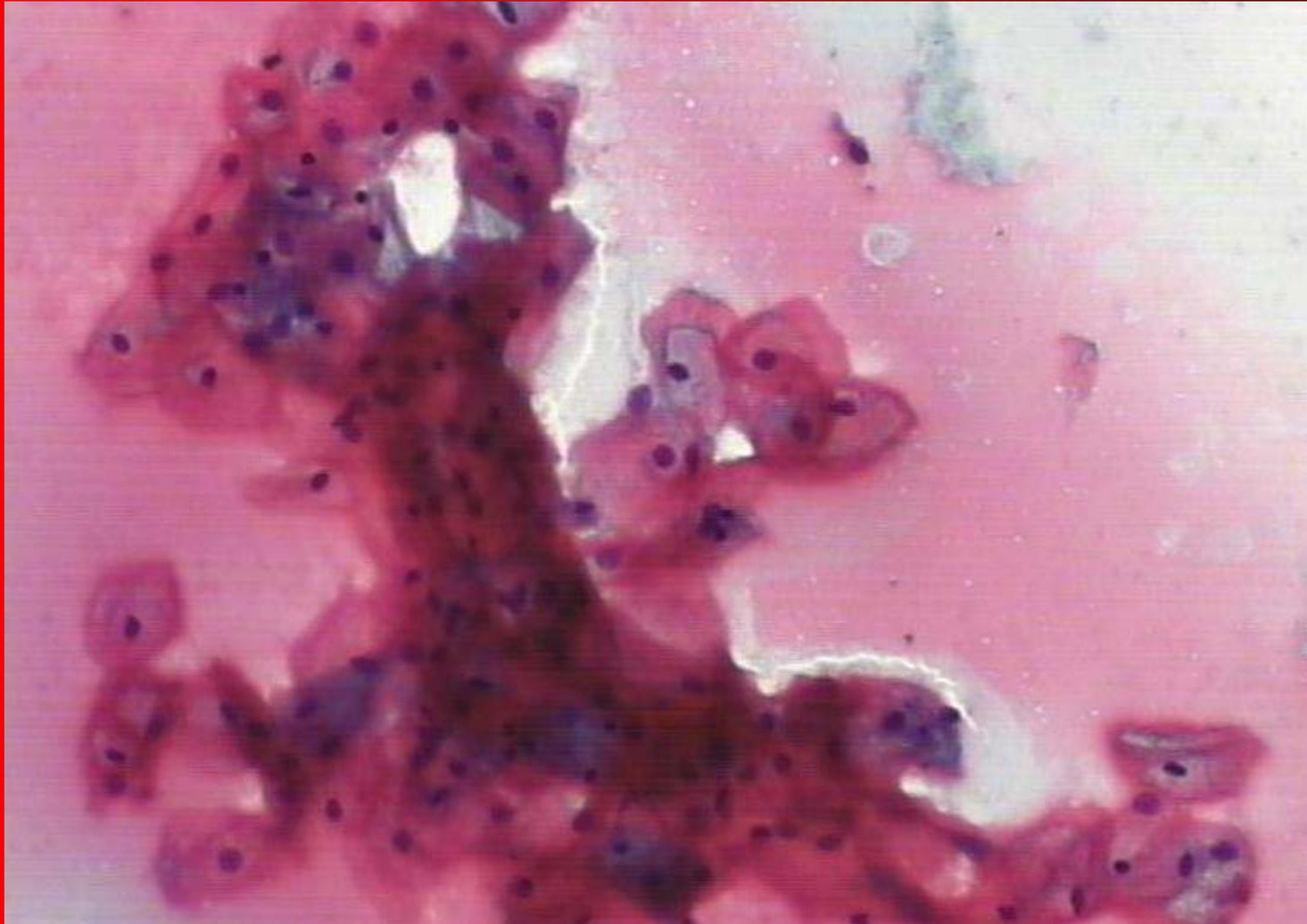














es Präparat

Nr: 256 / 11

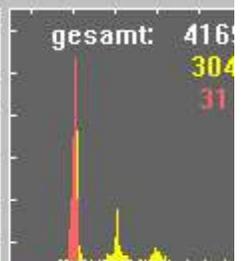
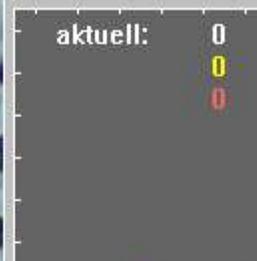
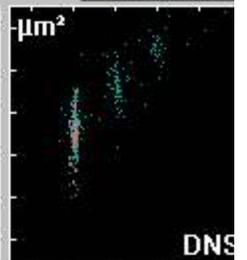
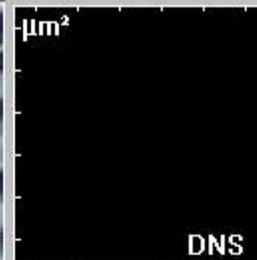
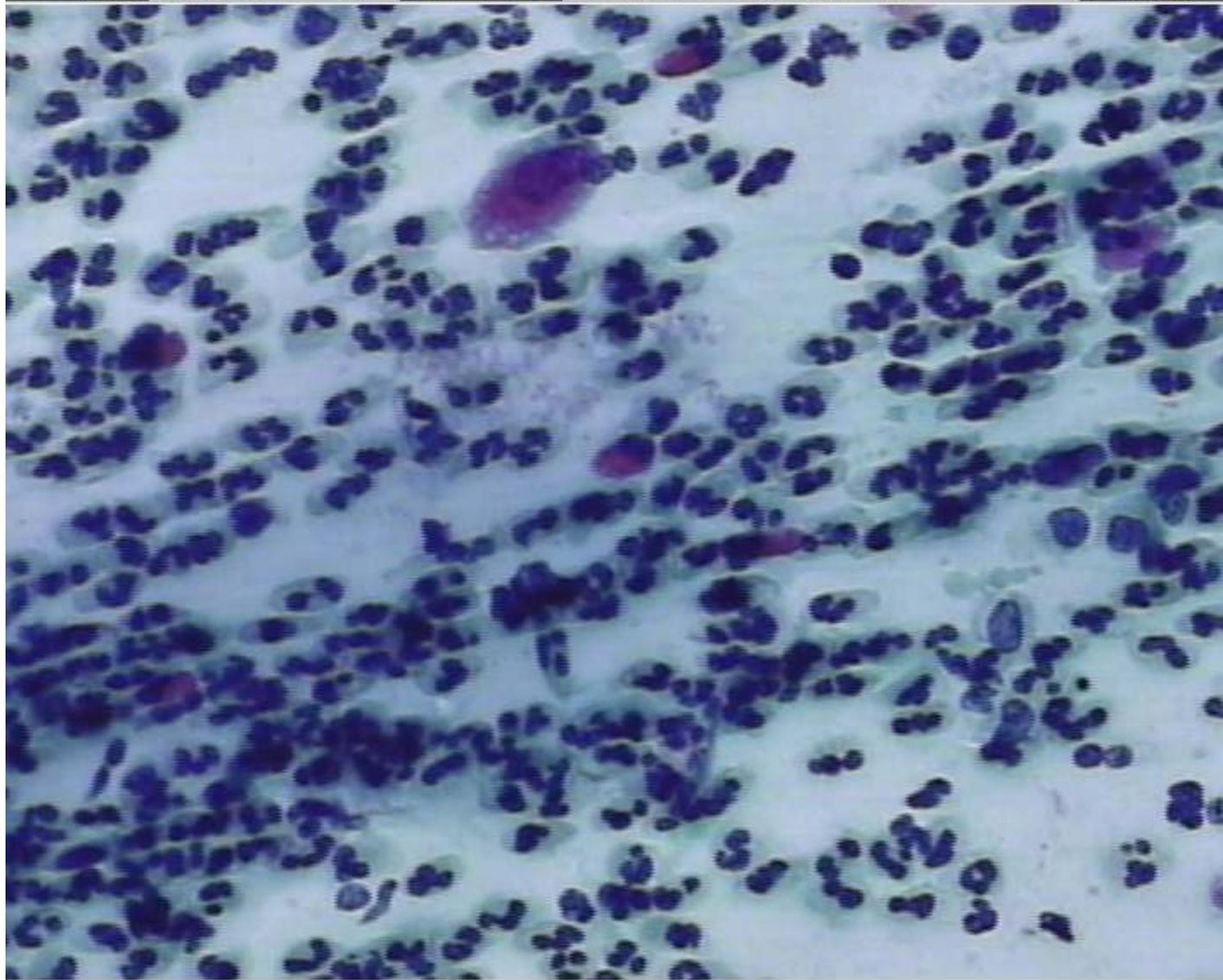
81

Präp-Daten:

2011071013 Grabner, Sonja

Zellgalerie

Report



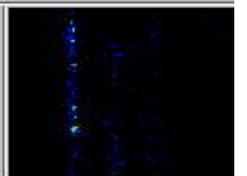
Bel: 2c Ausw

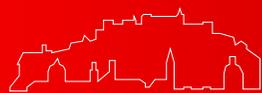
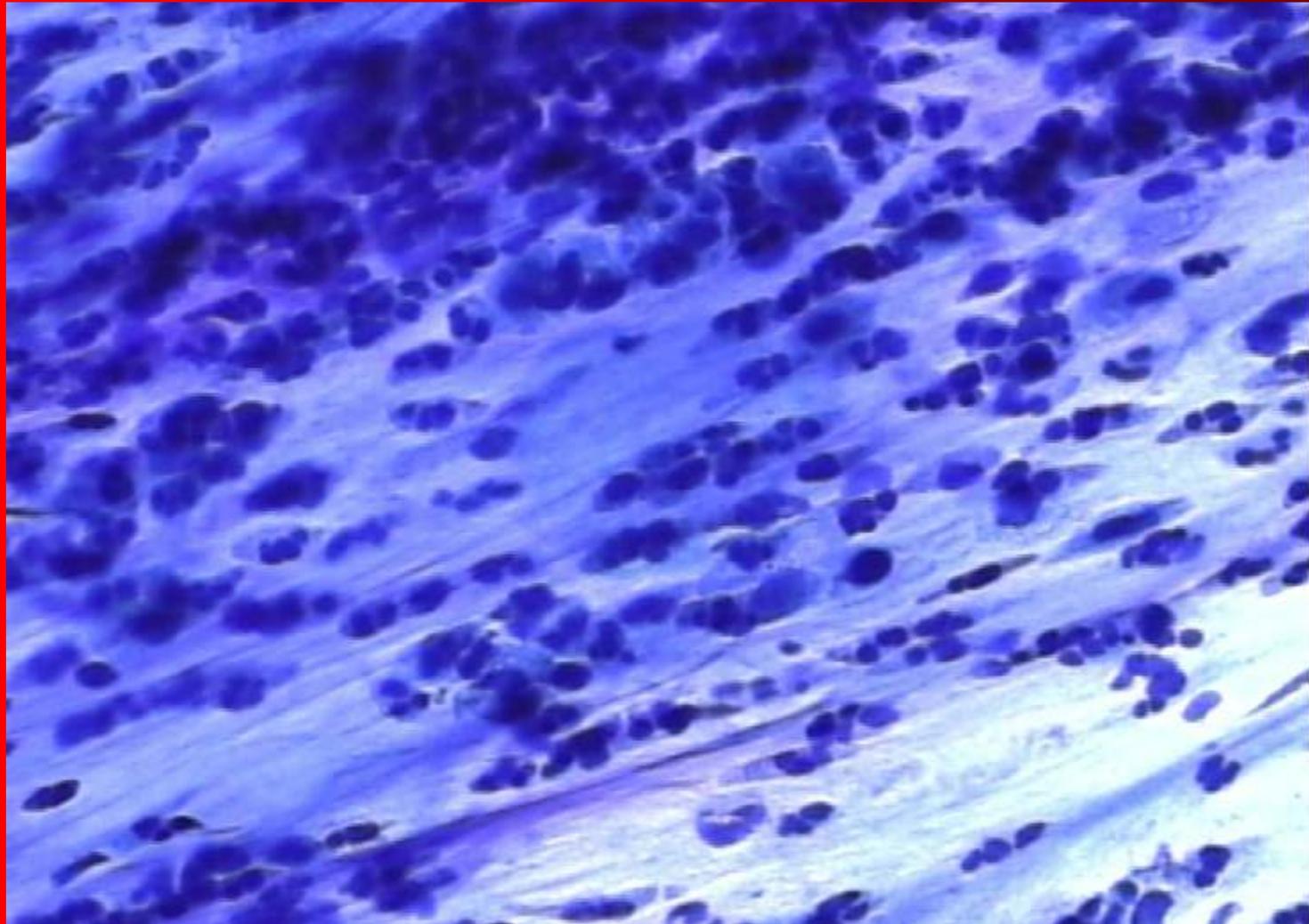
Ref. Zellen:	31	Ploidie	4.0
Ref. CV:	3.4%	CV:	4.
CorrelCoeff:	0.18	S:	9 11.
IOD:	17.6	5c/9cExc	32

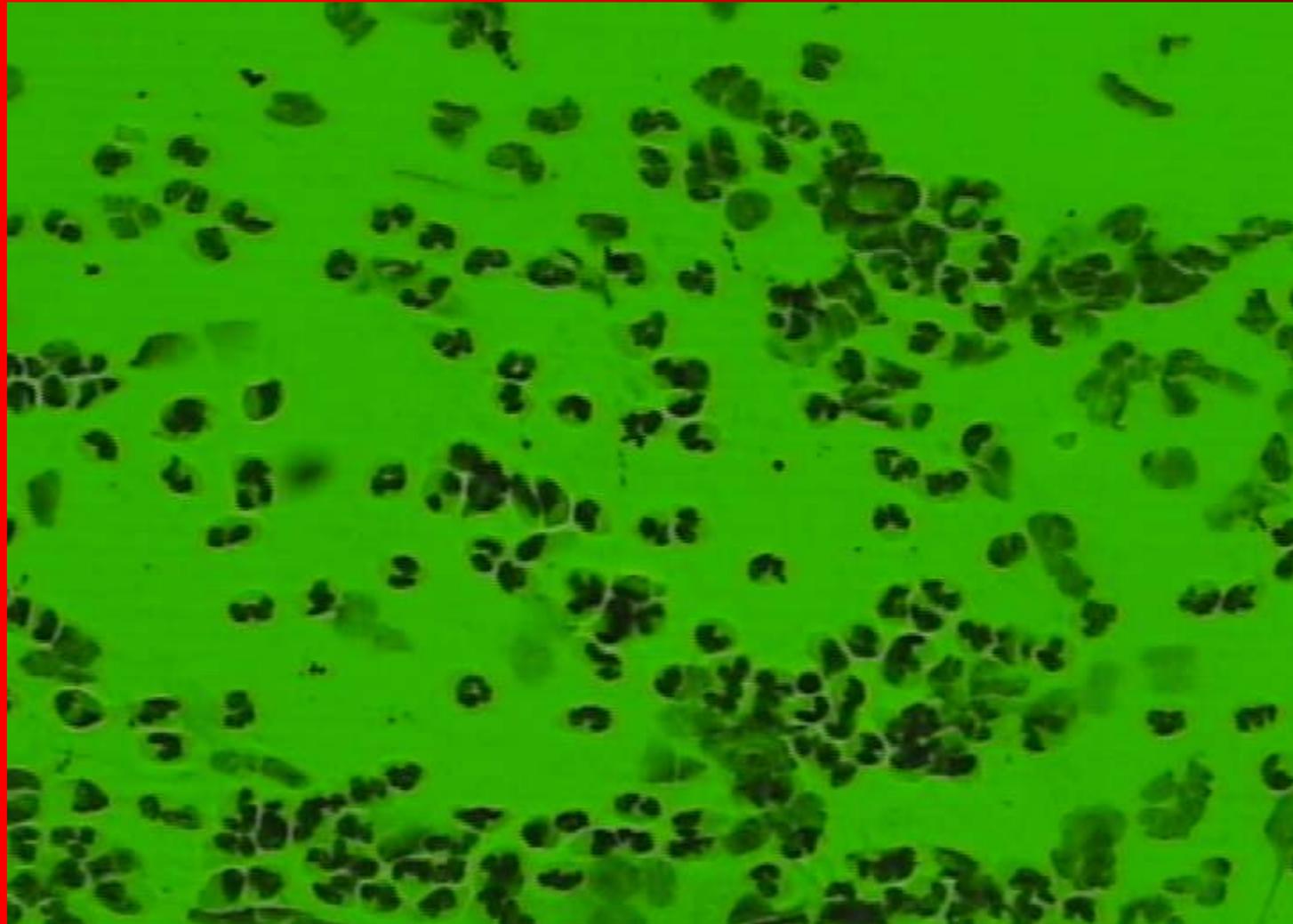
Live / Messung

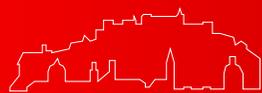
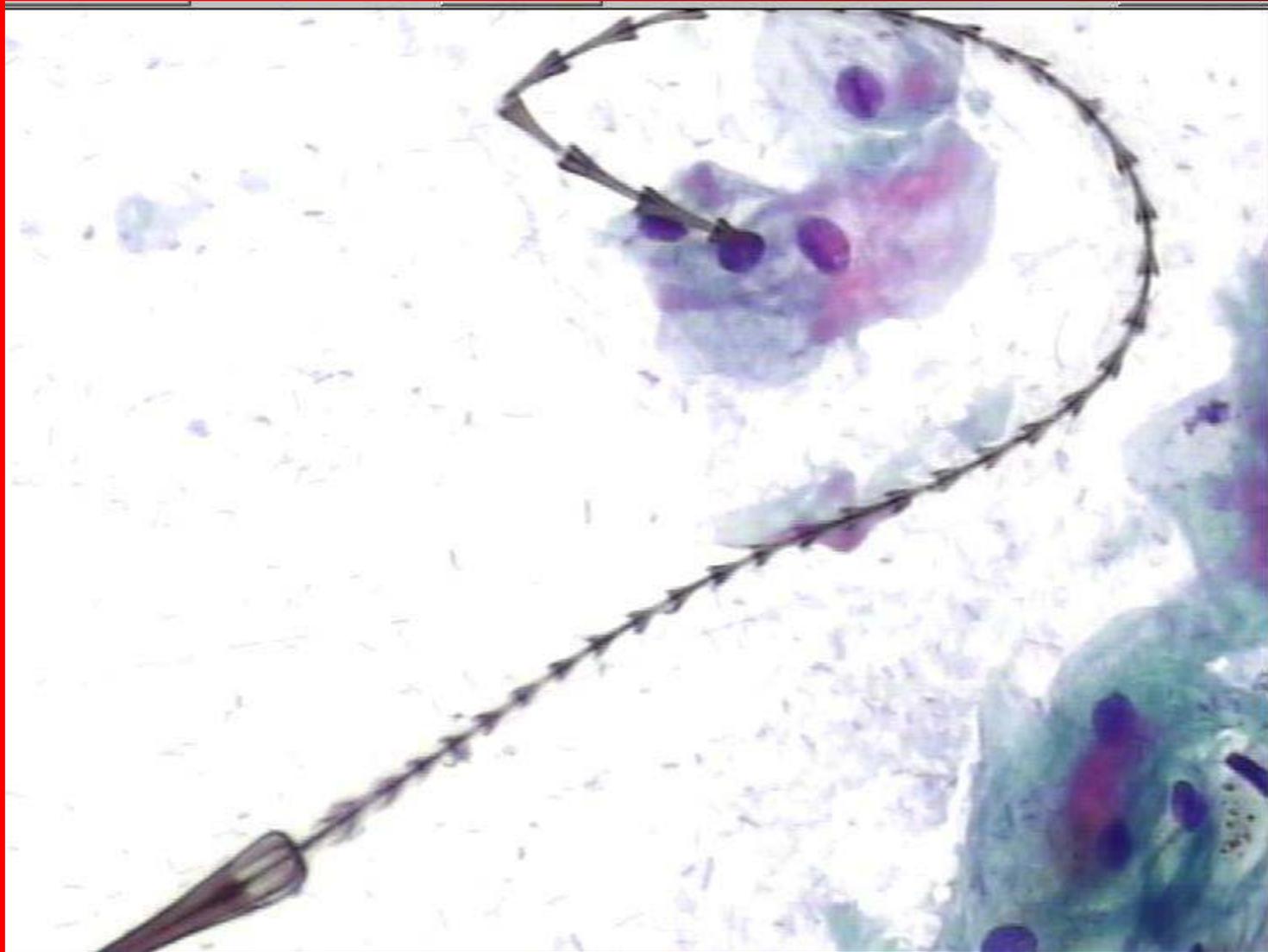
◀ ▶ 0

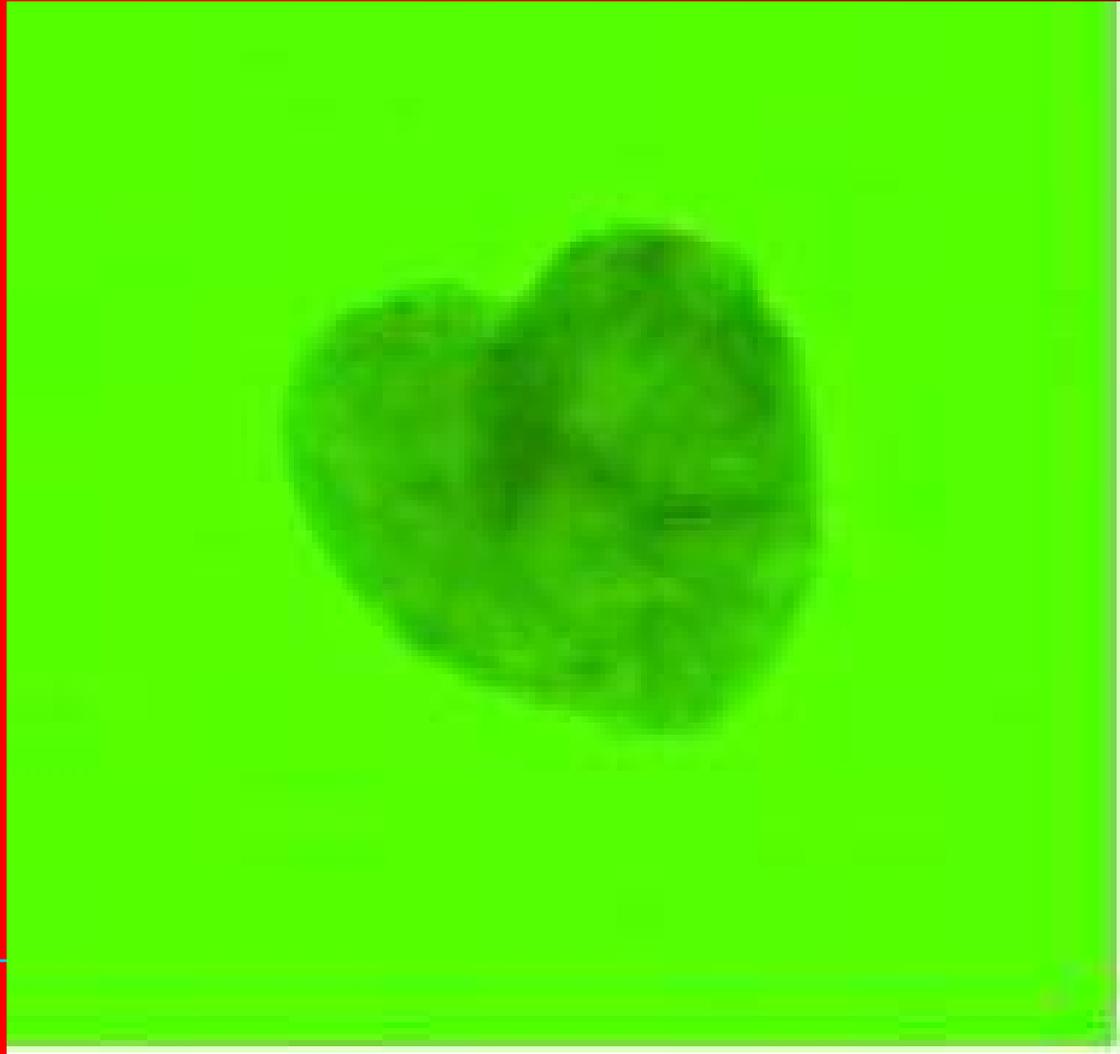
selektieren





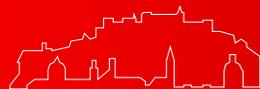






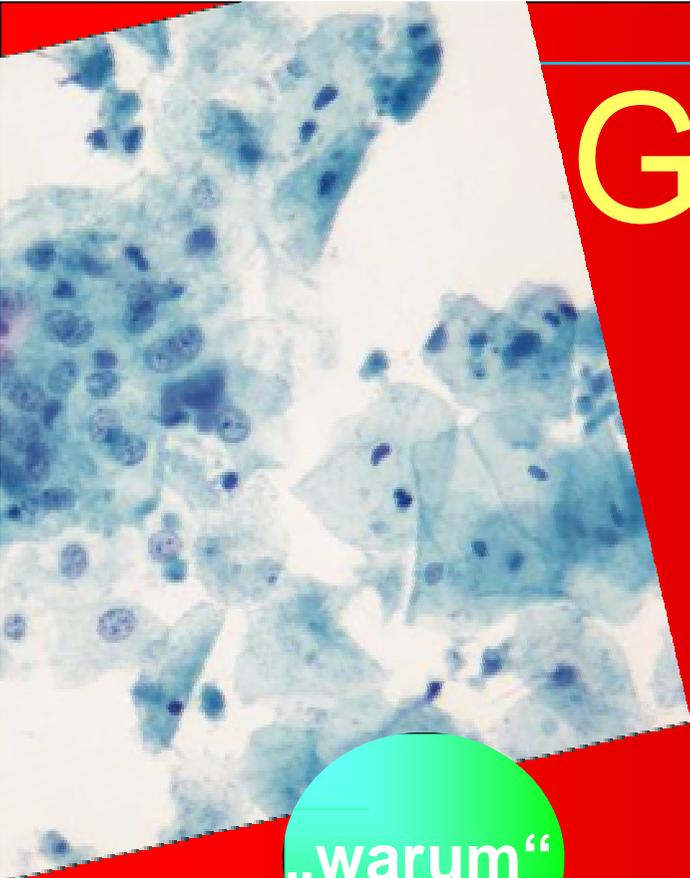
persist. Infektion mit hr-HPV ist
Voraussetzung für ein Cervix-CA
(16/18 für 70% der CA`s verantwortlich)
mehr als 50% aller Frauen durchlaufen
irgendwann einen hr-HPV Infekt
nur 3% (ohne Vorsorge)
entwickeln ein Carcinom

(Hillemanns, med.für die frau,4/2015)



Gynäkologische Zytologie -

optimal funktionierende,
erfolgreichste
Screeningmethode



„warum“

kritisiert

„wer“

„wen“



bzgl. „welchem“ Mangel



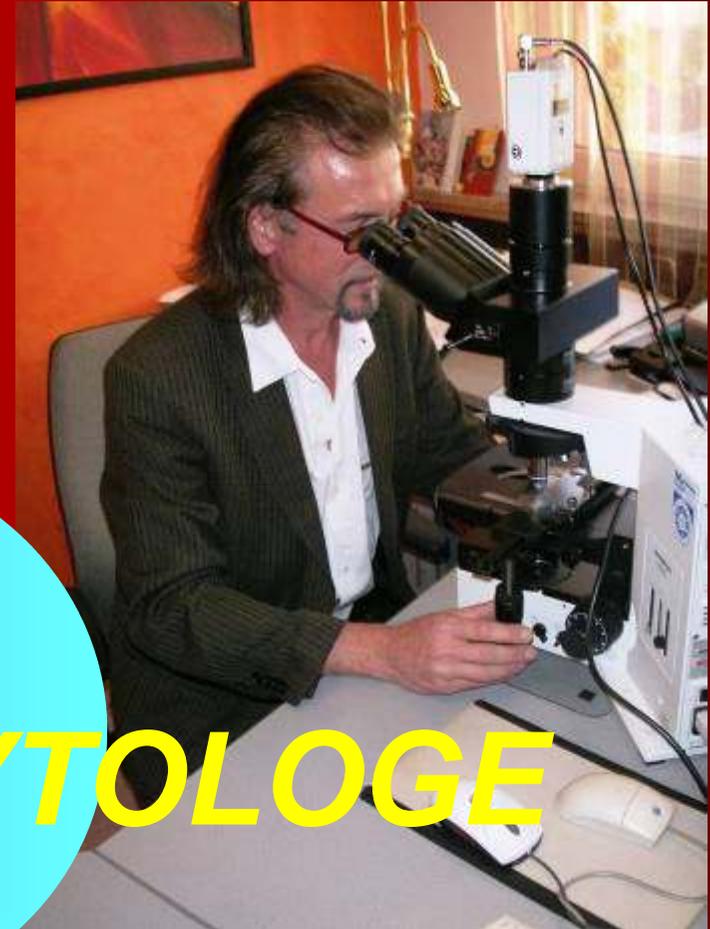
Gynäkologische Zytologie -

Repräsentativität
Befundqualität

übernimmt ein „*von jemand
anderem*“ vorgefertigtes Präparat

- analysiert
- vergleicht
- beschreibt
- gibt Empfehlung ab

**DER
ZYTOLOGE**



Gynäkologische Zytologie -

Abstrichqualität

- streicht gut ab - Abnahmeggerät
- kolposkopiert – Essig, Lugol
- biopsiert
- macht Nativ-Untersuchung

bespricht die Bewertung
(Zyto-Befund) *eines anderen*



**DER
GYNÄKOLOGE**



Gynäkologische Zytologie -



ANTIN

Zyto unauffällig - GESUND

~~negativ~~



Zyto auffällig - KRANK

~~positiv~~

... im Zweifel – Zweitmeinung durch anderen Gynäkologen
& anderes Labor

anderer Befund ????



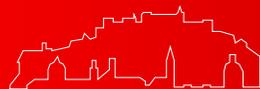
Gibt's was Besseres . . .

oder

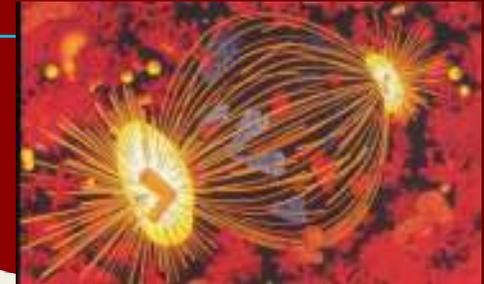
Zusätzliches, Ergänzendes

.

? ? ?



DNA-Zytometrie



Cell-Vision 1995:
Bedeutung, Wertigkeit in
Gynäkologischer Zytometrie
H. Prömer, MD, G. Hacker et al



Messmethode für DNA-Menge im Zellkern

Beschreibung des Zellzyklus

G1 → S-Phase (Proliferationsindex) → G2 → M
normal – euploid – polyploid → max. CIN I, rezid. III(D)
abnormal – aneuploid → Dysplasie – CIN II/III, Carcinom



DNA-Zytometrie



eine Entscheidungshilfe in der
gynäkologischen Zytologie

Zytologisches Labor Dr. Prömer
Salzburg

www.zytolabor-proemer.at



DNA-Zytometrie



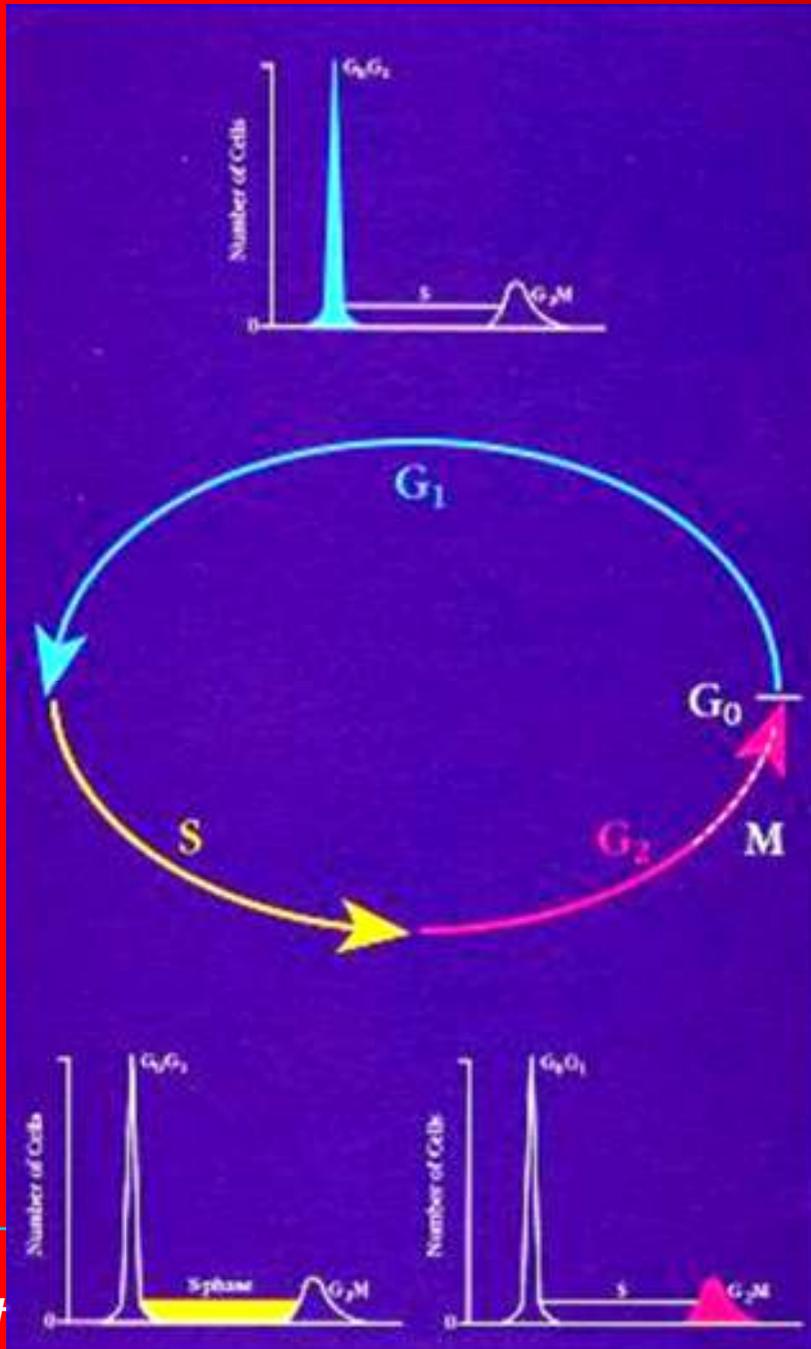
eine Entscheidungshilfe

Unklare geringgradige Veränderungen
(ASCUS, Ig SIL, ...)

Identifizierung der progredienten SIL
(hohe Spontanremission prämaligener Läsionen)

.... über die DNA

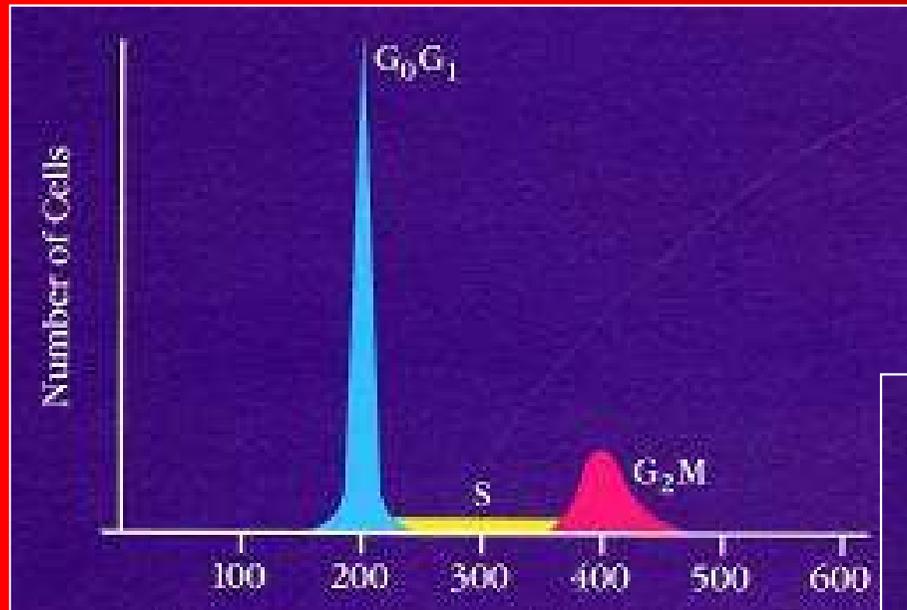




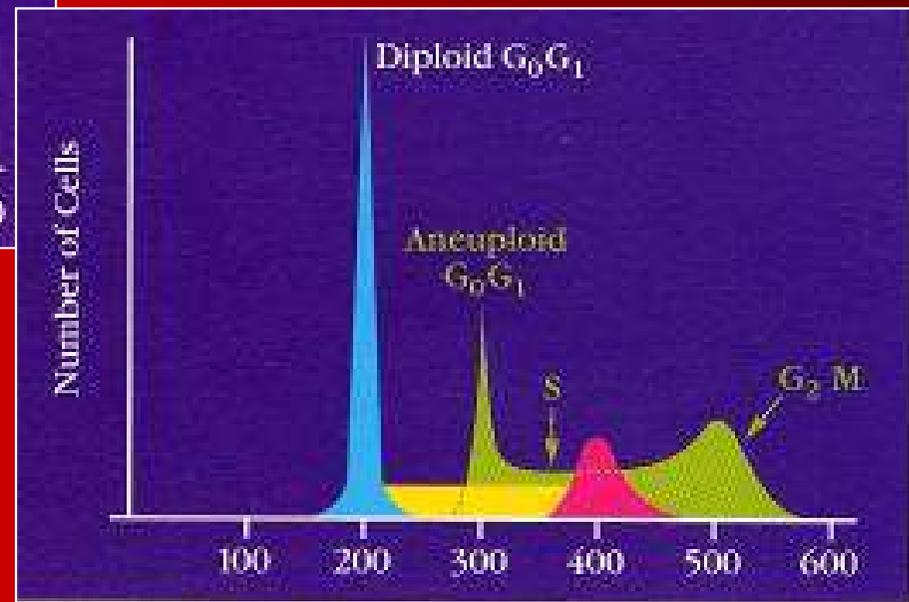
DNA- Zytometrie

die Zellzyklusphasen dargestellt im DNA-Histogramm

DNA-Zytometrie



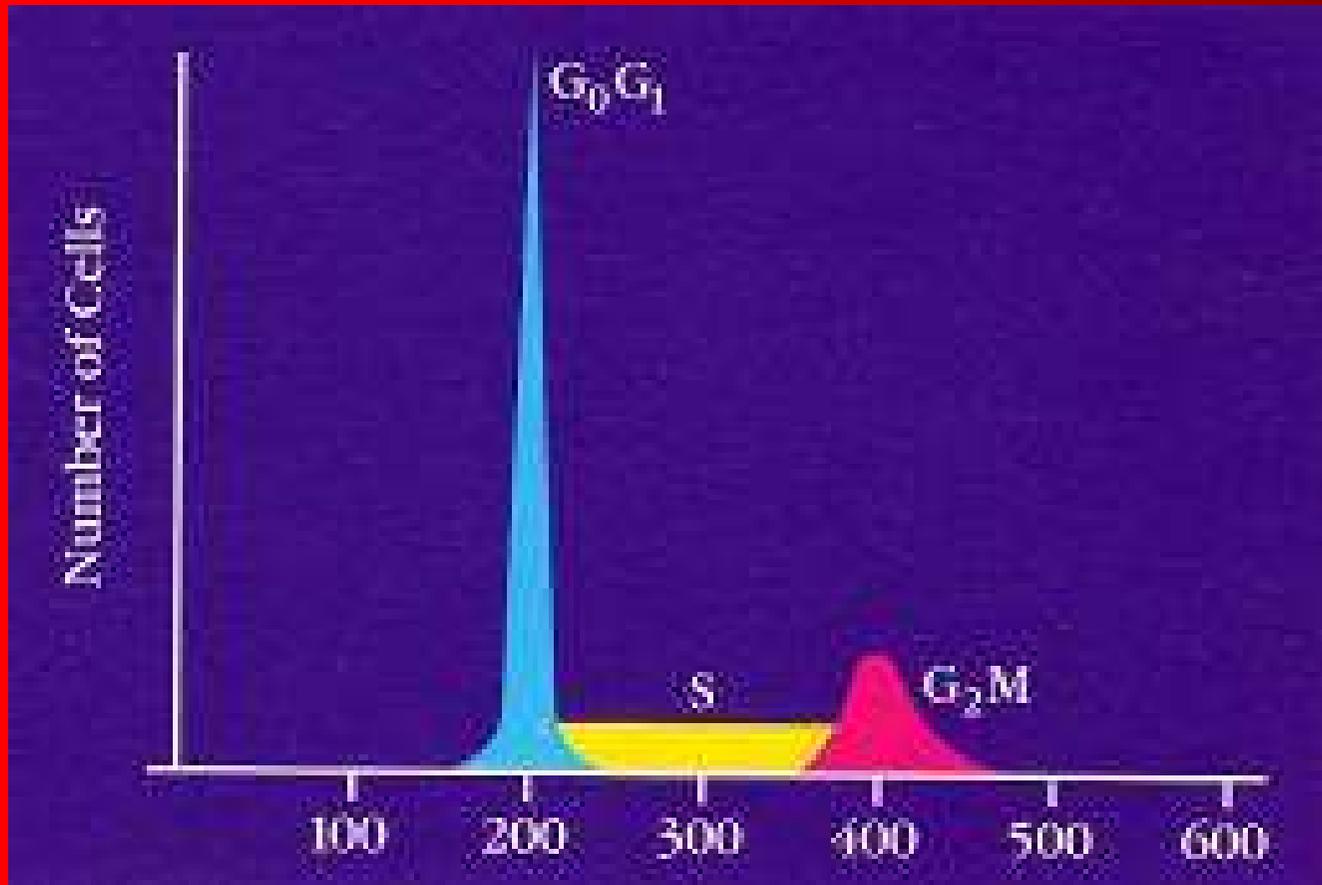
unauffällig



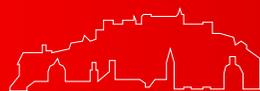
pathologisch



DNA-Zytometrie



Auer – Typ 3, mittlere Proliferation



HPV-Nachweis

(Humane Papilloma Viren)

 Bisher >100 Typen

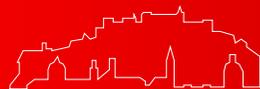
 Genital: 2 Gruppen

 Low risk – Gruppe (6/11/42/43/44)
 High risk – Gruppe (16/18/31/33/35/39/45/
51/52/56/58/59/68)

 Hohe Durchseuchungsrate

 85 % der Frauen zwischen 18 und 60 sind positiv

 HPV-Nachweis – hohe Sensitivität (fast 100 %)
 hoher neg. Vorhersagewert
– geringe Spezifität für Carcinogenese



HPV

hc2 HPV-Test

- **Bürstenabstrich am / im Muttermund**
Versand im flüssigen Transportmedium od. liquid preparation
- **Nachweis der HPV, Typisierung in 2 Gruppen (G1 low risk, G2 high risk)**
- **Hybridisierungstechnik**
- **prim. HPV Screening entdeckt NUR die Infektion und KEINE Läsion**
- **90 % vorübergehende Infektion**
- **1,3 % auffällig morphologische Befunde → → Carcinom ?**

→ **Identifizierung einer Risikopopulation**
→ **Veranlassung zur Suche nach Läsion mittels Kolposkopie und Biopsie**



Indikation

für HPV – hc2 - Test

- Unklare Zytologie (II+ / III) + HPV – assoziierte Veränderung
- Rezidivierender PAP IIID + HPV – assoziierte Veränderung
- >30. Lj. – höheres Risiko der Progression bei CIN I
- Zusätzliches Risiko: Rauchen, (Pille ?)
- Reduzierte Immunitätslage

KEINE Indikation bei PAP IV / V

Kosten !!4 – 5x Routine-Zyto



HPV- Impfung

(Humane Papilloma Viren)

 Virus Typen 6 / 11 und / bzw. 16 / 18

 Genital: 2 Gruppen

 Low risk – Gruppe (6/11/42/43/44)
 High risk – Gruppe (16/18/31/33/35/39/45/
51/52/56/58/59/68)

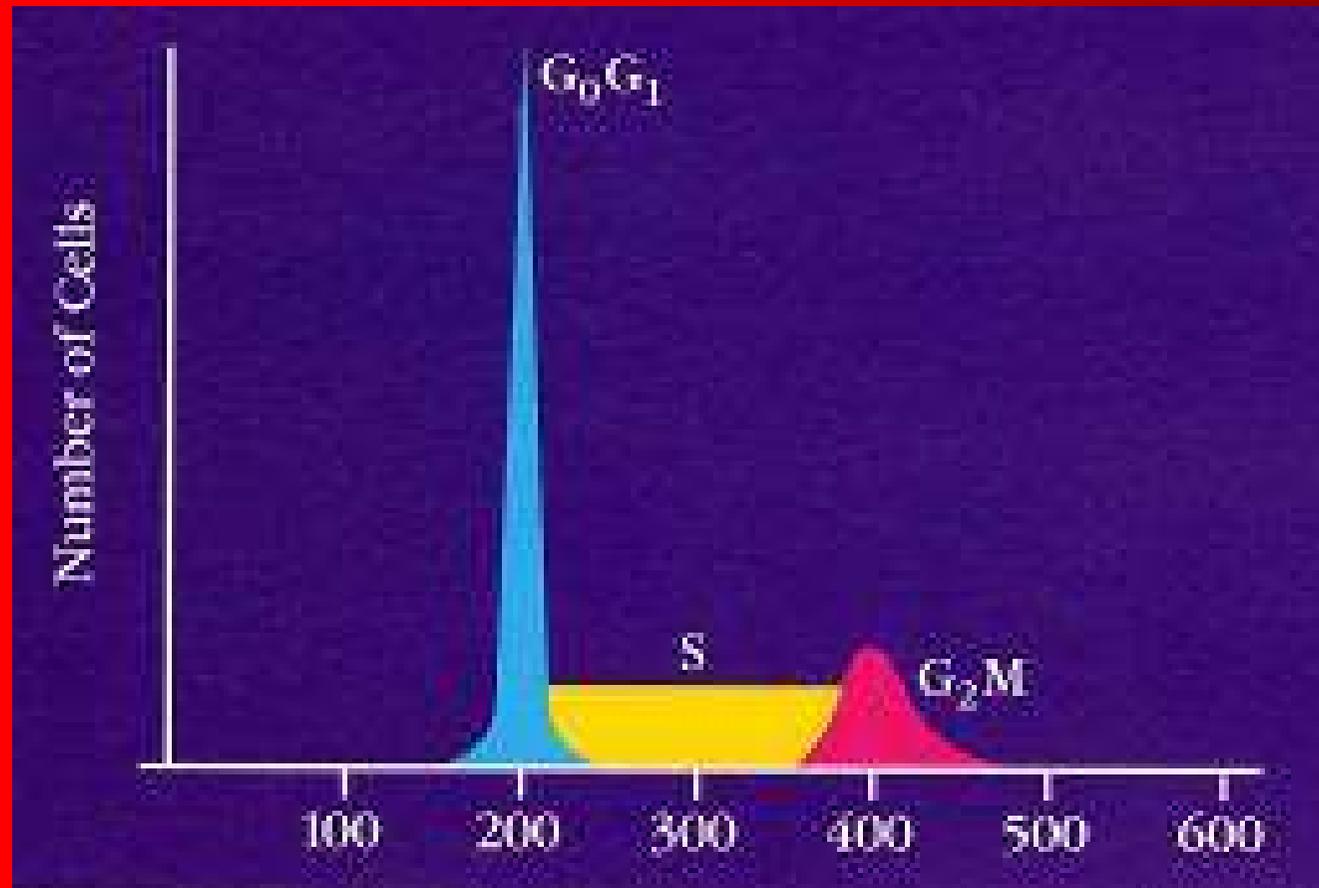
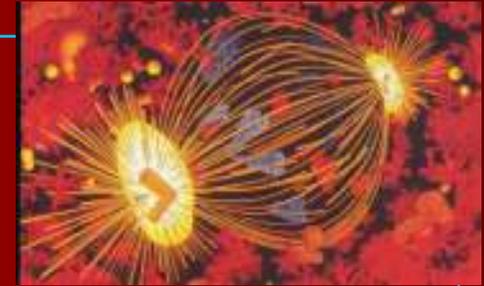
 Impfung als Prophylaxe VOR einer sex. Übertragung - Alter ??

 schützt vor HPV – assoziierter zytolog. Auffälligkeit,
HPV – verursachte Carcinome im Bereich
Penis, Anus und Larynx

  **KOSTEN**

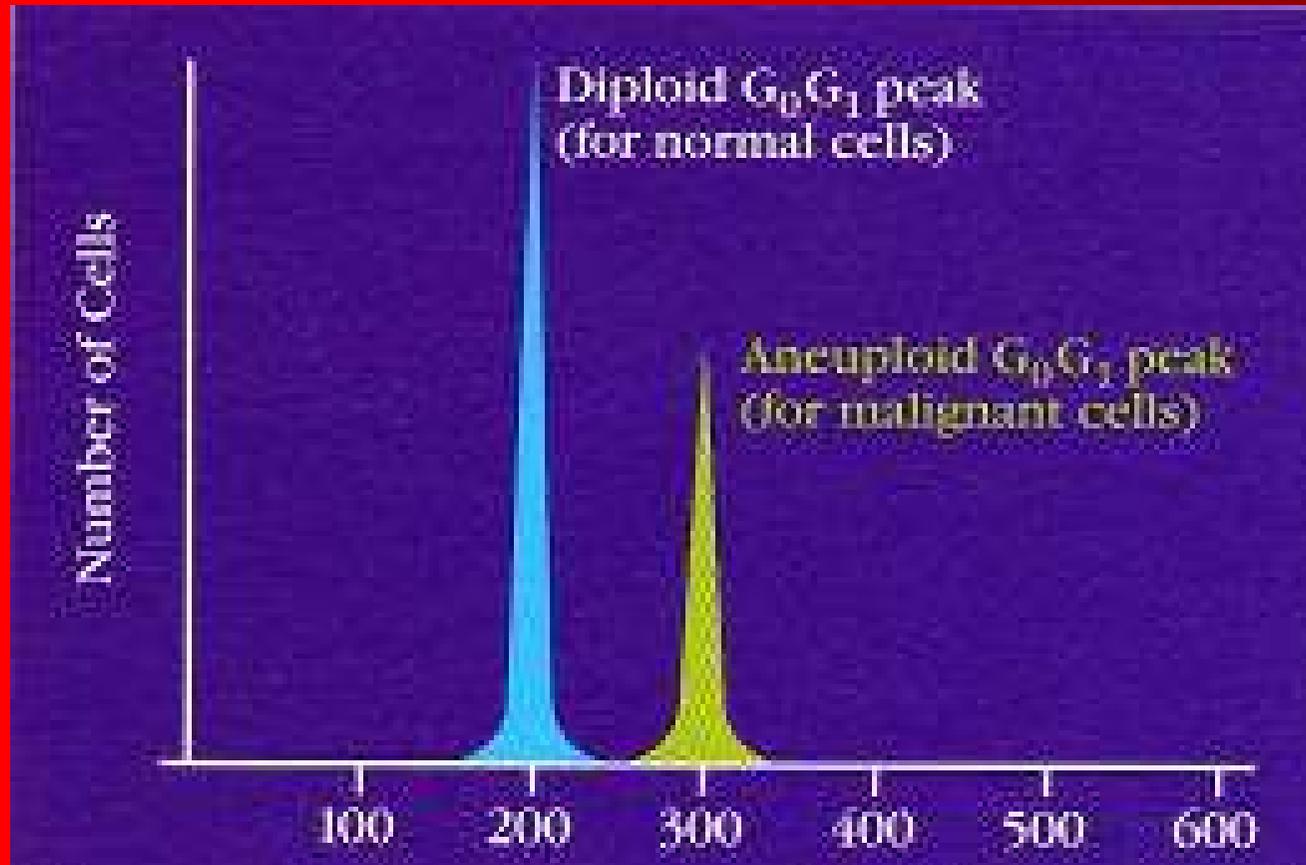
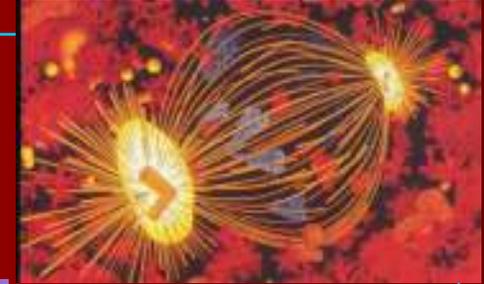


DNA-Zytometrie



Auer – Typ 3, hohe Proliferation

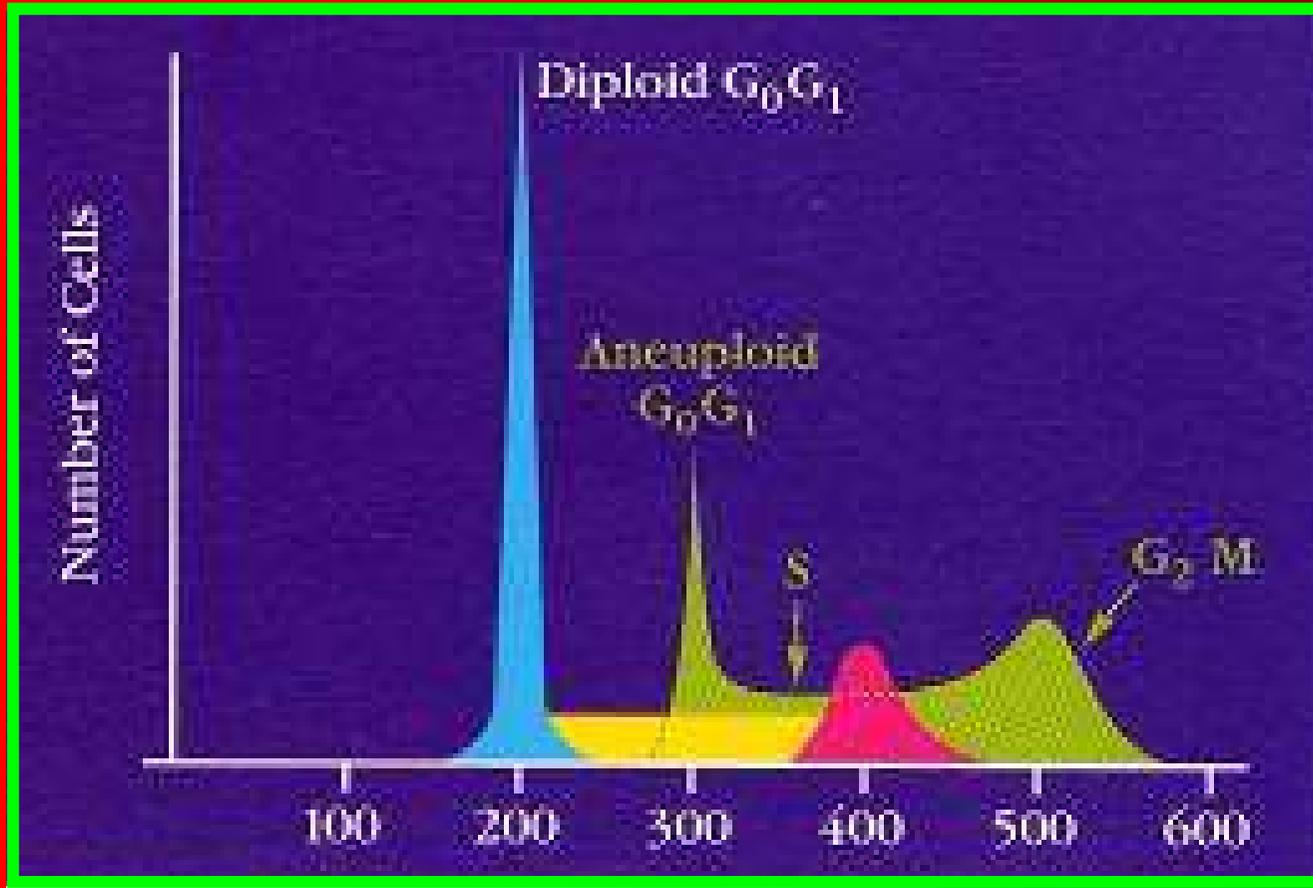
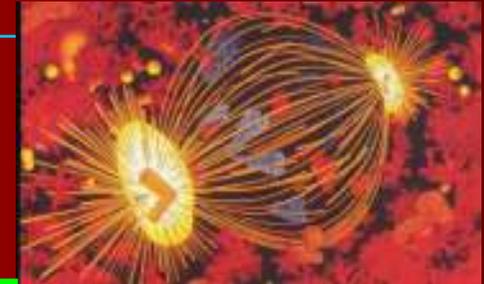
DNA-Zytometrie



pathologische Stammkern-Fraktion



DNA-Zytometrie



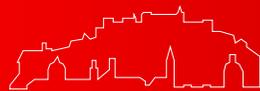
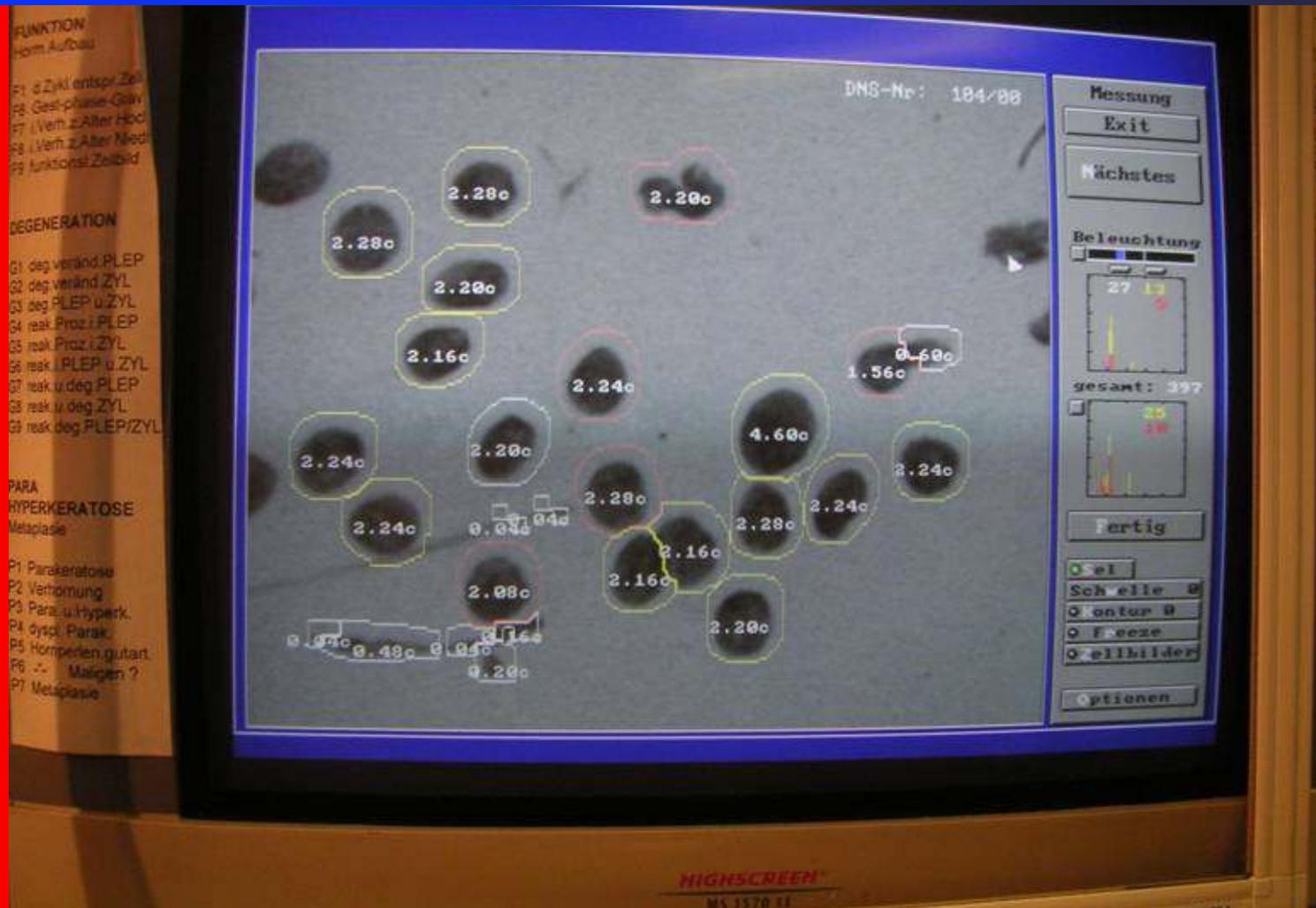
Pathologische Kerngruppe mit hoher Proliferation



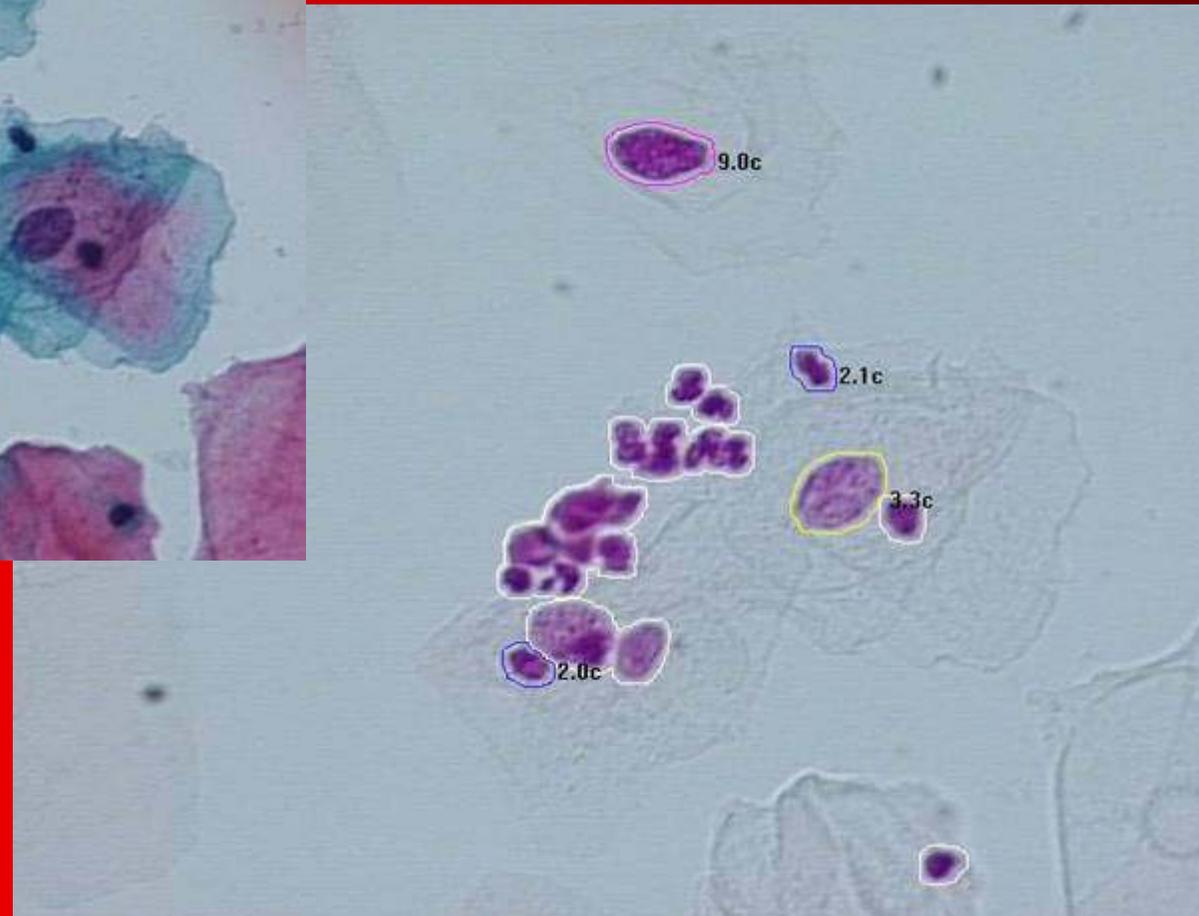
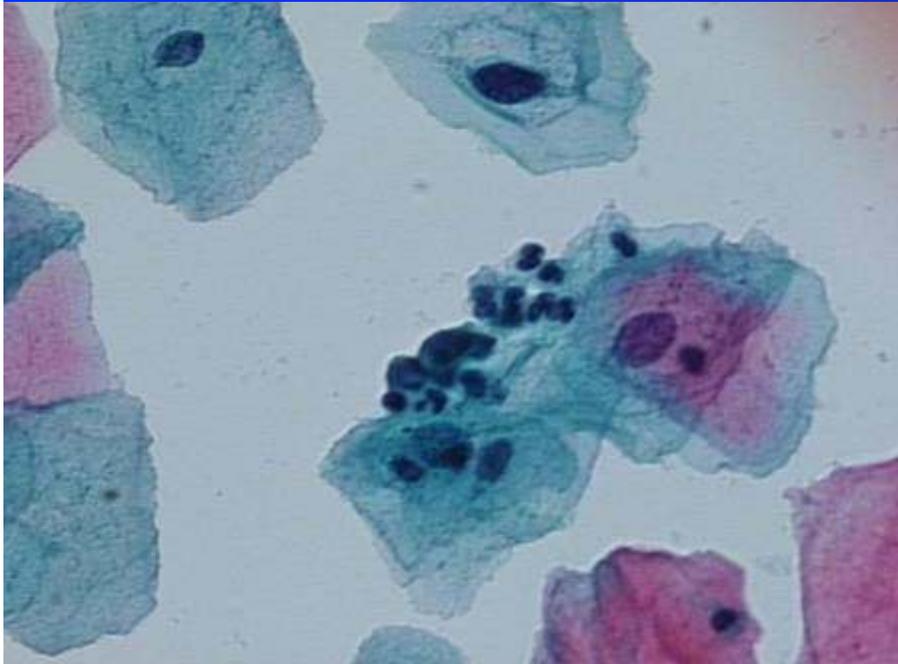
DNA - Zytometrie

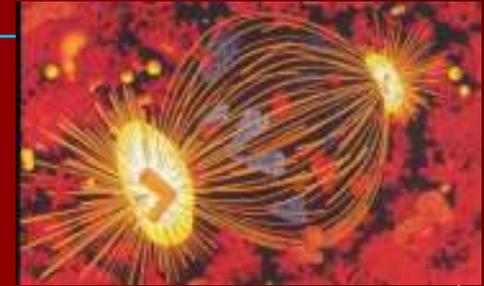
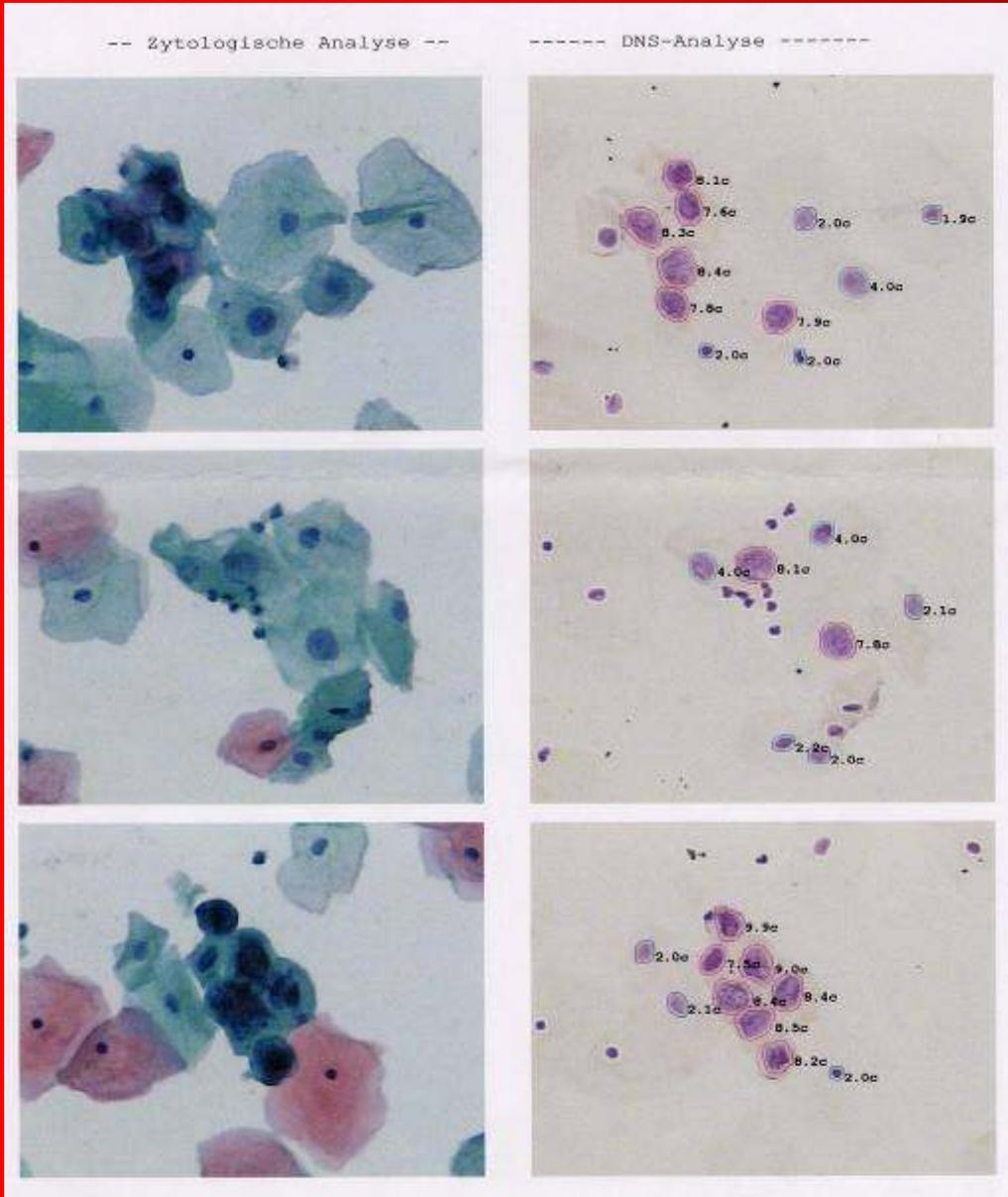


DNA - Zytometrie

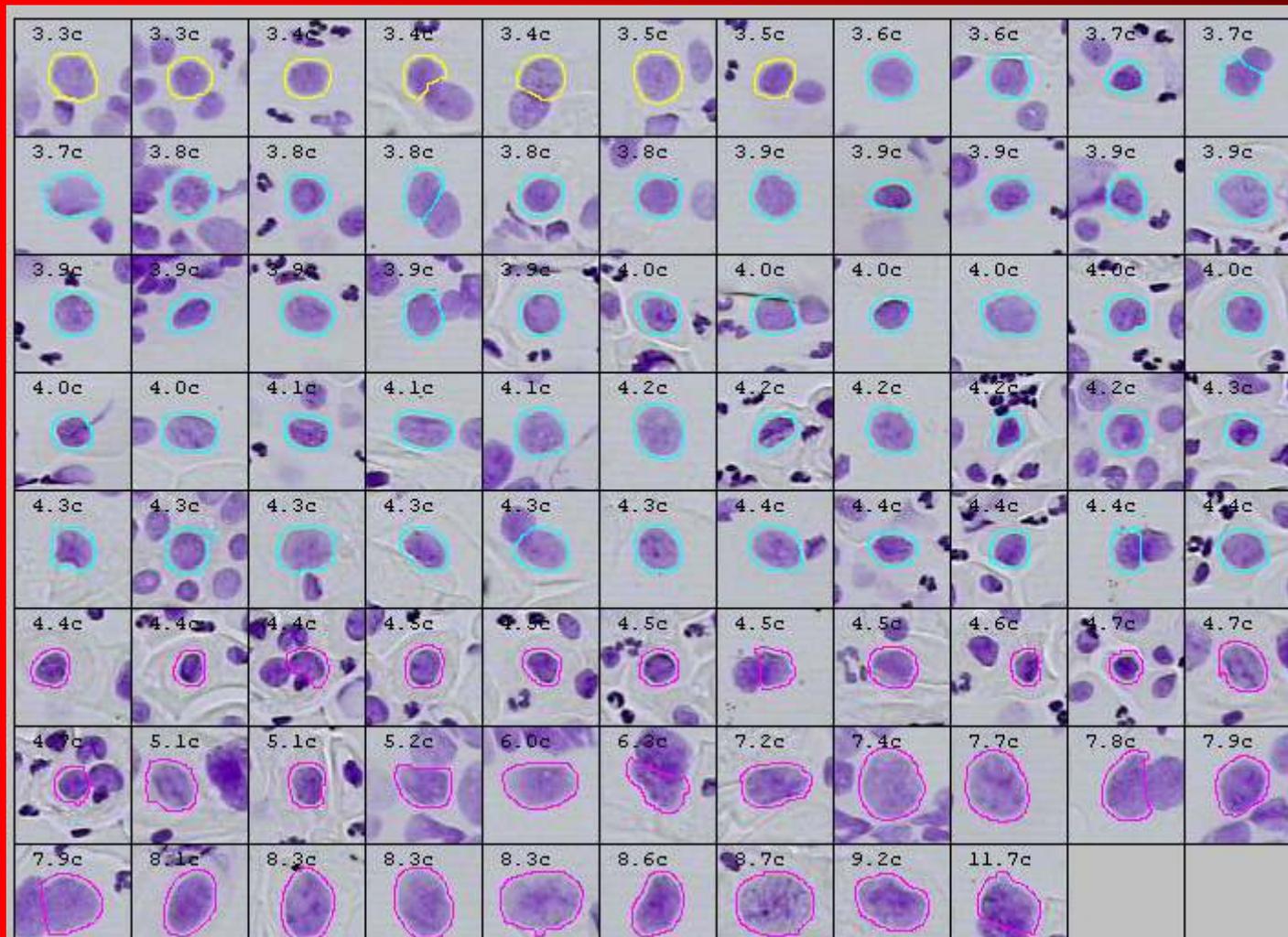


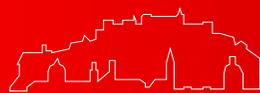
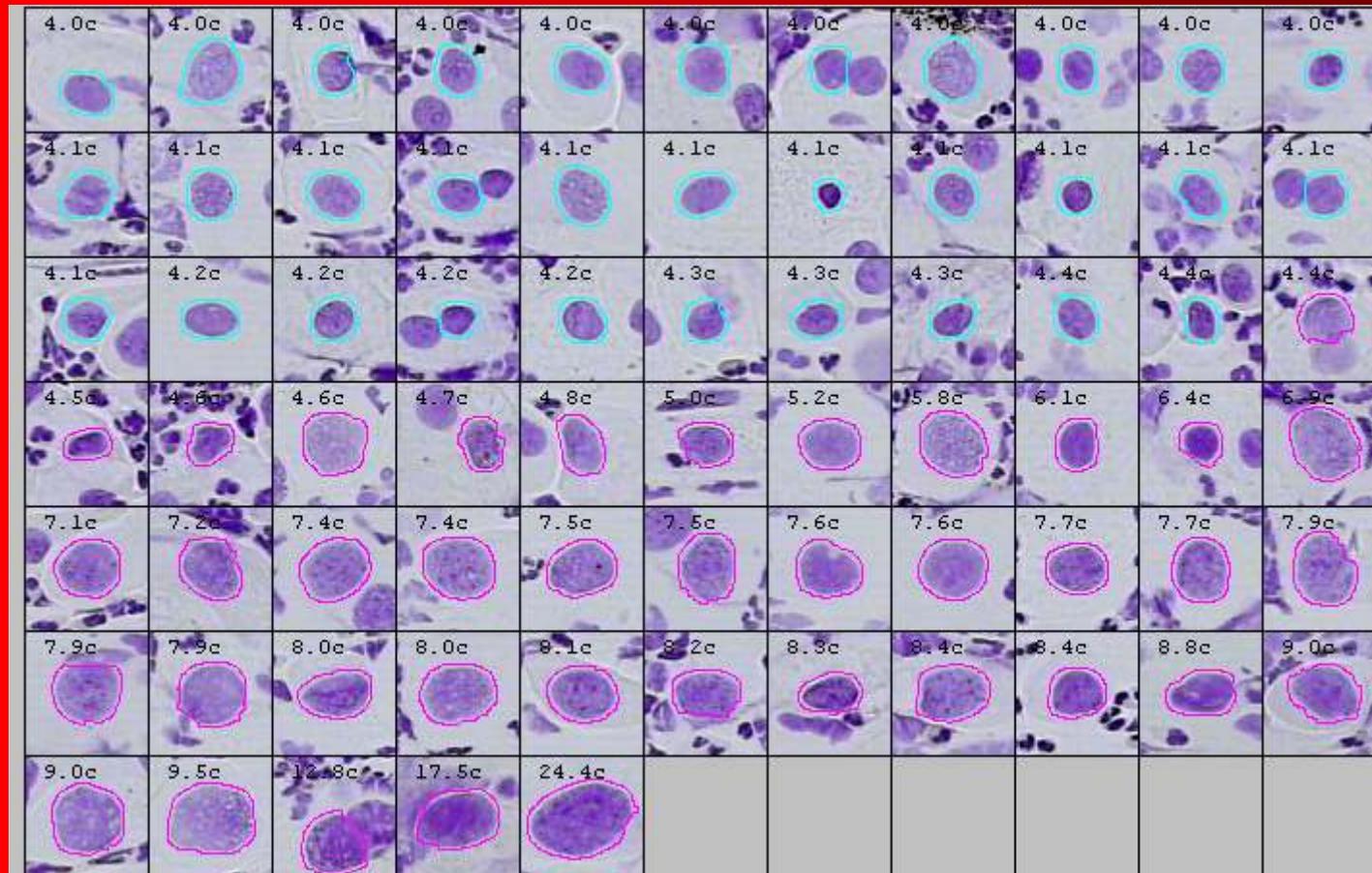
FEULGEN' sche Kernfärbung

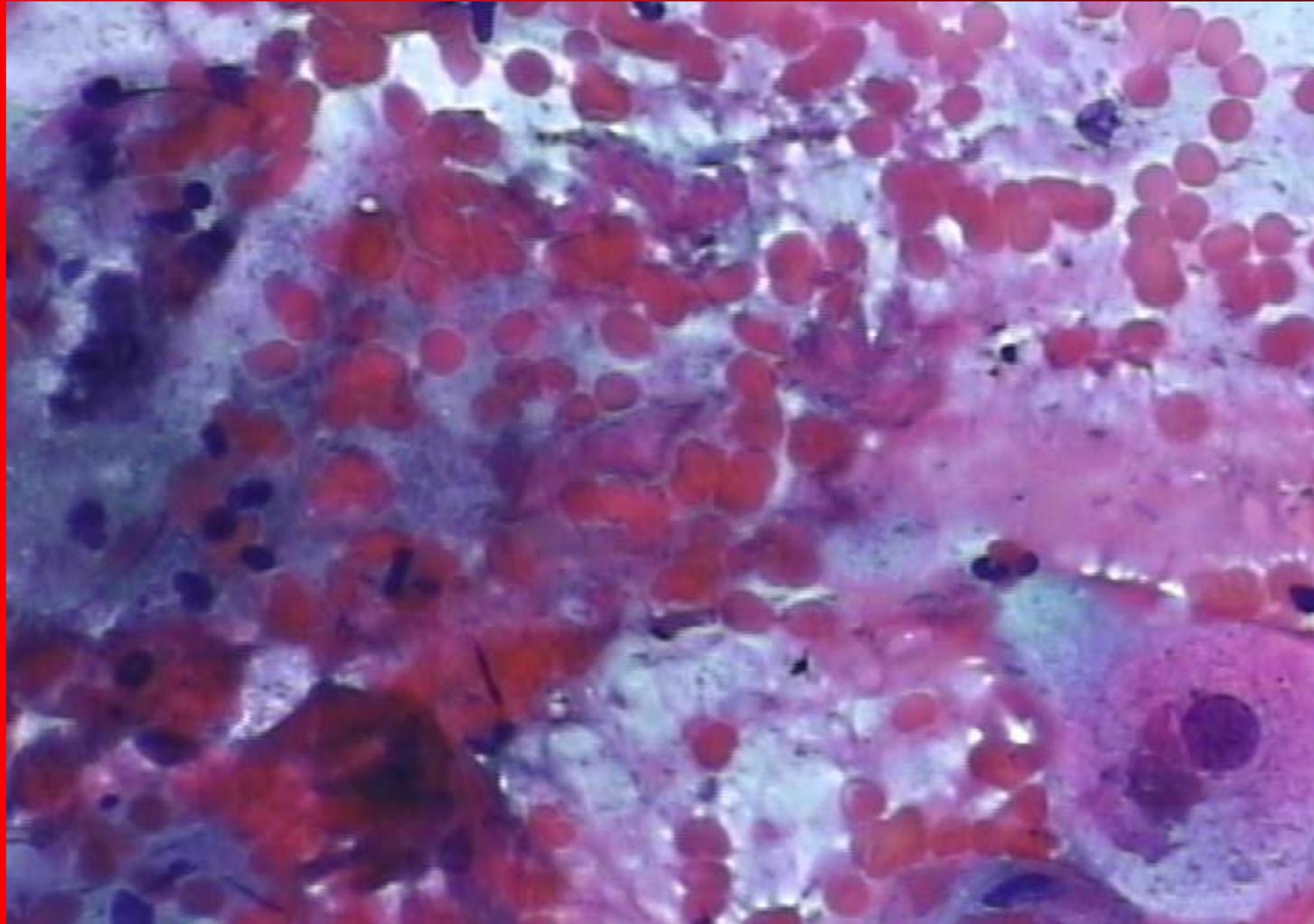


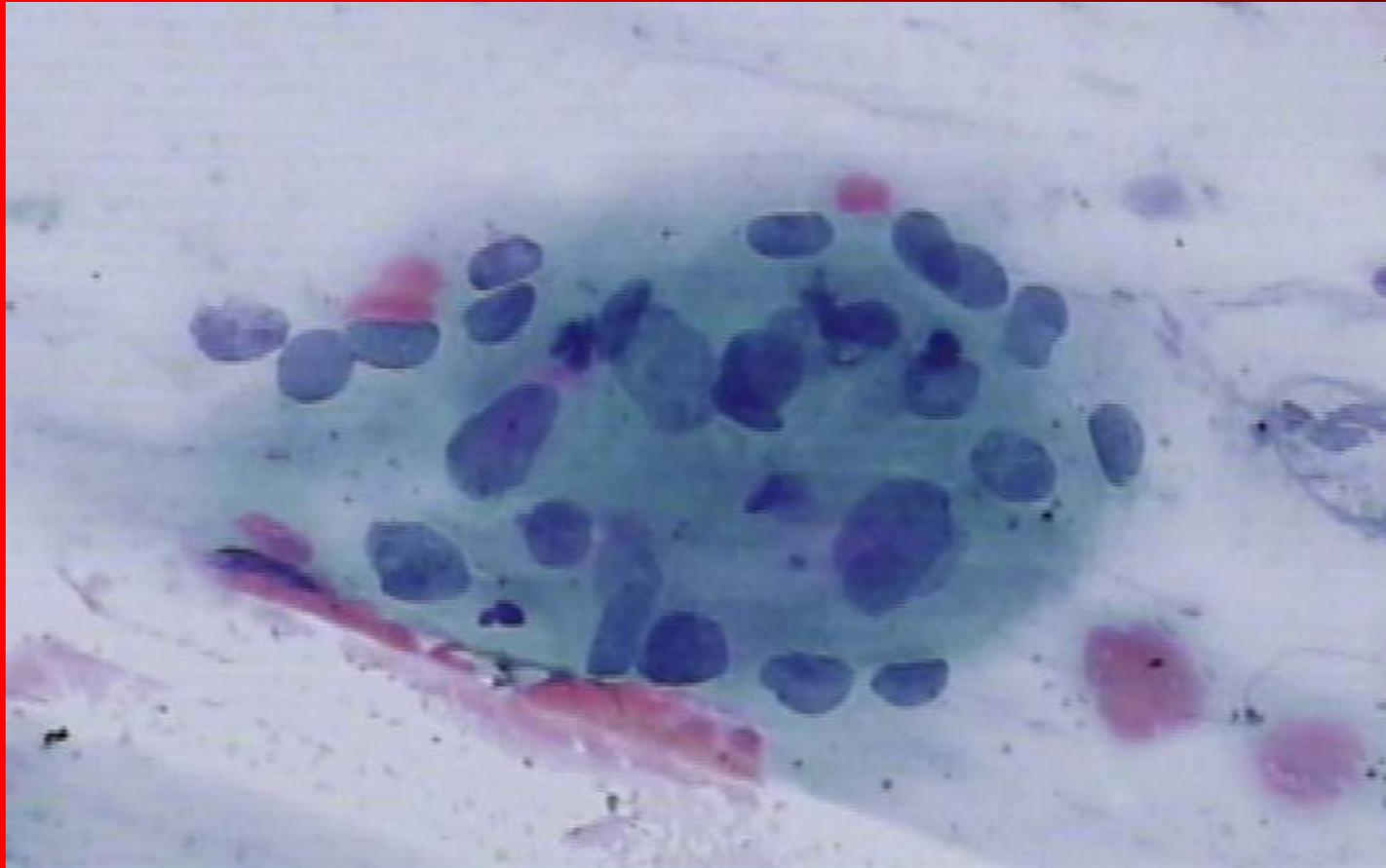


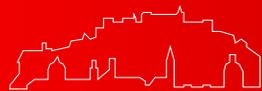
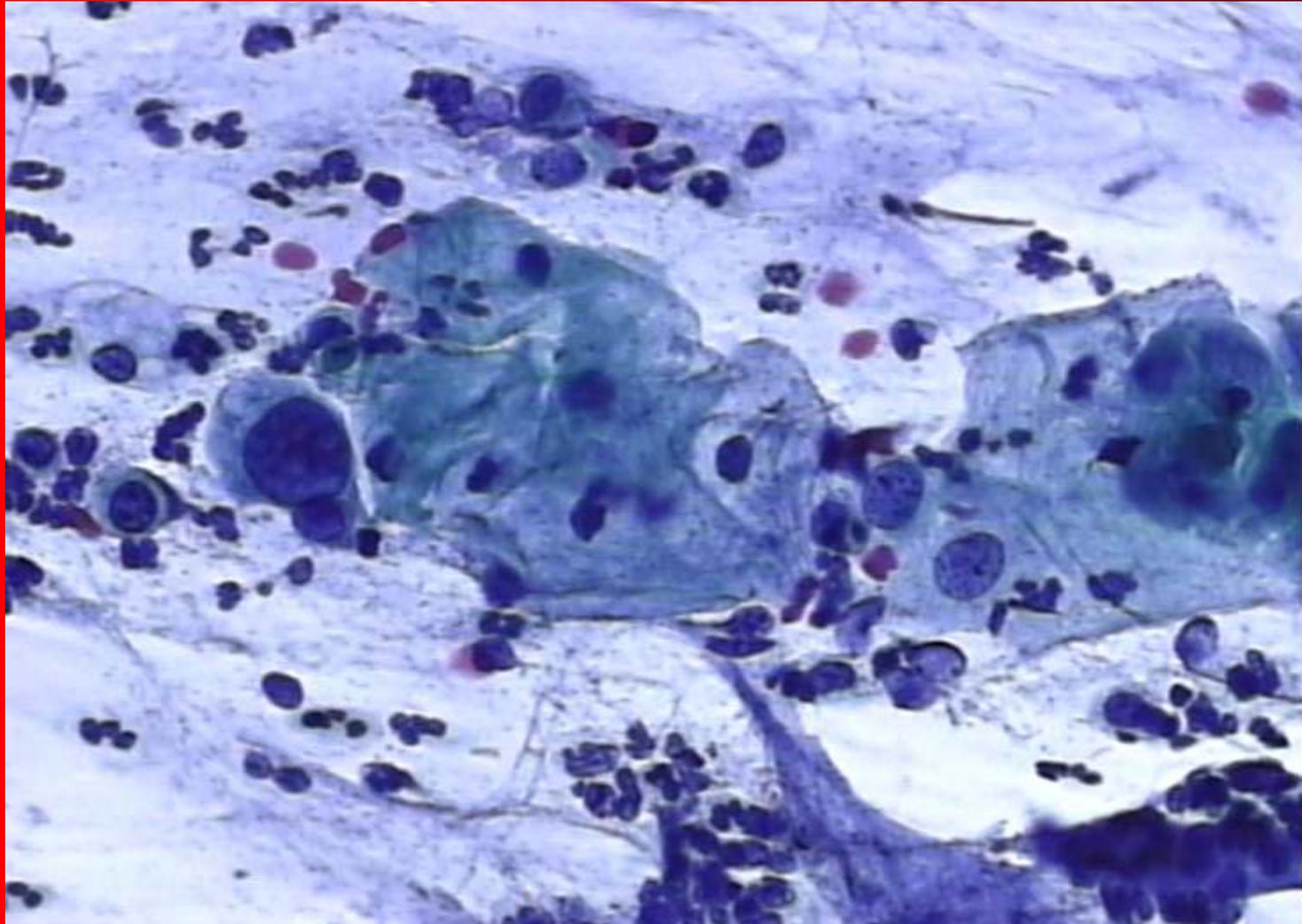
DNA- Zytometrie

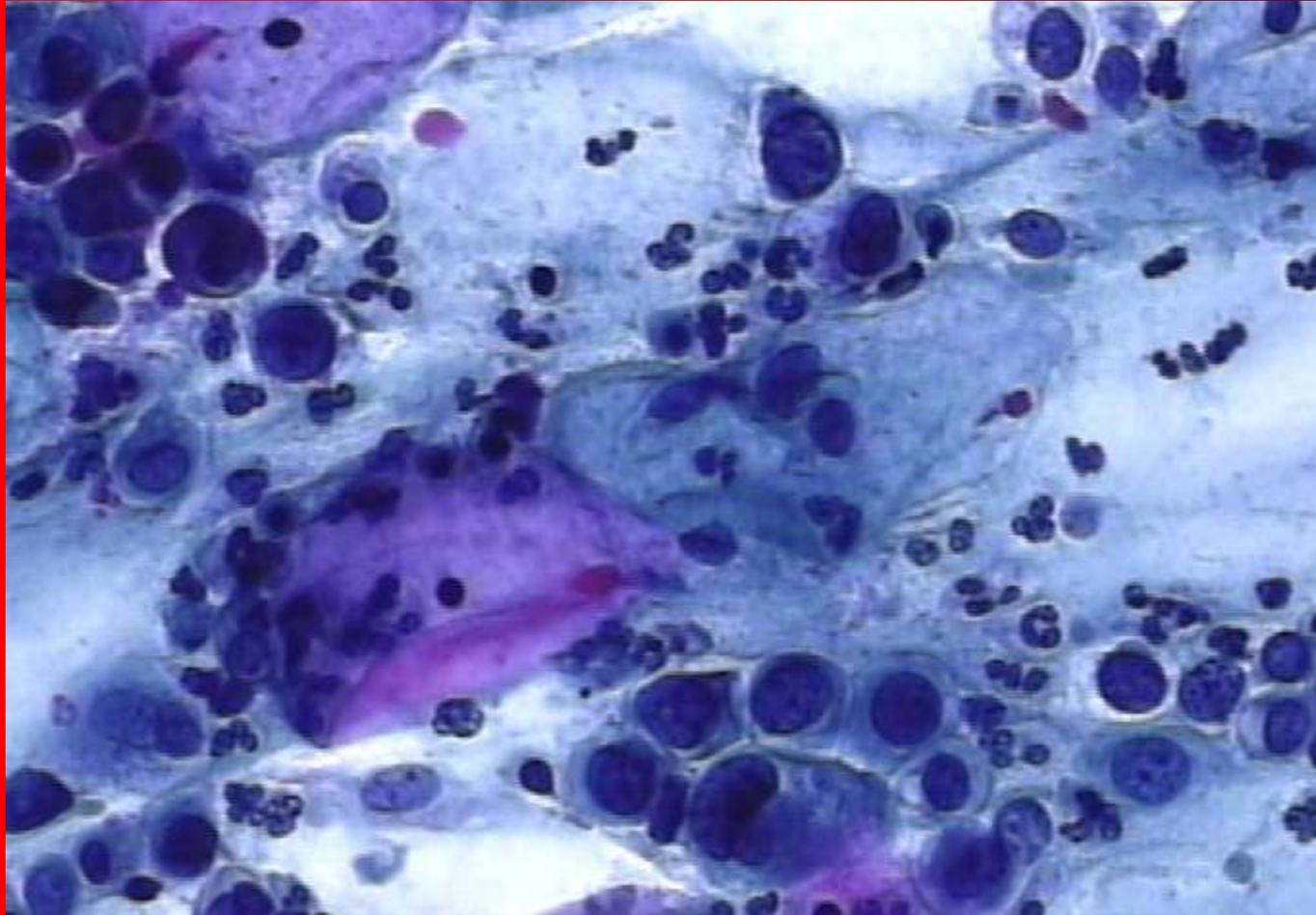














es Präparat

Nr: 256 / 11

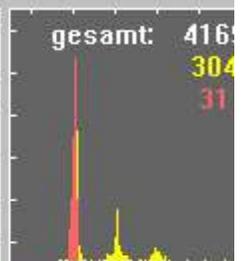
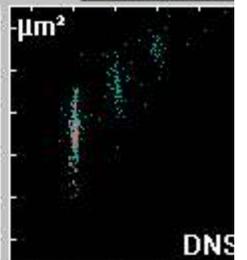
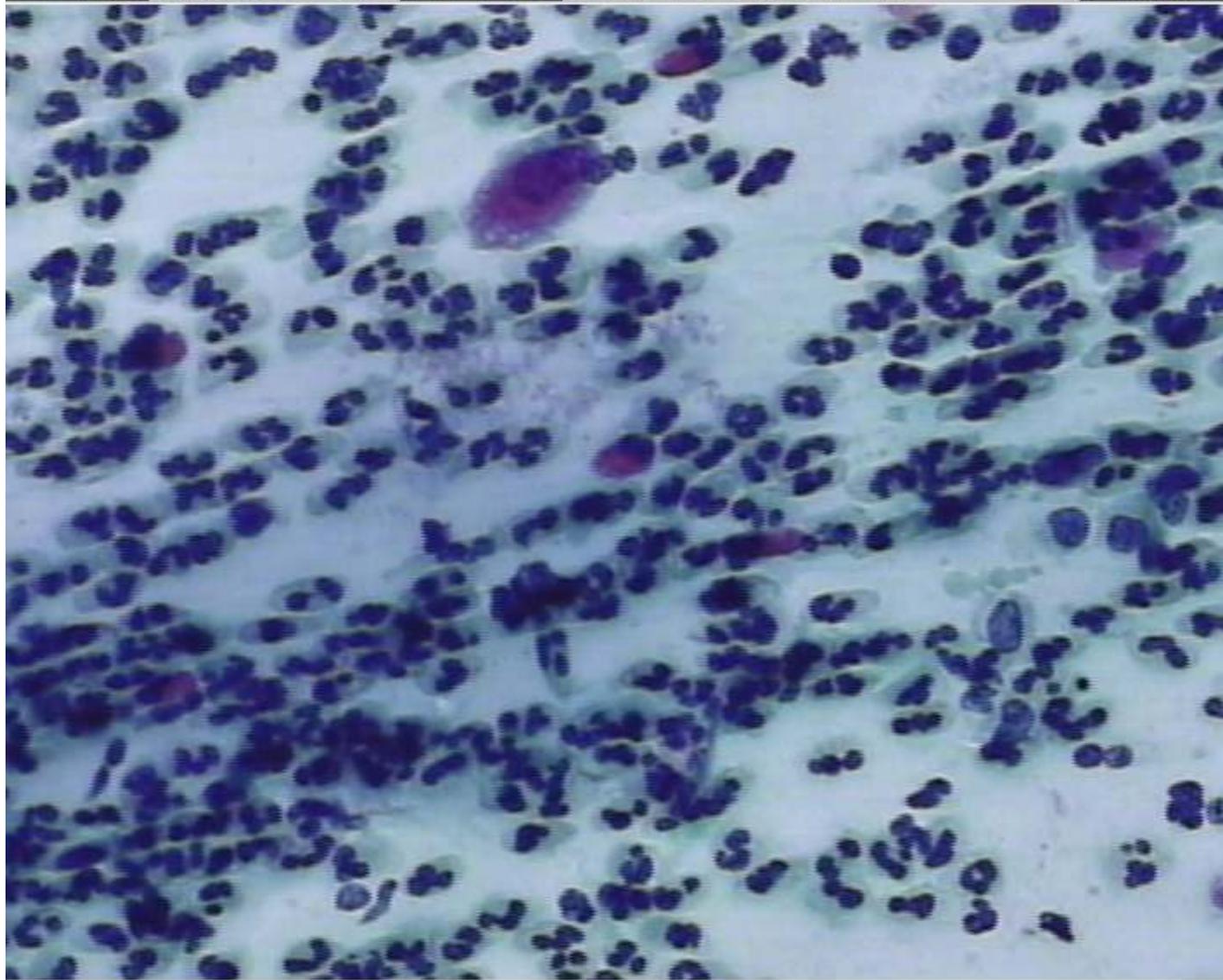
81

Präp-Daten:

2011071013 Grabner, Sonja

Zellgalerie

Report



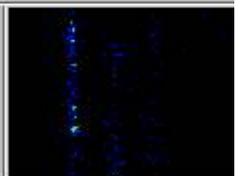
Bel: 2c Ausw

Ref. Zellen:	31	Ploidie	4.0
Ref. CV:	3.4%	CV:	4.
CorrelCoeff:	0.18	S:	9 11.
IOD:	17.6	5c/9cExc	32

Live / Messung

◀ ▶ 0

selektieren





es Präparat

Nr: 256 / 11

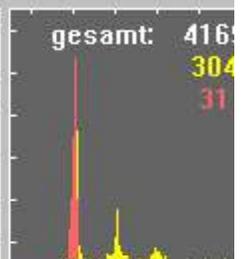
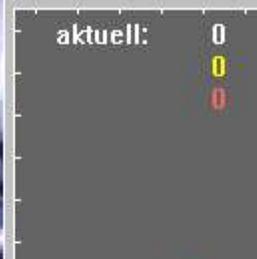
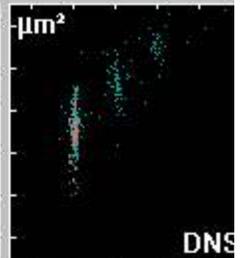
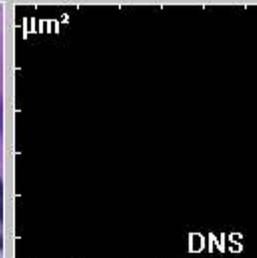
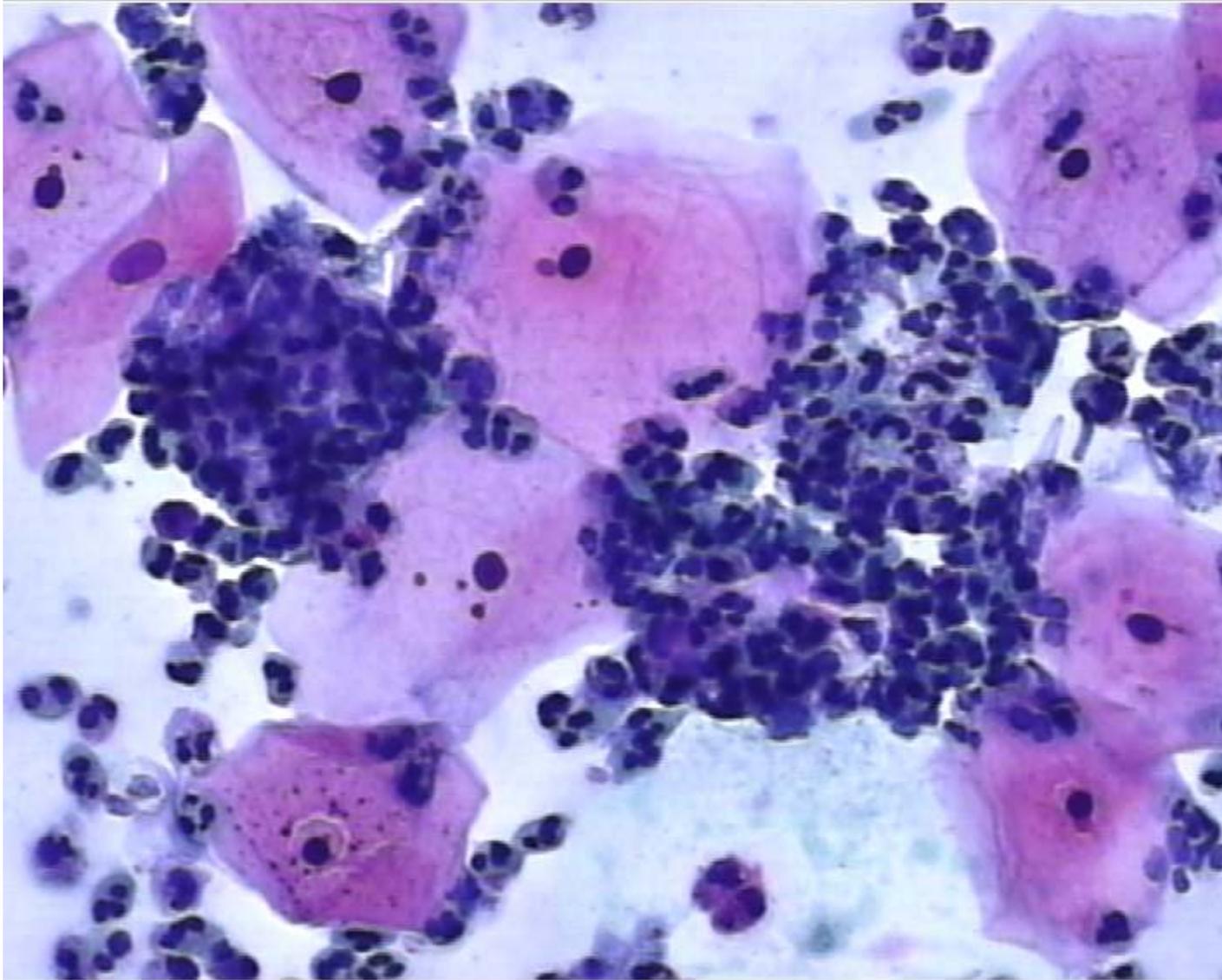
81

Präp-Daten:

2011071013 Grabner, Sonja

Zellgalerie

Report



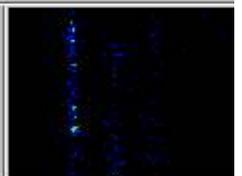
Bel: 2c Ausw

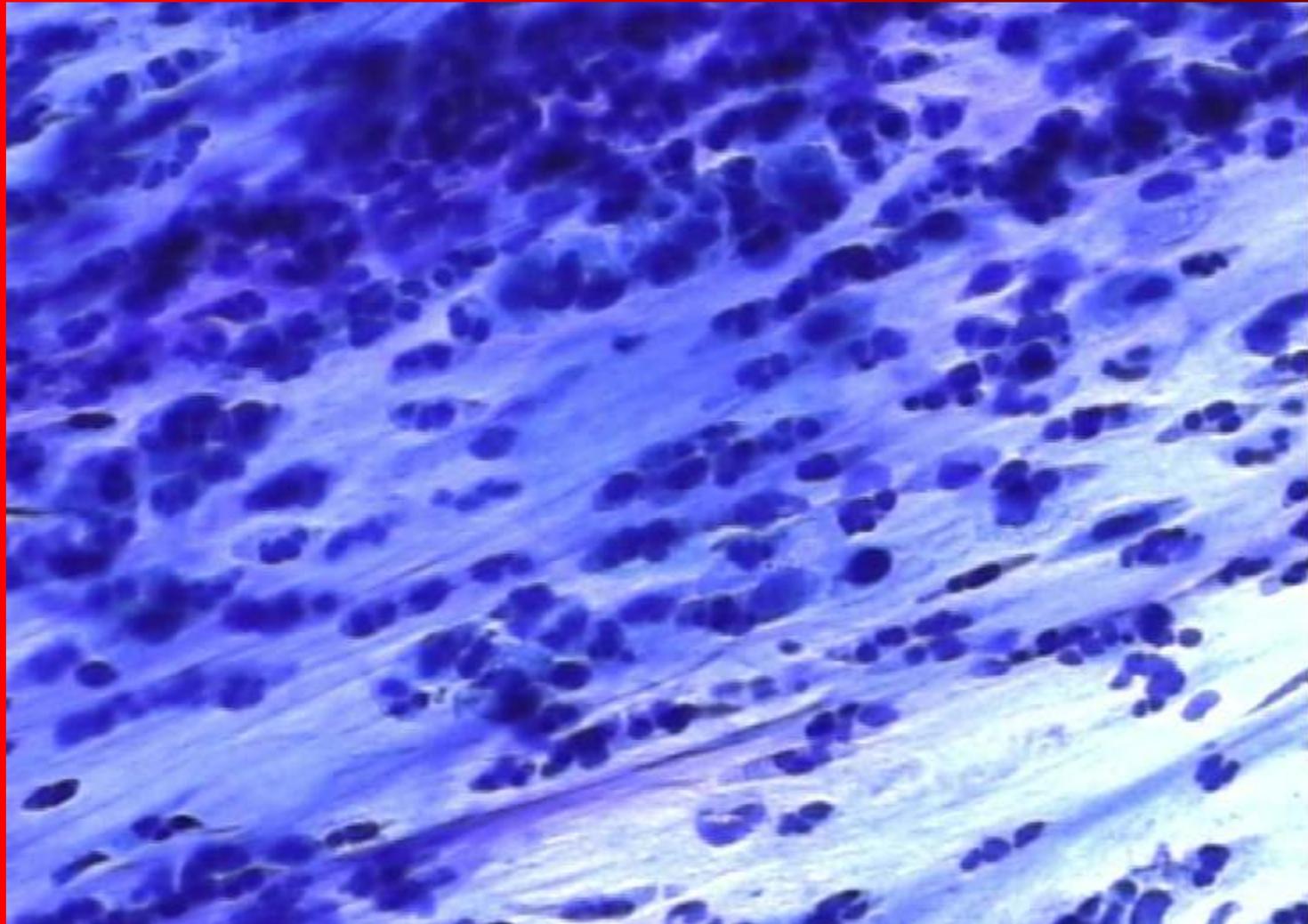
Ref. Zellen:	31	Ploidie	4.0
Ref. CV:	3.4%	CV:	4.
CorrelCoeff:	0.18	S:	9 11.
IOD:	17.6	5c/9cExc	32

Live / Messung

Navigation arrows and a '0' value.

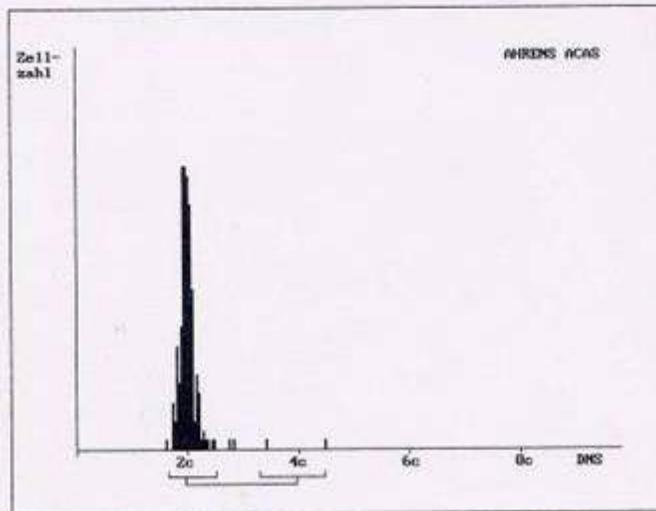
selektieren



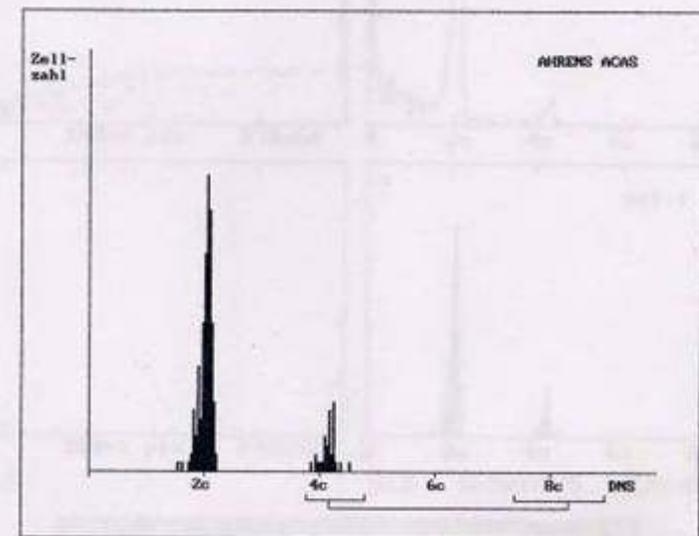


Objektivierbare Ergebnisausdrucke - HISTOGRAMM

Cytometrische DNS-Analyse

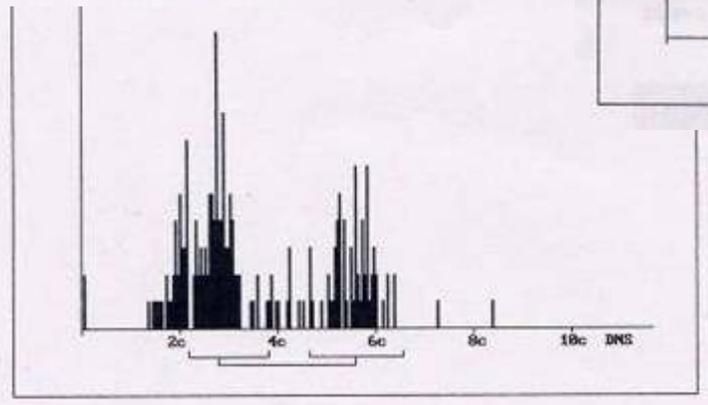


Cytometrische DNS-Analyse



Cytometrische DNS-Analyse

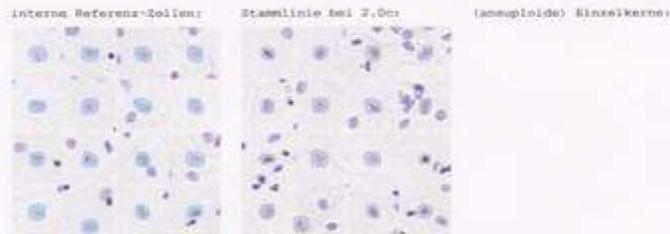
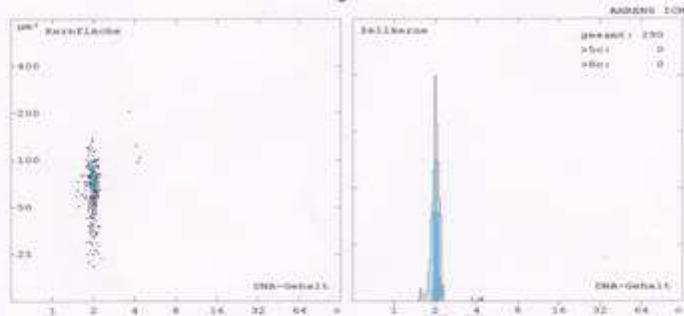
AUREN



Dr. H. Prömer
 Zytodiagnostisches Labor
 Stelzhamer Str. 12a
 A-5020 Salzburg

Material: Nr: 63/08 Eing.-Nr.: 2008013939 30.03.08
 Diagnose: Rez.susp.Smeat(euswerts) Name:
 Q6 22 Geb.Dat.: 17.08.1969

DNA - Zytometrie



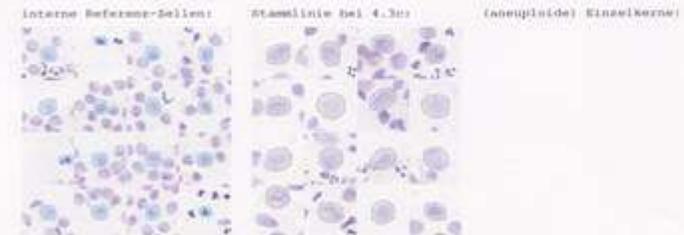
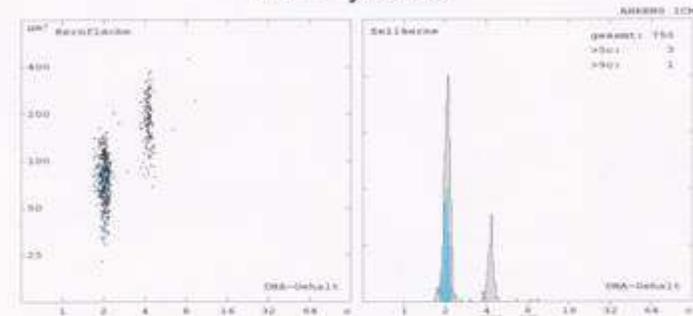
Beurteilung: diploide Stammlinie
 kein Hinweis auf aneuploide Stammlinien oder Einzelzellen
 Empfehlung: insuspekte DNA, euploid, Routine-Zyto Ko

62 D2

Dr. H. Prömer
 Zytodiagnostisches Labor
 Stelzhamer Str. 12a
 A-5020 Salzburg

Material: Nr: 12/08 Eing.-Nr.: 2008000377 14.01.08
 Diagnose: PAPIII, St.p.Kon.2005;007 Name:
 AK33TIGBK4, JKUNLKA Geb.Dat.: 04.05.1956

DNA - Zytometrie



Beurteilung: hyper-tetraploide Stammlinie bei 4.25c (mit Proliferation)
 Grenzfall: eine Einzelzelle oberhalb 9c (bei 9.3c)

Empfehlung: tetraploid, CIN I/II entspr.od.hyperreaktiv -Histo(PE) od.kurzfrist.Ko

63/D8

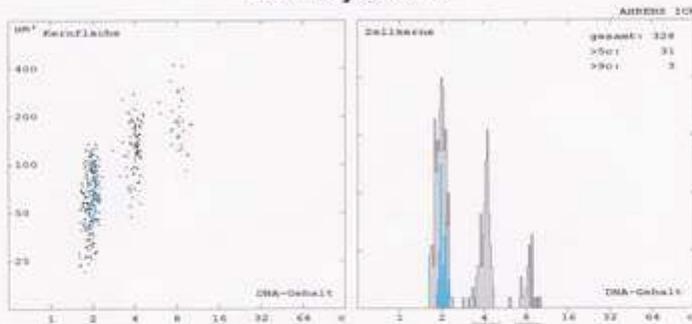
Histo: 02/08 (K+C) CIN I

607

Dr. H. Prömer
 Zytodiagnostisches Labor
 Stelzhamer Str. 12a
 A-5020 Salzburg

Material: Nr: 227/07 Sing.-Nr.: 2007049572 04.10.07
 Diagnose: PAPIII Name:
 33T119K4, 33T1K4, Q763D3, 2KUKA Geb.Dat.: 23.10.1974

DNA - Zytometrie



Beurteilung: tetraploide Stammlinie (Polyploidie) bei 4.08c (mit Proliferation)
 Grenzfall: 3 Einzelzellen oberhalb 9c (bis 10.0c)

Empfehlung: polyploid / aneuploid
 CIN II/III entspr. - Histo (Konisation) empfohlen

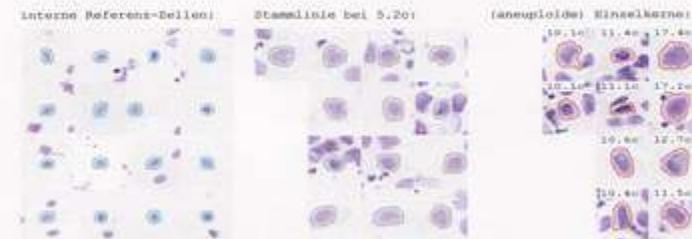
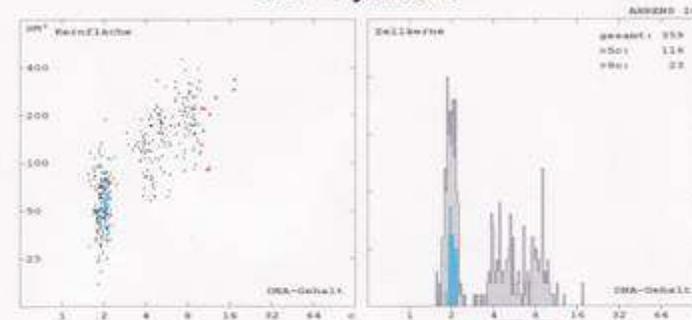
QL 64/D6

Histo: M/03 (K+C/CIN_{III})
 Gop

Dr. H. Prömer
 Zytodiagnostisches Labor
 Stelzhamer Str. 12a
 A-5020 Salzburg

Material: Nr: 15/08 Sing.-Nr.: 2008000391 23.01.08
 Diagnose: PAP3D Name:
 3CP7K3, 3CH2 Geb.Dat.: 02.02.1984

DNA - Zytometrie



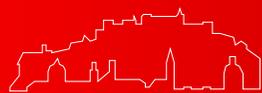
Beurteilung: aneuploide Stammlinie bei 5.19c
 weitere aneuploide Einzelzellen (bis 17.4c)

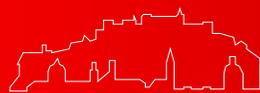
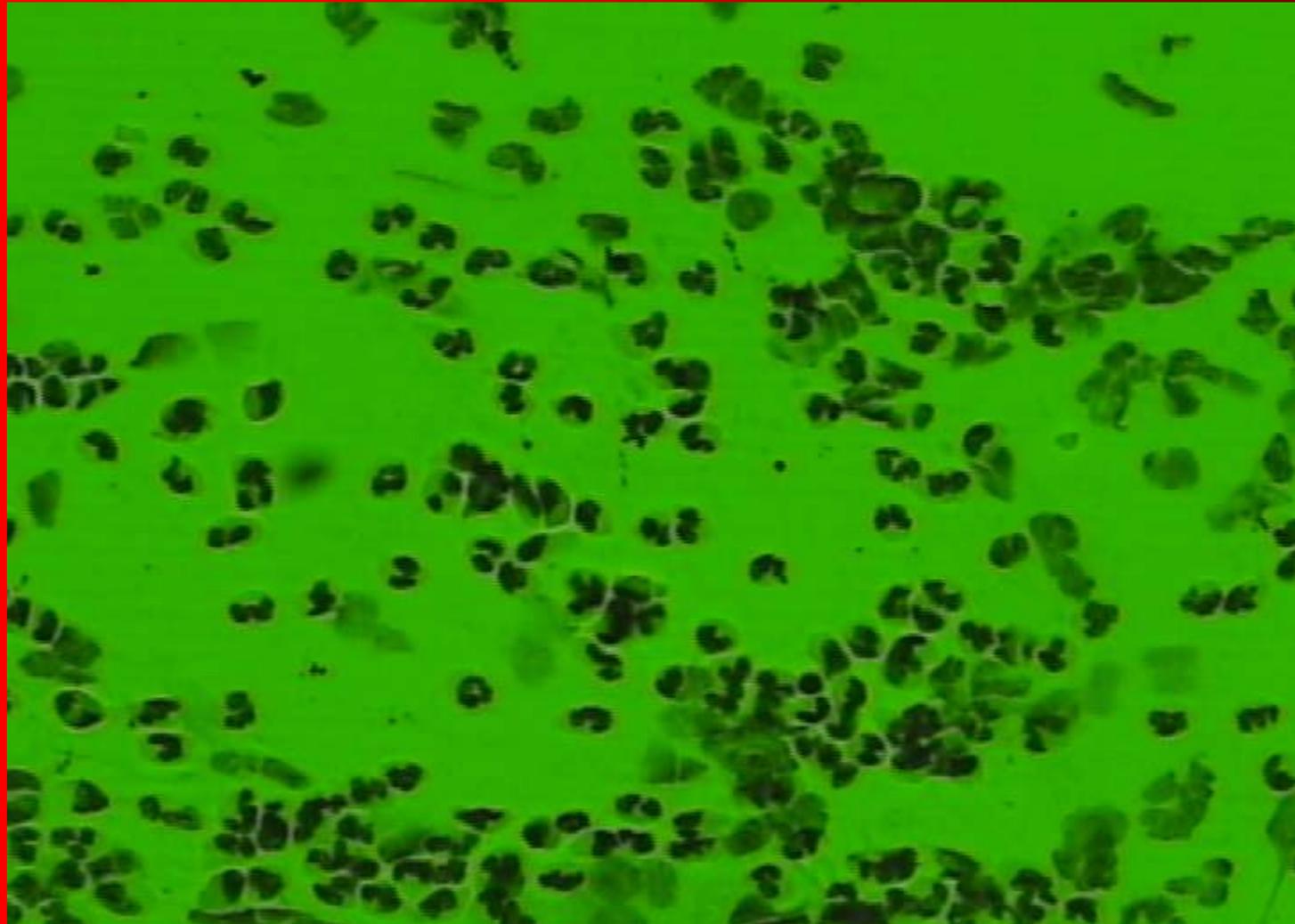
Empfehlung: hochgradig atypisch, polyploid / aneuploid über 10c
 unmittelbar Histo empf.

64/188

Histo: a3/08 (K+C/CIS)

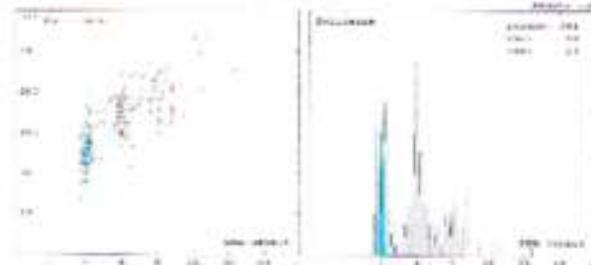
G-10





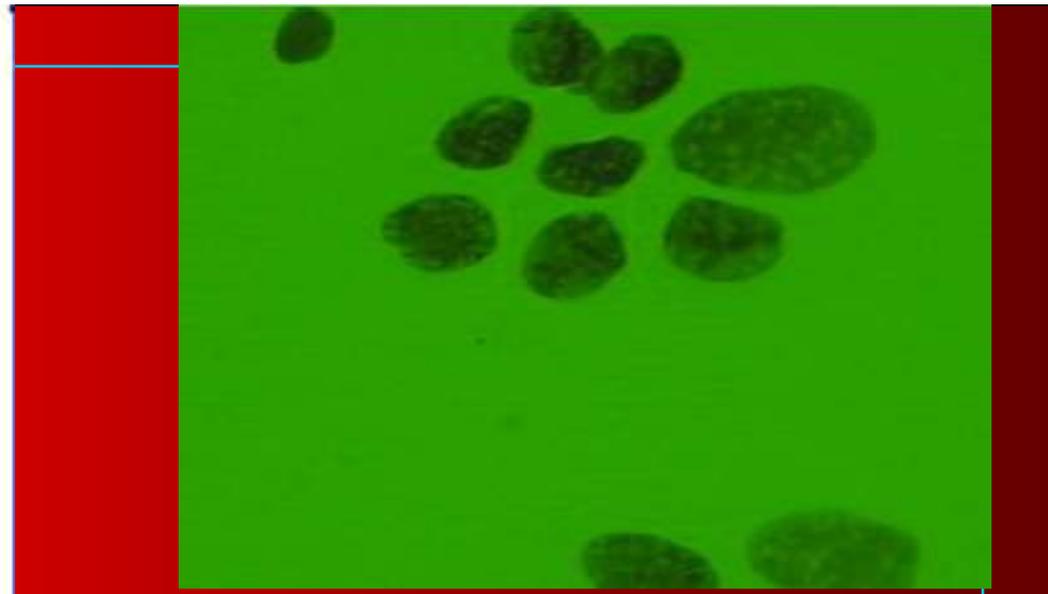
Referenz: ...
 Status: ...
 Datum: 03.10.2017

DNA - Zytometrie

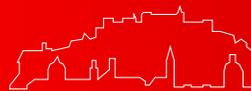


Beurteilung: aneuploide Stammform (Andeutung) bei 5.8%
 weitere aneuploide Erzeugnisse (bis 30.6%)
 Empfehlung: Hochgradig atypisch, polyploid / aneuploid über 10c
 unmittelbar Hist. empf.

Histo: KAC / Cirsus G10

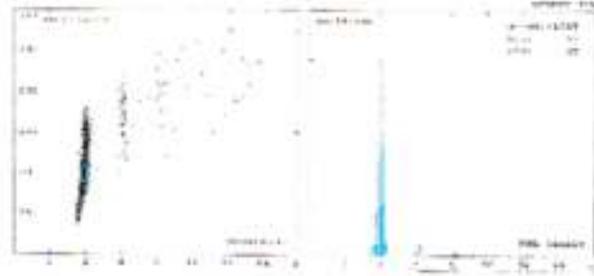


5.5c	5.5c	5.6c	5.6c	5.8c	5.8c	5.9c	5.9c	5.9c	6.0c	6.1c
6.3c	6.9c	6.9c	6.9c	7.0c	7.0c	7.0c	7.1c	7.2c	7.2c	7.3c
7.3c	7.5c	7.6c	7.6c	7.7c	7.7c	7.7c	7.8c	7.9c	7.9c	7.9c
8.0c	8.0c	8.0c	8.1c	8.1c	8.2c	8.2c	8.2c	8.3c	8.3c	8.3c
8.4c	8.4c	8.4c	8.5c	8.5c	8.6c	8.7c	8.7c	8.7c	8.8c	8.9c
8.9c	9.1c	9.3c	9.6c	9.7c	9.8c	9.8c	10.6c	10.6c	10.6c	10.7c
10.7c	10.7c	10.9c	11.0c	13.3c	17.0c	18.8c	19.2c	20.9c	36.6c	



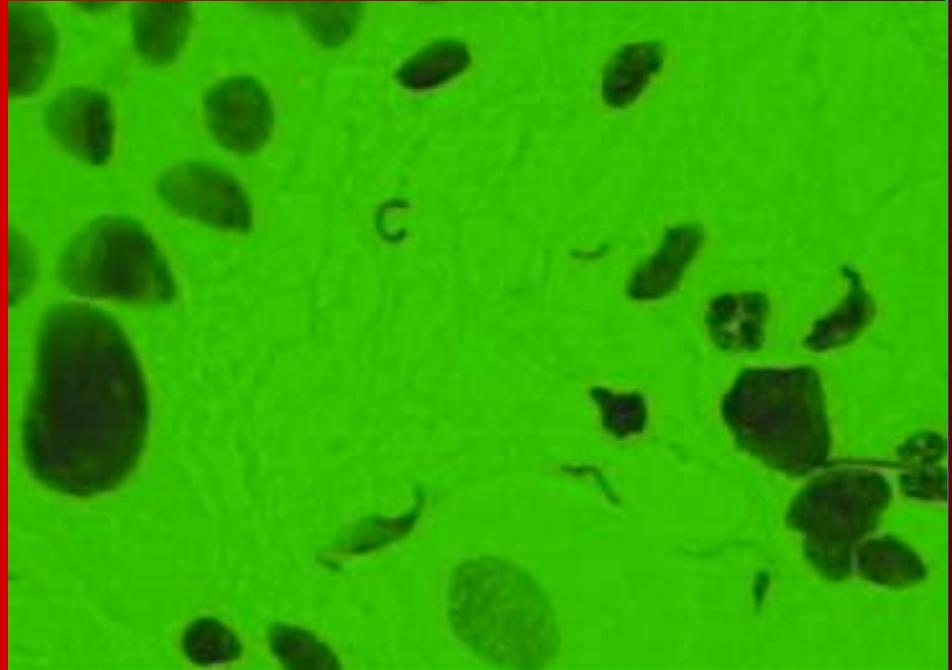
Name(n): SAH 149716 Blutbild / BILDGEMÄSSIG 28.11.18
 Geburtsdatum: 08.04.1961 Alter: 57 Jahre Organisationsnr.: 0456
 Adresse: 5020 Salzburg Adresse: 5020 Salzburg

DNA - Zytometrie



Reinstellung: hyper-tetraploide Stammlinie bei 4.7n (mit Hyperkation)
 20 Einzelzellen oberhalb 5n (bis 162.5c)
 Empfehlung: hochgradig atypisch, polyploid / aneuploid über 10c
 unmittelbare Histo anfert.

hist: SBS-Analyse V1U-II / 660



21.8c	22.0c	22.5c	22.7c	23.2c	23.6c	23.7c	24.1c	24.4c	24.5c	24.7c
24.8c	25.5c	26.5c	27.8c	28.2c	28.3c	29.0c	29.5c	29.7c	30.0c	34.2c
34.5c	37.0c	38.0c	39.0c	40.6c	43.3c	43.3c	44.3c	44.6c	48.6c	48.7c
50.2c	59.6c	68.5c	122.7c	162.5c						



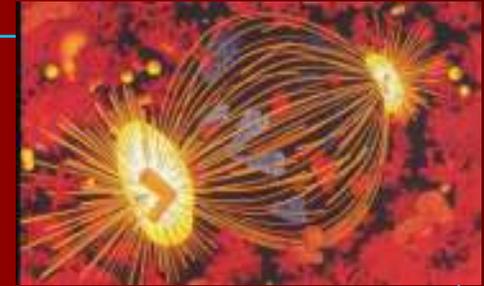
DNA-Zytometrie



	2006 - 2011		2016 / 17	
• Zyto – präp. insges.	442	115	140	628
• DNA – Zytometrien	1	619	415	0,29%
davon				
• Histo. abgeklärt (Konisation)	424	26%	65	16%
Rest :				
• Bestätigung einer IgSIL - keine Indikat. für Kon				
- anstatt einer PE				

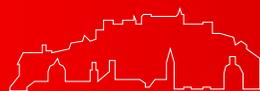
Patienten werden BERUHIGT kontrolliert trotz überwiegender
HPV - positivität

DNA-Zytometrie



- Validierungskriterien

	DNA	Zyto	Histo
• euploid / diploid	2c	neg.	neg.
• tetraploid	4c	II w, III - Ig SIL	neg, entz, reakt
• polyploid	4c/8c	III, (IIID)	entz, CIN I
• aneuploid	< 9c	(III D) / IV	CIN I, II
• polyploid + aneuploid		IV	CIN III / CIS
• aneuploid	> 20 c	V	CA



DNA-Zytometrie



Validierung

2006-11 2016 /17

- Exakte Übereinstimmung DNA = Histo 55 %
- DNA richtig pos., 1 Stufe auf / ab 35 %
- **Sensitivität** 90 % 86 %
- DNA als alleinige Indikat. für Konisation (Zyto pos., unterbefundet, Ind. für DNA) 36 %

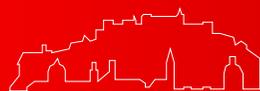


DNA-Zytometrie



Schlußfolgerung :

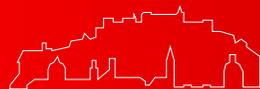
- 1. DNA Zytometrie als ergänzende Methode im Rahmen der Cervix - CA vorsorge mit hoher Sensitivität
- 2. DNA Zytometrie ist per se keine Screeningmethode, die Indikation dafür stellt der auff. zytolog. Abstrich
- 3. Die Abstrichqualität (geringe Zellzahl, Haufenbildung etc.) schränkt auch bei der DNA Zytometrie die Befundqualität ein, Verunreinigungen werden eliminiert



Indikation

für DNA – Zytometrie am zytolog. Präparat

- **Unklare Routine – Zyto – Befunde:**
 - a) **persistierend gering auffällige Routine – Zyto – Befunde über lange Zeit (restriktive OP – Indikation)**
 - b) **Bestätigung eines negativen Folgebefundes nach positivem Vorbefund**
- **Positiv zytolog. Befunde bei relativer Kontraindikation zur Abklärung (z.B. Gravidität, sehr junge Patientin etc.)**
- **Rezidivierend positiv zytolog. Befunde bei stat. Post Konisation**
- **Prognost. Relevanz bei „low grade“- Histo und „high grade“- Zyto**
- **Entscheidungshilfe für weiterführende Eingriffe in Einzelfällen**



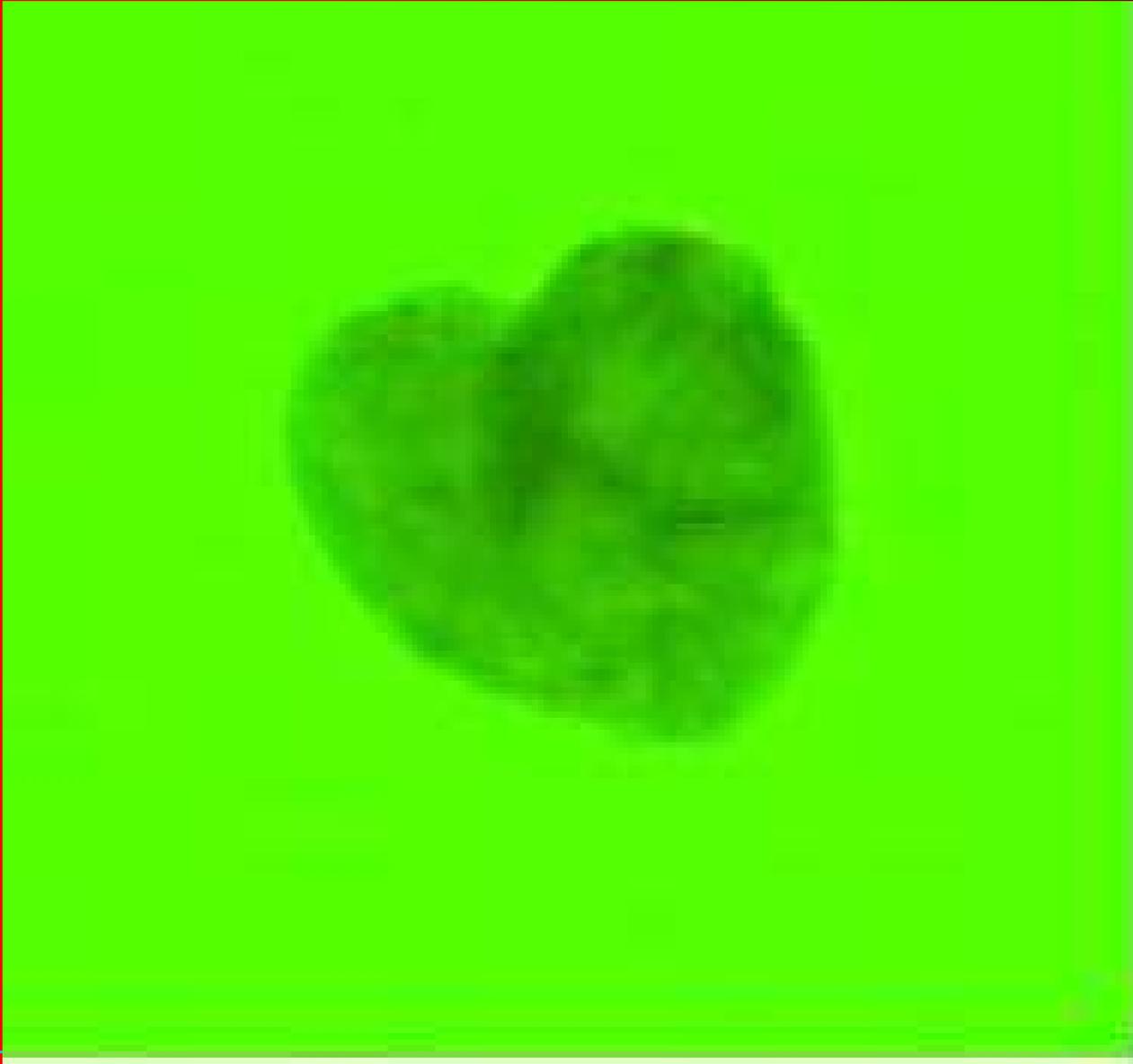
DNA-Zytometrie

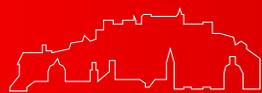


Validierung

- Exakte Übereinstimmung DNA =Histo 55 %
- DNA richtig pos., 1 Stufe auf/ab 35 %
- **Sensitivität 90 %**
- DNA als alleinige Indikat.für Konisation
- (Zyto pos.,unterbefundet, Ind. für DNA) 36 %
- DNA überbefundet (H: CIN I) 9,6%
- DNA falsch neg. 2,3%







Biochemische Methoden

Nachweis von Bio-Markern



I) HPV: Hüllprotein L1 – Nachweismethode: Viroactiv®

L1 – kapsid protein **nachweisbar**: Zeichen positiver Immunantwort → gute Prognose

L1 – kapsid protein **fehlend**: Zeichen negativer Immunantwort → schlechte Prognose



Biochemische Methoden

Nachweis von Bio-Markern

I) HPV: Hüllprotein L1 – Nachweismethode: Viroactiv®

L1 – kapsid protein **nachweisbar**: Zeichen
positiver Immunantwort → gute Prognose

L1 – kapsid protein **fehlend**: Zeichen
negativer Immunantwort → schlechte **Prognose**



Biochemische Methoden

Nachweis von Bio-Markern

II) Onkogene E6 / E7:

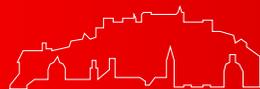
Neoplastische Transformation nur durch Störung des Zellregulationszyklus möglich – **G1 / S Übergang**

Unkontrollierte Zellproliferation – ANEUPLOIDIE
Protein E7 „treibt“ den Zellzyklus an
Protein E6 antiapoptose Wirkung (lässt Zelle nicht absterben)

➔ Kontinuierliche Expression dieser viralen Onkogene entscheidender Schritt der HPV induzierten Carcinogenese

Ohne dieser Zellunordnung entsteht KEIN CA
Alleinige Virusvermehrung ➔ Koilozytose ➔ CIN I

(Nachweis der Proteine E6 / E7 in klinischer Erprobung)



Immun-Zytologie

Protein 16 ^{INK4a}

da eine direkte Bestimmung der viralen Onkogene E6 und E7 methodisch bisher für die Routine zu aufwändig ist, kann der Nachweis von **p 16** als Zeichen für den Beginn einer viralen Onkogenese gewertet werden.

Nachweis möglich am zytologischen Präparat:
bei Vorliegen einer de-regulierten Virusvermehrung
Über-expression von p 16



Braun färbung des Zytoplasmas

Spontane Remission CIN III 32 %

*Falsch positive Ergebnisse im Bereich der Drüsen-,
Endometrium - und Metaplasiezellen möglich !*



Immun-Zytologie

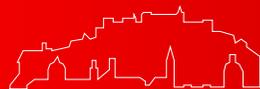
Proliferationsmarker Ki - 67

Bei der onkogenen Transformation der Zervixzelle durch persistierende high risk - HPV Infektion kommt es zu einer Über-expression von Ki – 67

Nachweis möglich am zytologischen Präparat:
Regulationsstörung der Zellzykluskontrolle



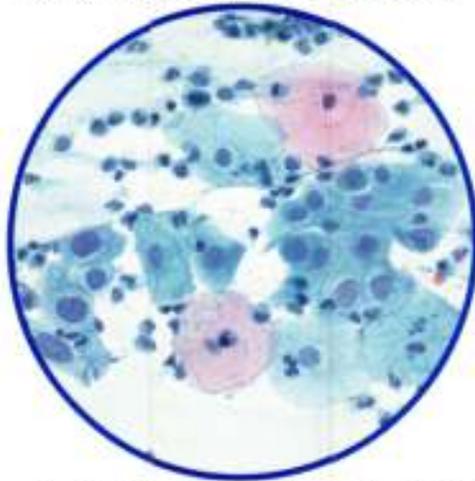
Rot färbung des Zellkerns



CINtec *PLUS*

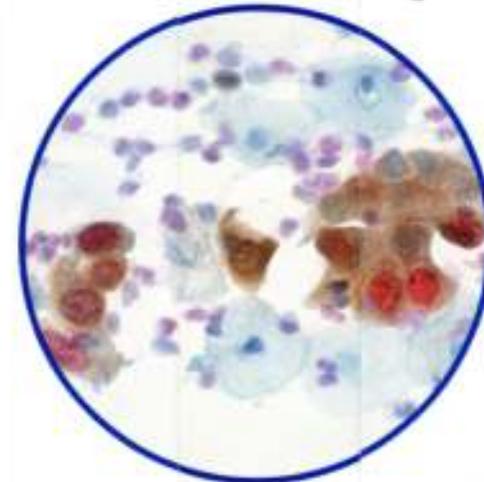
Biomarker p16 / Ki-67

Konventionelle Pap Färbung

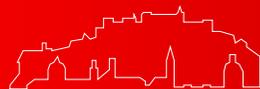


Eine rein morphologische Untersuchung des Abstrichmaterials reicht für eine zweifelsfreie Diagnostik häufig nicht aus.

CINtec[®]PLUS Färbung



Der Nachweis der CINtec[®]PLUS Biomarkerkombination ermöglicht eine weiterführende Diagnose und schafft somit ein erhöhtes Maß an Sicherheit.



p16^{INK4a} am Zyto - Präparat



HPV -

Humanes Papilloma Virus



Kleinzelliges Carcinom

Jeder 2. PAP IV-Befund hat negative Vorbefunde

Beginn der kleinzelligen CA-Form ist die Basalzellhyperplasie (BZH)
Das CA entsteht über eine atypische BZH (zytologisch) in Kombination mit zusätzlichem HPV-Infekt.



PAP IV hervorgehend aus PAP II

CA-Aufteilung

- 70 % unverhorntes Plep-CA
- 20 % kleinzellig
- 7 % verhorntes Plep-CA
- 3 % Drüsenzell-CA

Prof. Nauth



HPV-Nachweis

(Humane Papilloma Viren)

 Bisher >100 Typen

 Genital: 2 Gruppen

 Low risk – Gruppe (6/11/42/43/44)
 High risk – Gruppe (16/18/31/33/35/39/45/
51/52/56/58/59/68)

 Hohe Durchseuchungsrate

 85 % der Frauen zwischen 18 und 60 sind positiv

 HPV-Nachweis – hohe Sensitivität (fast 100 %)
 hoher neg. Vorhersagewert
– geringe Spezifität für Carcinogenese



HPV

hc2 HPV-Test

- **Bürstenabstrich am / im Muttermund**
Versand im flüssigen Transportmedium od. liquid preparation
- **Nachweis der HPV, Typisierung in 2 Gruppen (G1 low risk, G2 high risk)**
- **Hybridisierungstechnik**
- **prim. HPV Screening entdeckt NUR die Infektion und KEINE Läsion**
- **90 % vorübergehende Infektion**
- **1,3 % auffällig morphologische Befunde → → Carcinom ?**

→ **Identifizierung einer Risikopopulation**
→ **Veranlassung zur Suche nach Läsion mittels Kolposkopie und Biopsie**



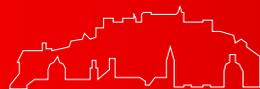
Indikation

für HPV – hc2 - Test

- Unklare Zytologie (II+ / III) + HPV – assoziierte Veränderung
- Rezidivierender PAP IIID + HPV – assoziierte Veränderung
- >30. Lj. – höheres Risiko der Progression bei CIN I
- Zusätzliches Risiko: Rauchen, (Pille ?)
- Reduzierte Immunitätslage

KEINE Indikation bei PAP IV / V

Kosten !!4 - 5x Routine-Zyto



HPV- Impfung

(Humane Papilloma Viren)

● Virus Typen 6/11 und / bzw. 16/18 und zus. 31/33/45/52/58 ab 2016

● Genital: 2 Gruppen

➔ Low risk – Gruppe (6/11/42/43/44)
➔ High risk – Gruppe (16/18/31/33/35/39/45/
51/52/56/58/59/68)

● Impfung als Prophylaxe VOR einer sex. Übertragung - Alter ??

● schützt vor HPV 6 /11 – condylomata acc. (zu 90% nach 4 Jahren)
HPV 16/18 et al. – CIN II / III (40% reduz.) und Carcinome
im Bereich Vulva, Cervix, Penis, Anus und Larynx

● ➔ KOSTEN

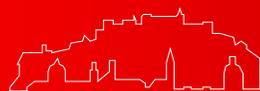




Abb. 2: Organisiertes Screening mit Einladungsmodell in Deutschland ab 2018. Die geschlechtspezifische Prävalenz von HPV bei Frauen ab 30 Jahren, wie Pap-Abstrich und positivem HPV-Test, ist höher als bei Männern ab dem 30. Lebensjahr (Lichtenberg et al.).

lente HPV-Impfstoff könnte nochmals eine deutliche Verbesserung in der Impfeffektivität bringen. Über 14.000 Frauen, Mädchen und Jungen wurden in ein neues Impfstudienprogramm aufgenommen, in dem der Neutrieb-HPV-Impfstoff mit dem etablierten tetravalenten HPV-Impfstoff Gardasil verglichen wurde.⁷ Der multivalentere Impfstoff enthält zusätzlich die fünf HPV-Typen 31, 33, 45, 57 und 58, sodass eine theoretische Impfeffektivität gegenüber dem invasiven Zervixkarzinom von 90%, gegenüber CIN 2/3 von 75–85% und gegenüber CIN 1 von 70–80% eingeschätzt ist.⁸

Vulva und Vagina. Die Zulassung ist inzwischen der amerikanischen FDA schon erfolgt und wird 2018 in Europa erfolgen. Auch deswegen erfolgt bei zu erwartender Reduktion von CIN und invasiven Zervixkarzinomen in einigen Ländern die Umstellung von Pap-Abstrich auf einen HPV-basierten Test (USA, Niederlande, Belgien, Australien z.B.).

Allgemeine Studienlage HPV-Screening versus Pap-Abstrich

In der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs ist nach langer Zeit ver-

schieden zu HPV-Screening versus Pap-Abstrich wurden fast 100.000 Frauen im Alter von 20 bis 64 Jahren über durchschnittlich sechseinhalb Jahre nachverfolgt.⁹ In diesem Zeitraum traten 107 invasive Zervixkarzinome auf, mit einem Verhältnis von 0,60 (95% CI: 0,40–0,89) zwischen HPV- und Zytologie-Gruppe. Während sich in den ersten zweieinhalb Jahren noch eine ähnliche Detektionsrate in beiden Gruppen zeigte, war die Rate an Karzinomen in der HPV-Gruppe im weiteren Verlauf signifikant niedriger (relative Rate 0,30; 95% CI: 0,15–0,60). Insgesamt er-

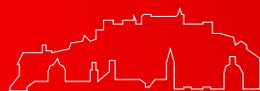
PAP – test versus HPV-basiertes screening



Zyto – PAP Test

*opportunistisches screening seit 50 Jahren
(passend, gelegen.... wer will !!)*

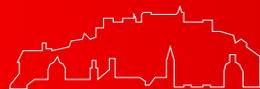
- CA - inzidenz um 60 – 70% gesenkt
- ca. 50.000 (D) Konisationen wegen CIN I-III
(CIN I-III rechtzeitig – vollkommen heilbar)



HPV - screening

persistierende Infektion mit hr-HPV ist Voraussetzung für ein Cervix – CA

- HPV 16/18 für 70% der CA`s verantwortlich
- HPV test unterscheidet nicht zw. HPV –infizierten und klinisch erkrankten Frauen
- mehr als 50% aller Frauen durchlaufen im Laufe des Lebens einen hr-HPV Infekt
- nur 3% (ohne Vorsorge) entwickeln ein CA



organisiertes HPV-screening in Deutschland 2018

- alle Frauen zw. 20 und 60 werden
alle 5 Jahre angeschrieben
- zw. 20 und 30 nur Zytologie empfohlen
HPV screening zu hohe Prävalenz für hr-HPV
- ab 30 Wahlfreiheit
alle 5 Jahre HPV test, wenn auff. Zyto etc.
oder jährlich PAP test, wenn auff. HPV etc.



Regelmäßigkeit
Gute Abstrich- und Befundqualität

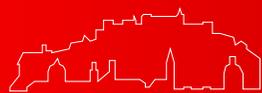
ROUTINE-Zytologie

HPV-Diagnostik (wo indiziert)

DNA-Zytometrie

Für Grenzbereiche





Danke
für Ihre
Aufmerksamkeit