



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE  
ODDZIAŁ W GLIWICACH

# Nowe możliwości diagnostyczne zmian nowotworowych szyjki macicy.

Ewa Zembala-Nożyńska  
Zakład Patologii Nowotworów

# Historia badań cytologicznych



**1926- Aurel Babes (1886-1961) Bukareszt, Rumunia-  
odkrycie rozmazu cytologicznego**



**Georgios Papanicolaou (1883-1962)** Nowy Jork –rozmaz cytologiczny,  
**1942 r** pierwsza klasyfikacja

Class	Description
I	Absence of atypical or abnormal cells
II	Atypical cytology, but no evidence for malignancy
III	Cytology suggestive of, but not conclusive for, malignancy
IV	Cytology strongly suggestive of malignancy
V	Cytology conclusive for malignancy

From Papanicolaou, 1954

# Screening Cervical Cancer

- The Pap Test has been the most successful cancer screening program in history
- Cervical cancer incidence and mortality have dropped in all populations with organized screening programs
- In unscreened populations death from cervical cancer remains high, especially in developing countries

**1944- pierwsze badania screening  
Anglia, Skandynawia**

**1949 –pierwsze badania screening  
USA**

**1988- pierwsza klasyfikacja  
Bethesda**

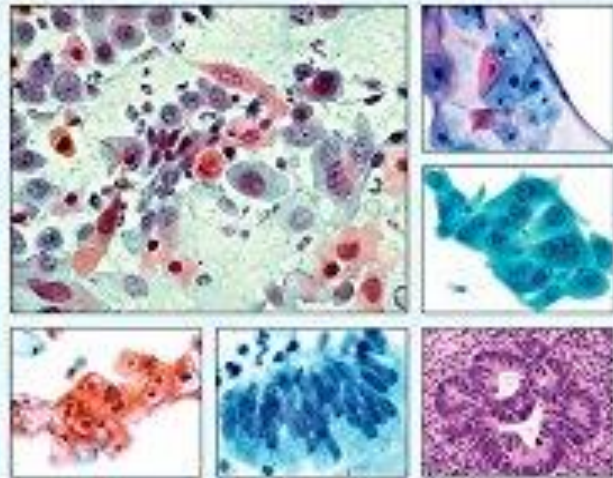
Download The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes | Online

The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology  
Definitions, Criteria, and Explanatory Notes (Third Edition)

# ベセスダシステム 2014 アトラス

子宮頸部細胞診報告様式

Ritu Nayar · David C. Wilbur 編  
平井康夫 監訳



丸善出版

# The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology

Definitions, Criteria,  
and Explanatory Notes

Third Edition

Ritu Nayar  
David C. Wilbur  
*Editors*

 Springer

**2005 – program profilaktyki raka  
szyjki macicy w Polsce**

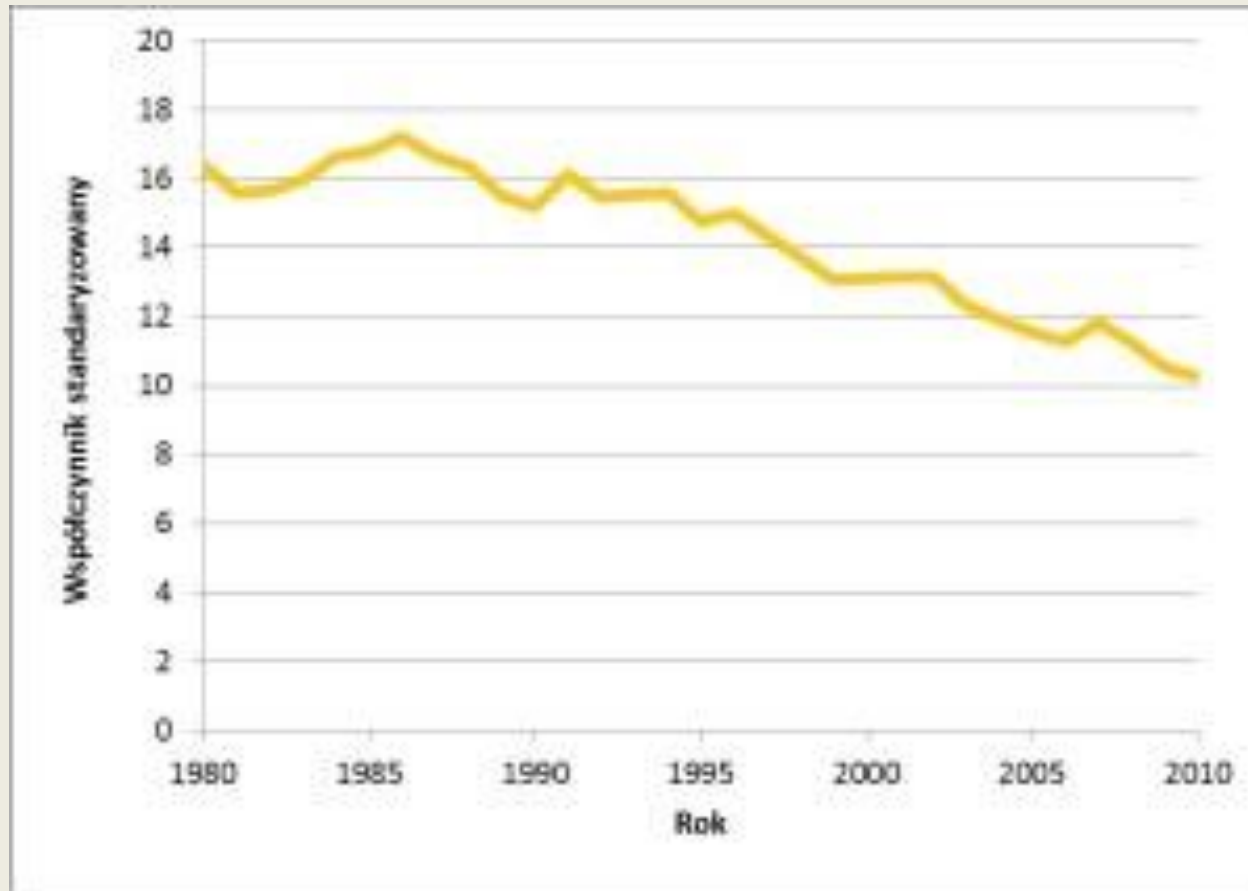
# **Rak szyjki macicy w Polsce**

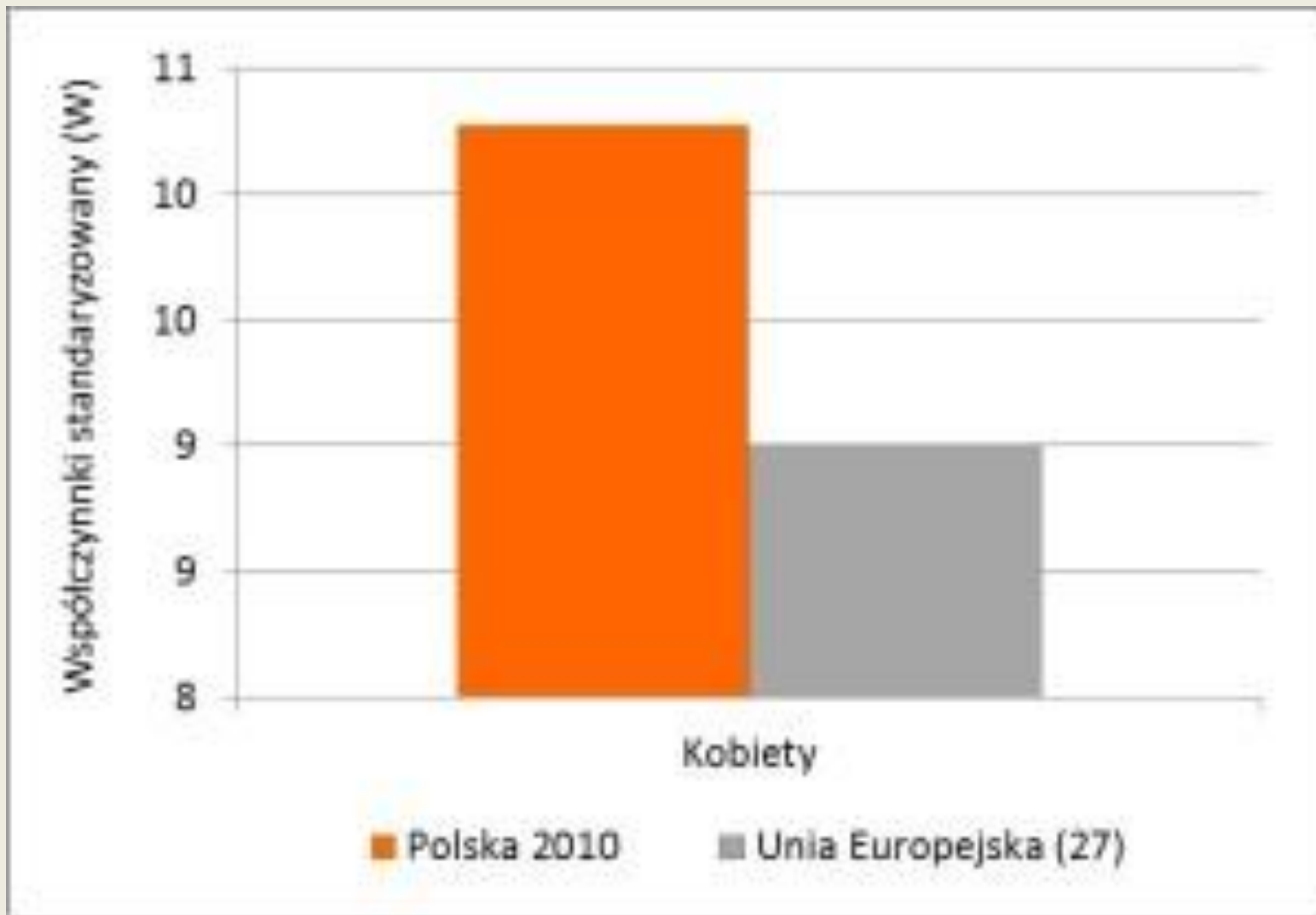
**6-co do częstości  
(4,4 % nowotworów u kobiet)  
1.730 zgonów rocznie**

# Zachorowalność na raka szyjki macicy

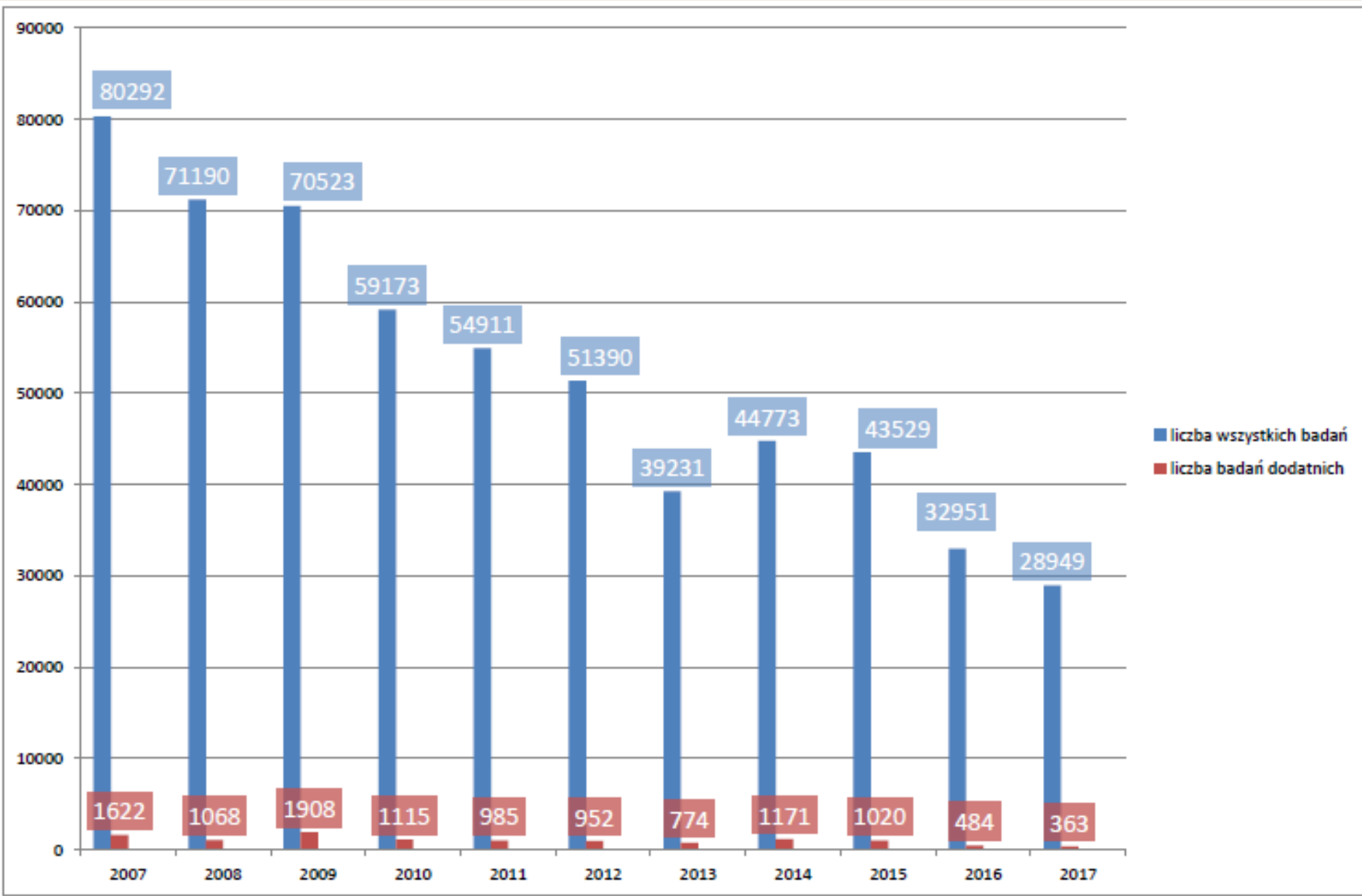
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	3532	19,4	16,4
1985	3837	20,1	16,8
1990	3658	18,7	15,2
1995	3856	19,5	14,8
2000	3597	18,1	13,1
2005	3263	16,6	11,5
2010	3078	15,5	10,3

# Zachorowalność na raka szyjki macicy





*Porównanie umieralności na raka szyjki macicy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej*  
<http://onkologia.org.pl>



Screening cytologiczny – Zakład Patologii Nowotworów, Gliwice

# **Konwencjonalna cytodiagnostyka**

**-niska czułość**

**-wzrost odsetka fałszywie**

**pozytywnych wyników**

**-niska jakość techniczna rozmazu**



# **Cytologia na podłożu płynnym (LBC)**

**-1996, 1999,2000 Thin Prep**

**-1999 Sure Path**

# **Dwie uznane techniki cytologii płynnej:**

## **Thin Prep**

- Filtracja próżniowa i przenoszenie na szkiełko

## **Sure Path**

- Wirowanie i sedymetacja w gradiencie gęstości







	ThinPrep	SurePath
Czułość	81,9%	83,7%
Swoistość	61,6%	66,9%
Fałszywie dodatnie	38,4%	33,1%
Fałszywie ujemne	18,1%	16,3%

Wyniki odnoszone były do wycinków histopatologicznych z CIN2

	Tradycyjny Pap	ThinPrep	SurePath
utrwalanie	Etanol	Metanol	Etanol
Wykonanie preparatu	Rozmaz na szkiełku	Wyplukanie szczoteczki w pojemniku	Szczoteczka pozostaje w pojemniku
Materiał komórkowy	Układ przypadkowy	Jednolity w kole 20mm	Jednolity w kole 13mm
Przechowywanie materiału cytologicznego	Brak powtarzalności próbki	3 tygodnie w 4°C 2 tygodnie w temp. pokojowej	6 miesięcy w 4°C 4 tygodnie w temp. pokojowej

# Pap stained Conventional, SurePath, & ThinPrep

Emerging technologies with special  
reference to cell block preparation  
Shidham VB



Conventional



SurePath



ThinPrep

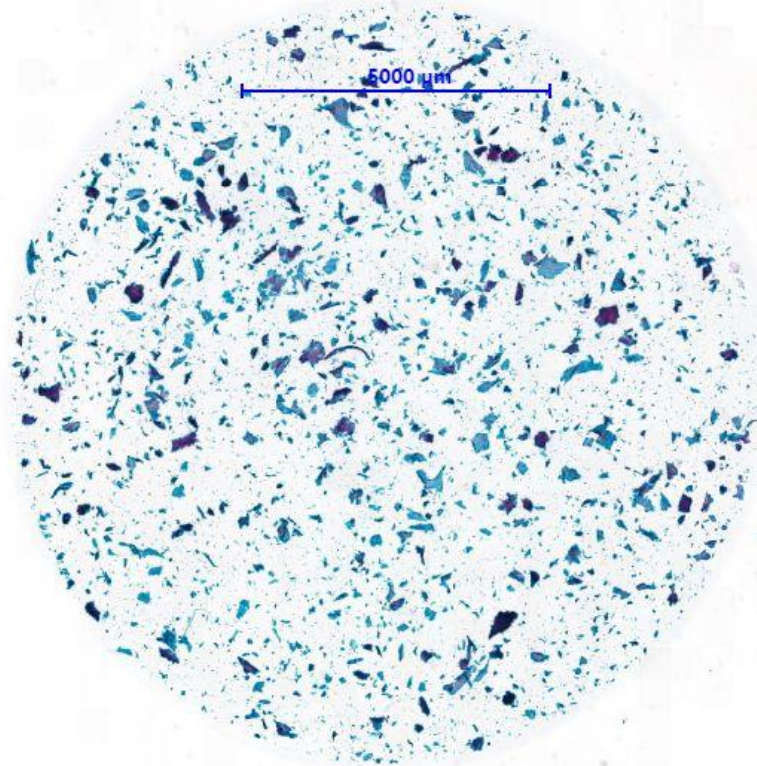


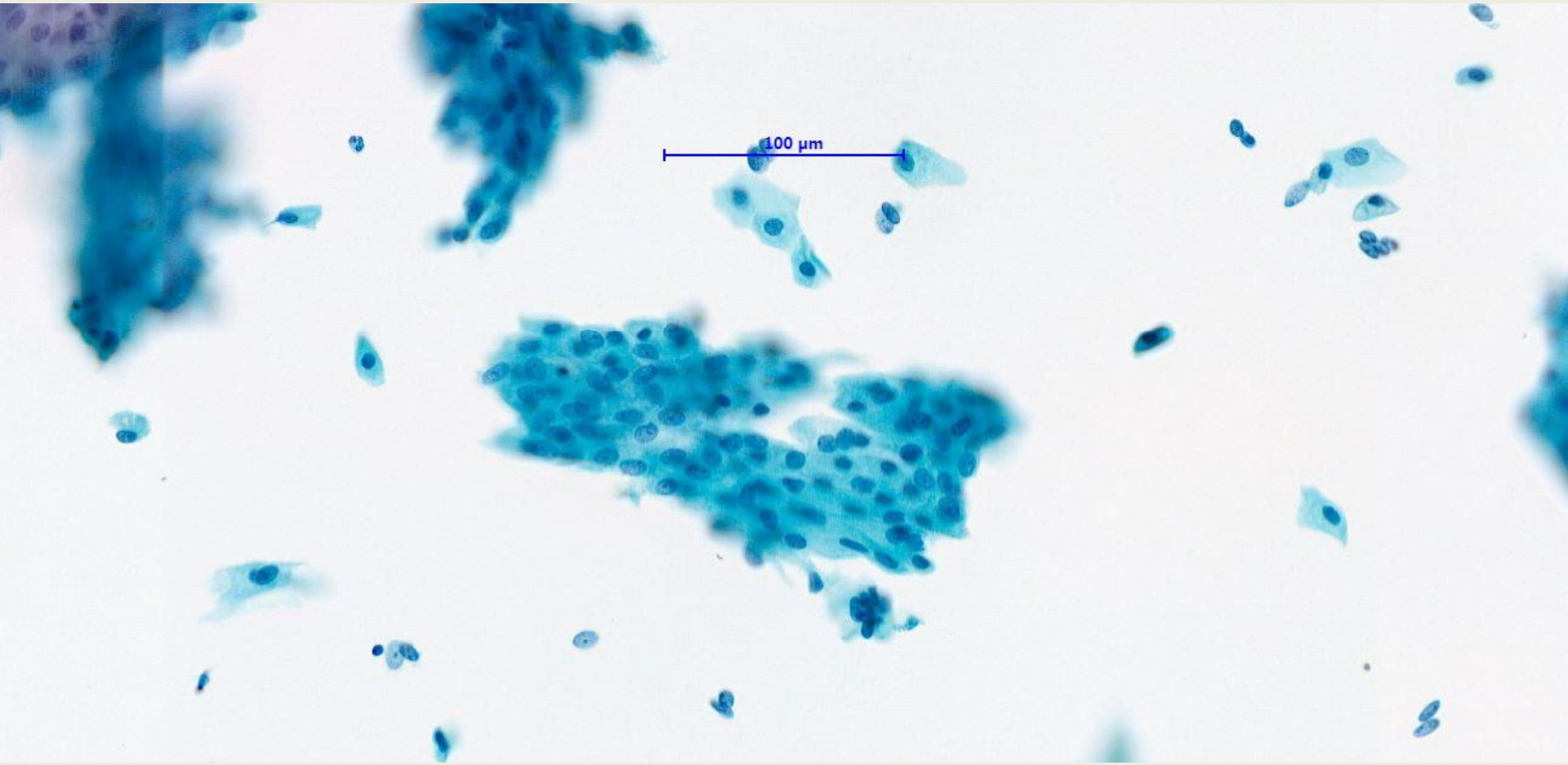
**BD TOTALYS™ SlidePrep System**



# **Zalety cytologii płynnej**

- podobna jakość rozmazu**
- powtarzalna jakość barwienia**





# Zalety cytologii płynnej

- likwidacja ograniczeń rozmazów
- eliminacja artefaktów, nakładania materiału, zanieczyszczeń,
- brak wysuszenia preparatów

**PRZEWAGĄ JEST JAKOŚĆ PREPARATU**

# Zalety cytologii płynnej

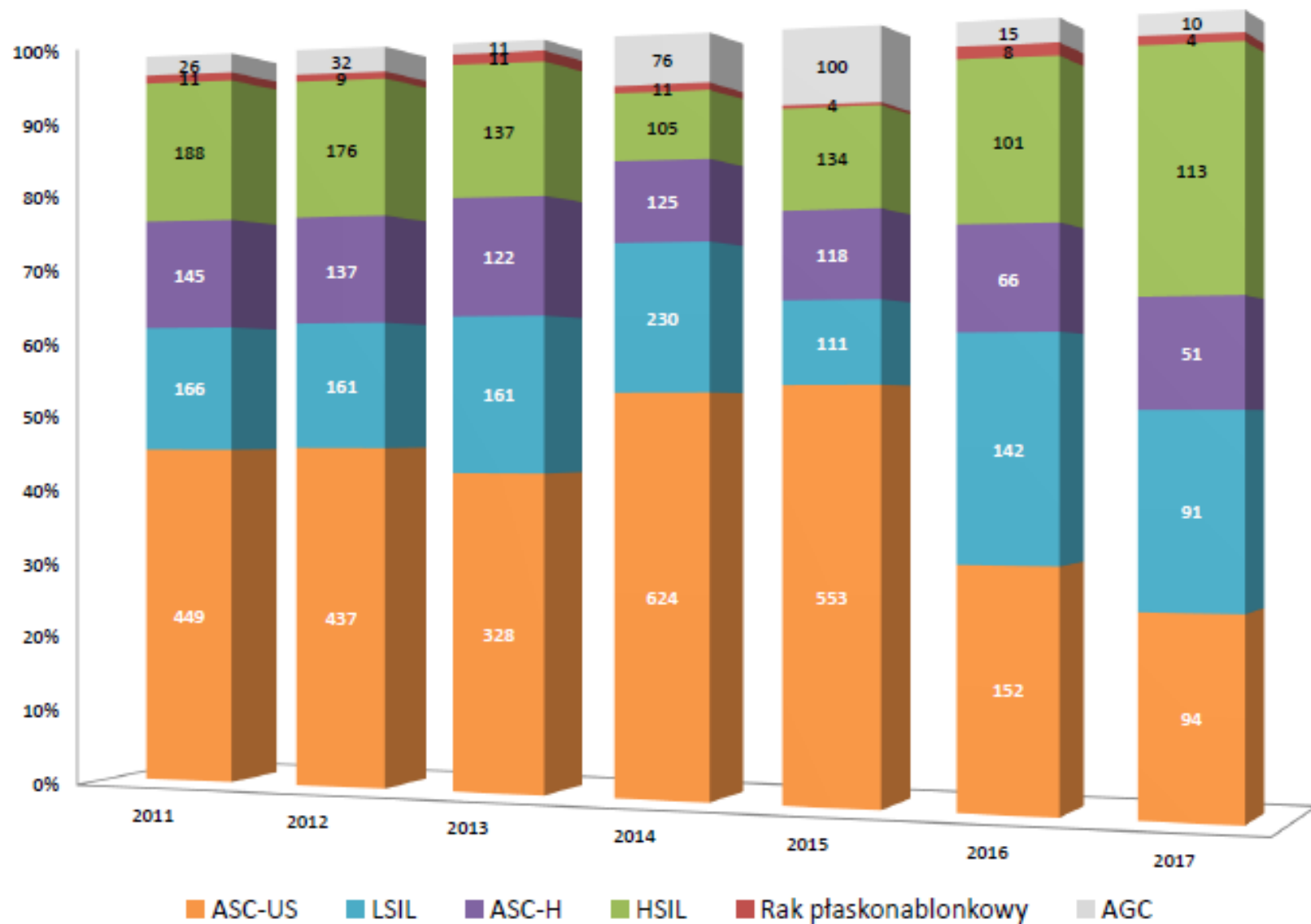
- zmniejszenie liczby erytrocytów i leukocytów,
- lepsza wizualizacja komórek nabłonkowych oraz mikroorganizmów zakaźnych

# Zalety cytologii płynnej

- powtarzalność badania,
- możliwość przechowywania osadu komórkowego ok. 1 miesiąc,
- możliwość wykonania badania molekularnego (wirus HPV) oraz badania immunocytochemicznego

# Zalety cytologii płynnej

Ograniczenie warunków szkodliwych  
(eliminacja ksylenu i acetonu)



# **Immunocytochemiczna metoda wykrywania procesów nowotworowych (neoplazja śródnabłonkowa)**

Równoczesna identyfikacja dwóch markerów  
w komórce (reakcja dwubarwna)

Test CIN tec Plus

*(Wysoka czułość w przypadkach CIN 2)*

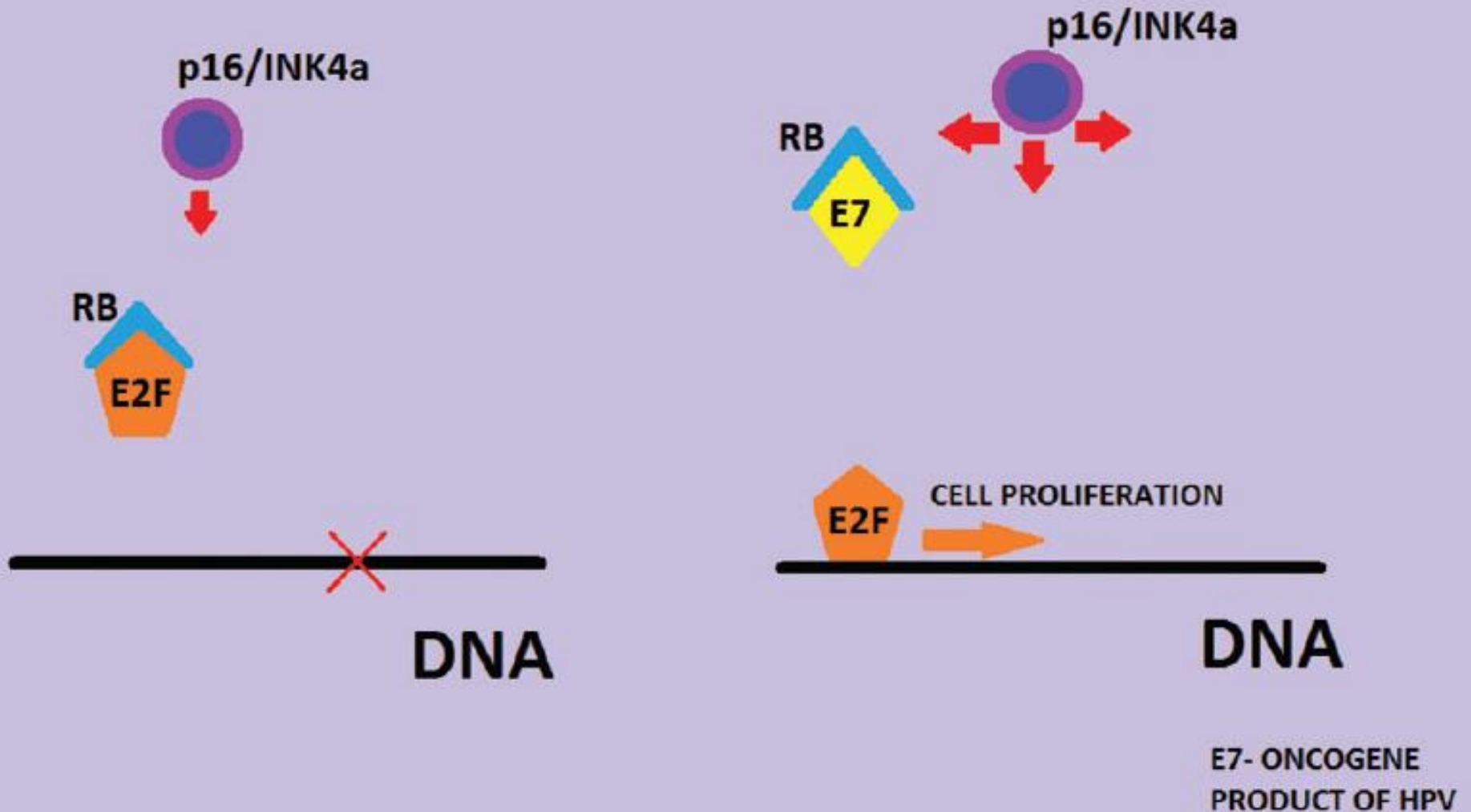
# Białko p16

- wzrost ekspresji związany z zakażeniem HPV
- inhibitor cyklinozależnej kinazy CDK 4/6

# Białko p16

- hamowanie fosforylacji białka pRb
- zatrzymanie podziału komórki w fazie G1.

*KONIECZNA OCENA MORFOLOGICZNA*



Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study. J Lab Physicians 2017;9:104-10.

# Białko p16



Odczyn: dyfuzyjny

ogniskowy

ujemny

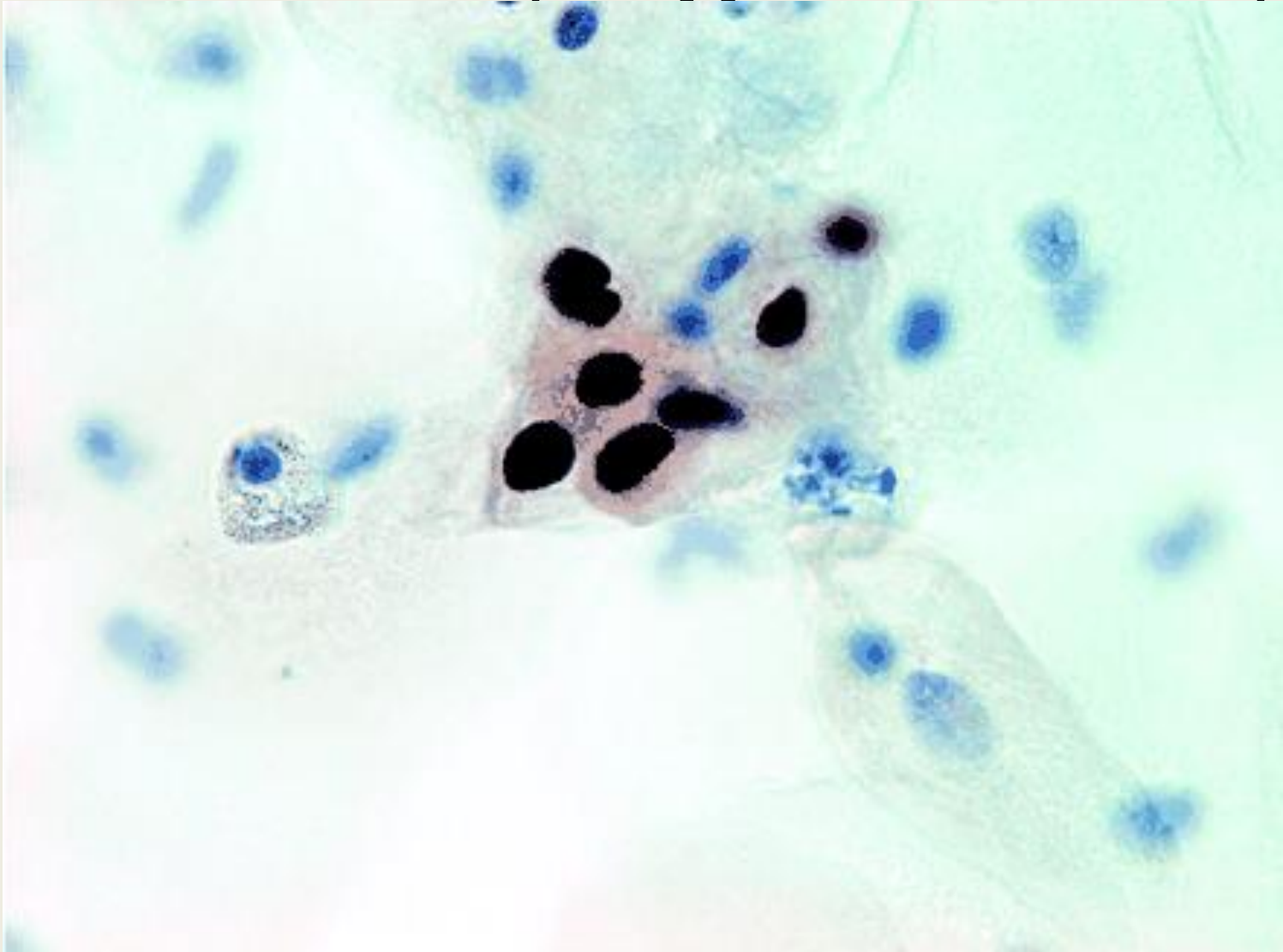
# Ki 67

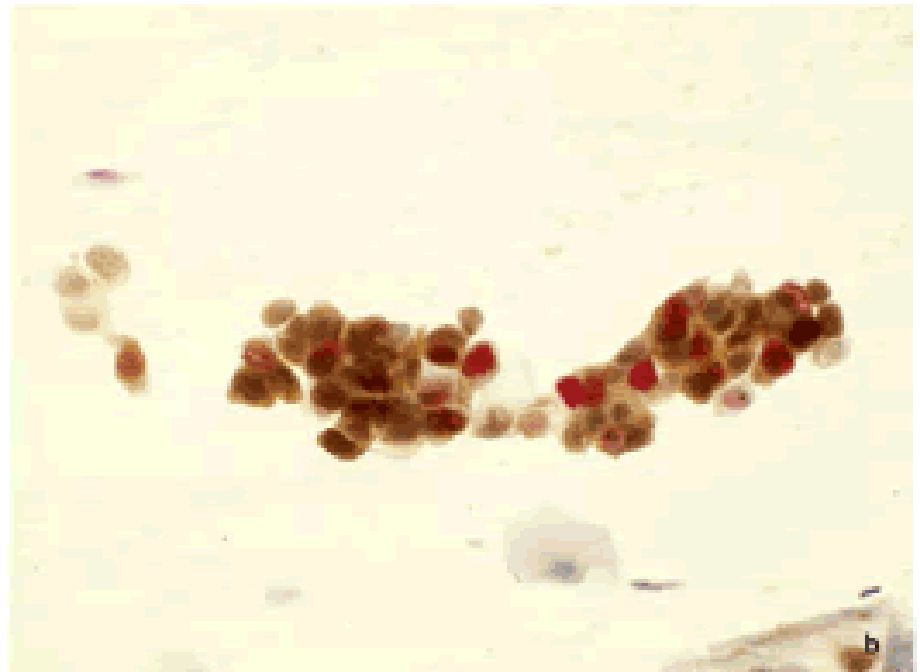
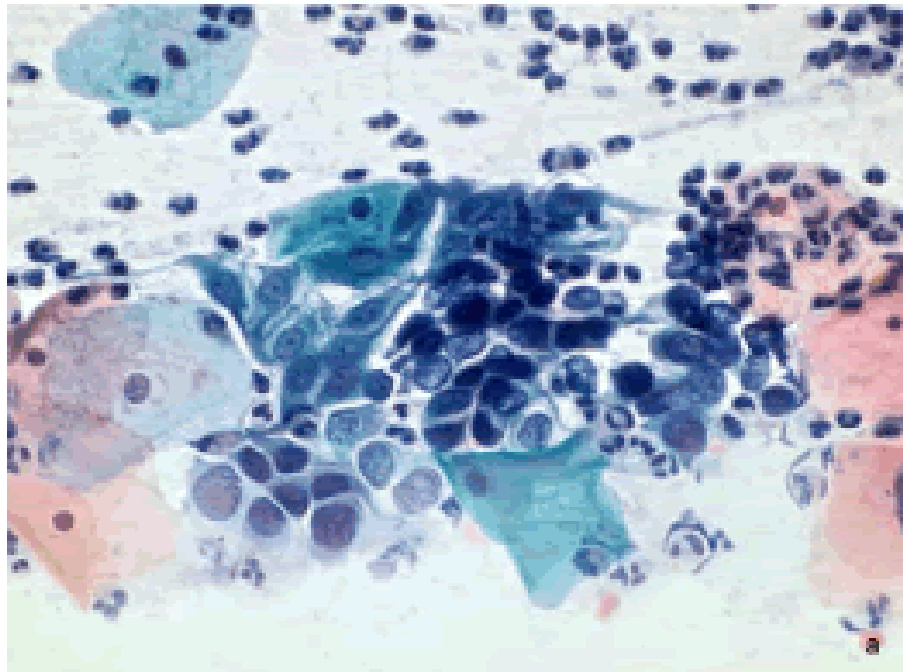
- wskaźnik proliferacji kodowany przez gen MK167
- ekspresja we wszystkich etapach podziału komórkowego G1, S, G2, M

# Ki 67

- brak ekspresji w fazie G0
- wzrost stężenia w jądrze komórkowym pod wpływem onkoprotein (E6 i E7) wirusa HPV

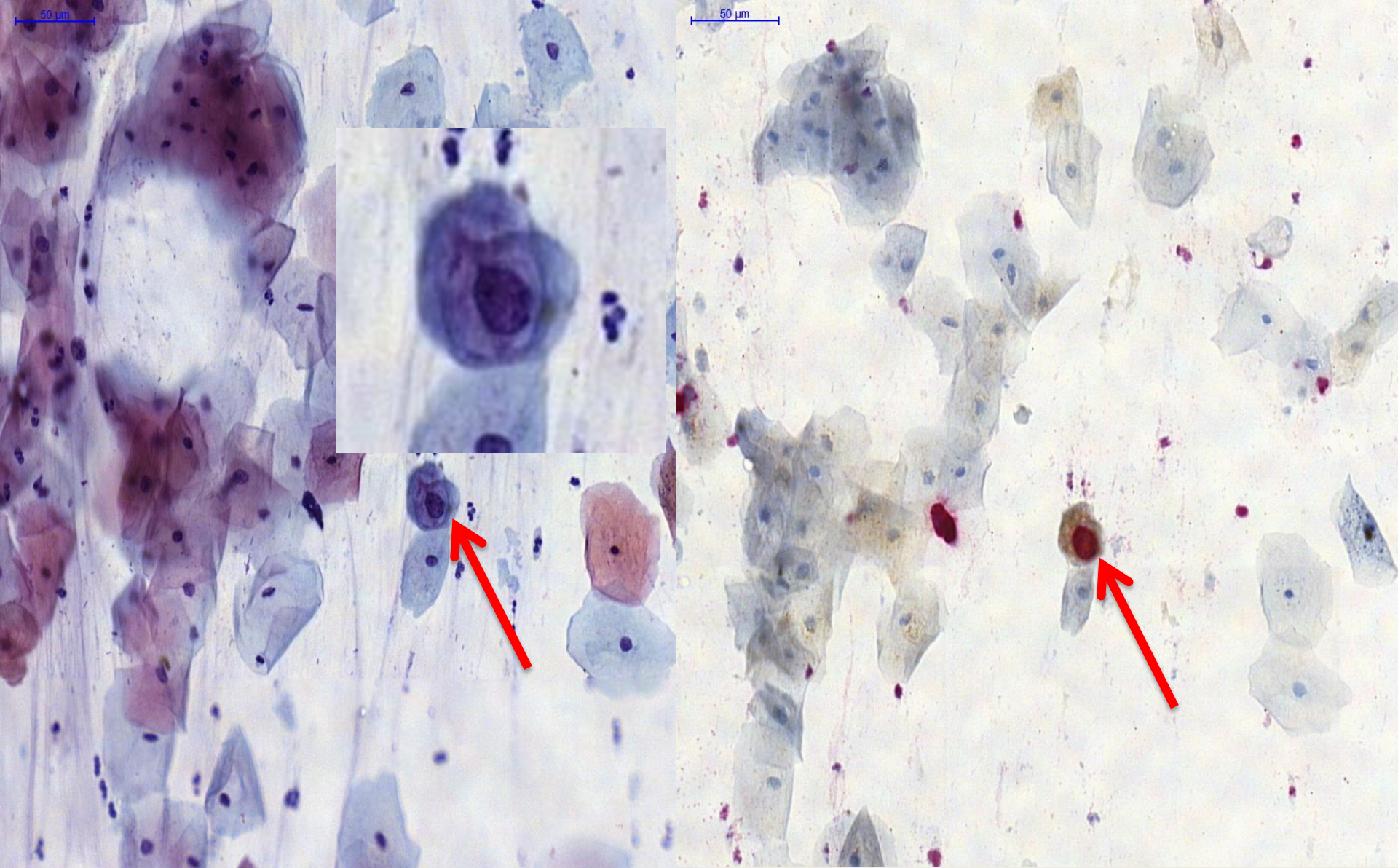
# Ki67 – dodatni odczyn w jądrach komórkowych

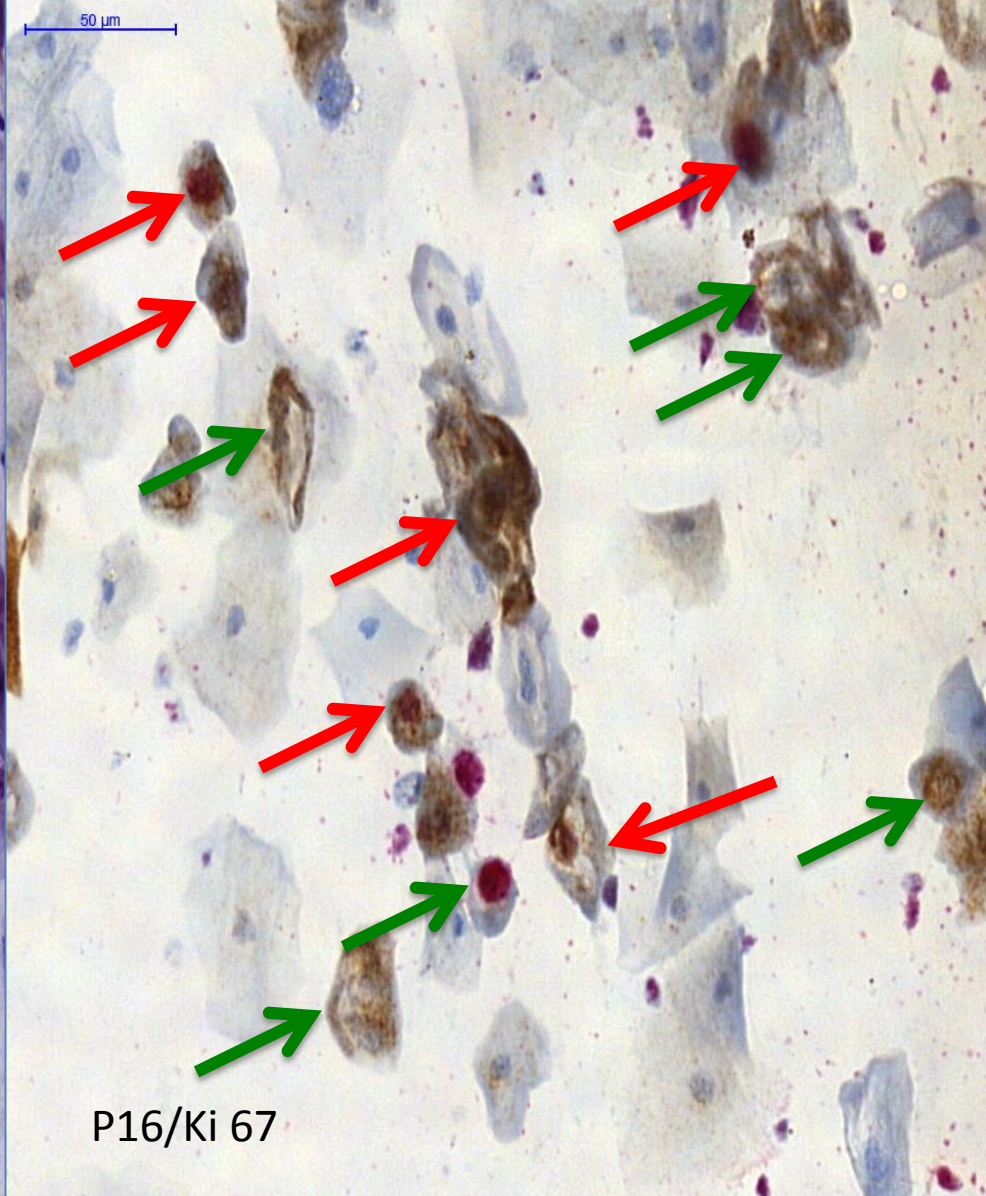
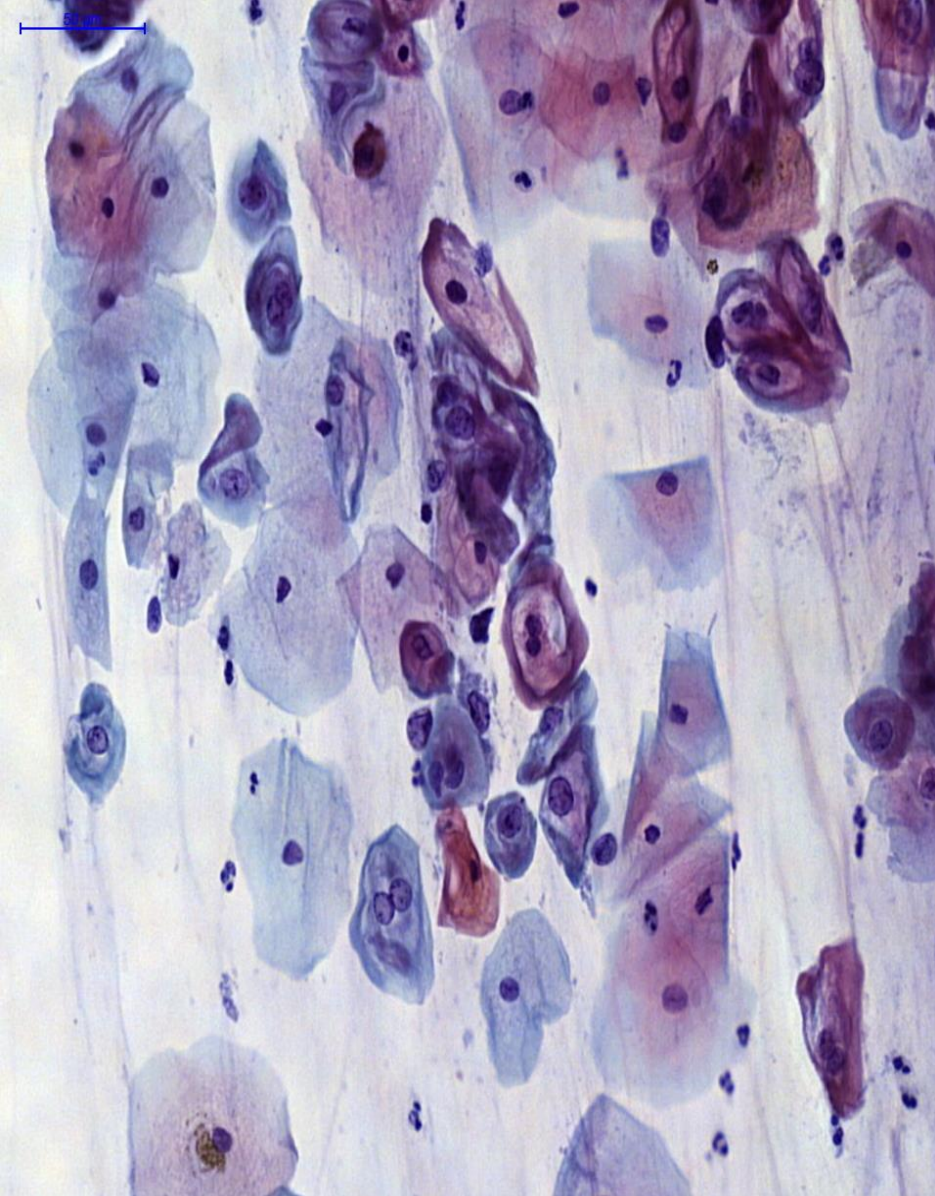




**Figure 4:** HSIL cytology: a- Papanicolau staining, High Grade Squamous Intraepithelial Lesion. b – p16/Ki67 immunostaining, dysplastic cells visible.

Korolczuk A i wsp. P16/Ki67 Dual Immunostaining in Conventional Cytology in Women with Positive Papanicolau Test. J Cytol Histol 2015;6:5

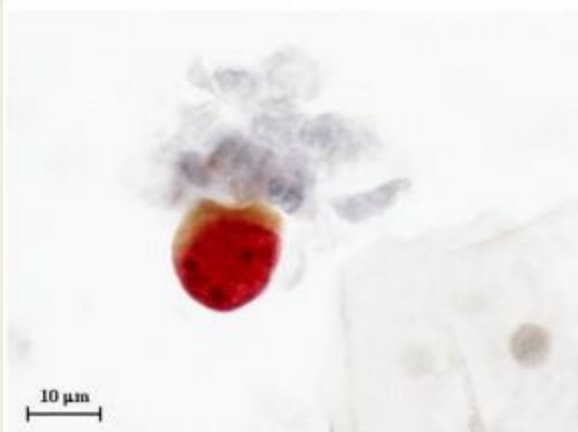
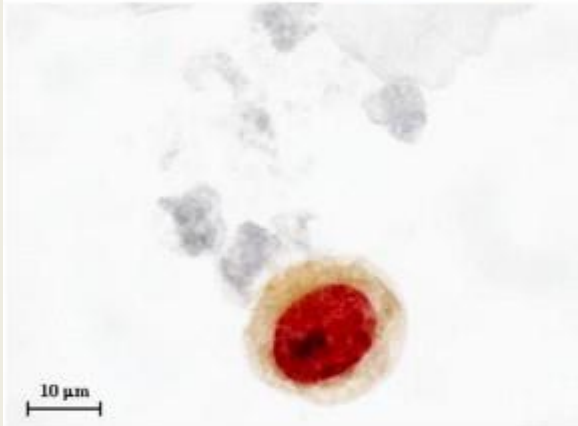
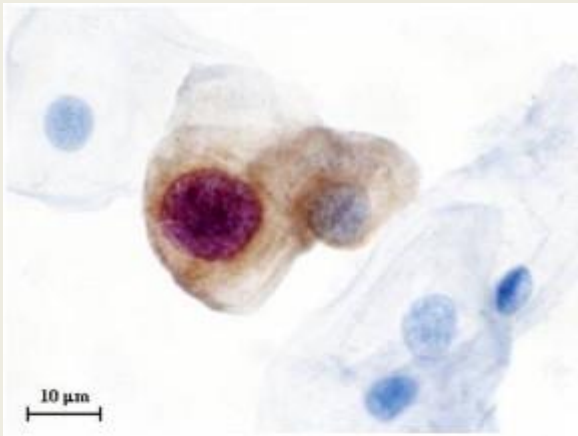




## Ki67/p16 (+)

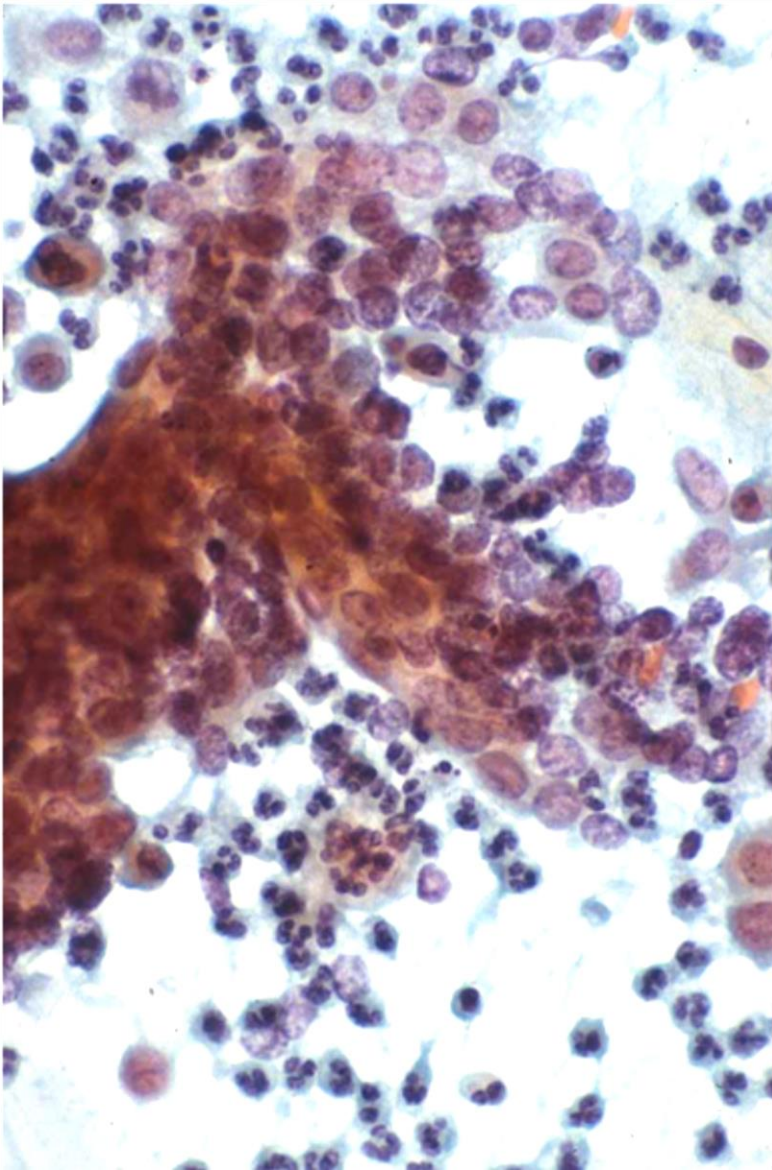
Autor	Liczba przypadków	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL
Korolczuk A. (2015)	68	43%	100%	64%	100%
Bergeron Ch. (2015)	1100	25%		52%	
Wentzensen N (2015)	1509	35%	31%		92%
Wentzensen N (2012)	625	40%	82,5%	68,8%	95,3%
Stanek-Widera A (dane niepublikowane )	173	28%	80%	68%	100%

# Pułapki diagnostyczne w ocenie reakcji Ki67/p16



Identyfikacja komórek gruczołowych

# Pułapki diagnostyczne w ocenie reakcji Ki67/p16



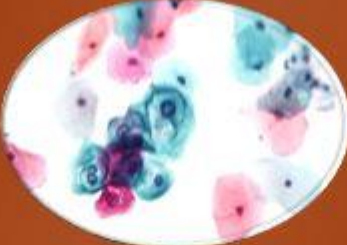
Nakładanie się  
granulocytów na jądra  
niezmienionych  
komórek nabłonka  
płaskiego

# Porównanie kosztów badań

Cytologia	70
Test DNA HPV	220
Test mRNA HPV	390
P16Ki67	100
Kolposkopia z pobraniem wycinka	600

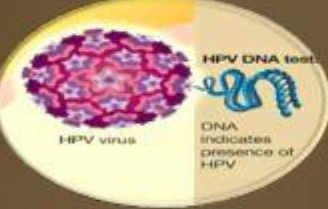
# Changing Cervical Screening

NOW



Cytology

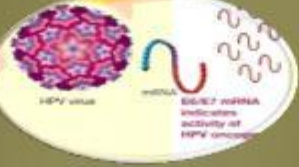
FUTURE



HPV DNA



Biomarkers  
[p16/Ki67]



HPV mRNA

