

Sylvia Constanze Schmidt  
Dr. med.

## **Konventionelle Zervixzytologie und HPV-Typisierung im primären Screening – diagnostische Wertigkeit von 2 Parametern in einem Routineuntersuchungsgut und Überlegungen zum verbesserten Screening durch die p16INK4a-Immunzytochemie**

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. F. Kommos

Durch die Einführung eines erfolgreichen Vorsorgeprogramms konnte in Deutschland die Inzidenz des Zervixkarzinoms um 60% gesenkt werden. Mittlerweile stagniert jedoch die Neuerkrankungsrate und der Maximaleffekt dieser Methode scheint erreicht zu sein. Neue Methoden im Zervixkarzinom-Screening sind der HPV-DNA-Nachweis und die p16INK4a-Immunzytochemie.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war eine Gruppe von 1057 Patientinnen, bei denen im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge zugleich ein HPV-DNA-Nachweis im Zeitraum vom 01.01.1999 - 31.12.2006 erfolgte. Es sollte zunächst untersucht werden, ob es sich um eine selektierte Gruppe von Patientinnen mit unterschiedlicher Verteilung der PAP-Gruppen ihres zytologischen Abstriches im Vergleich zum Gesamtkollektiv von knapp 50.000 Zytologien handelt, welche während des gleichen Zeitraumes untersucht wurden. Des Weiteren analysierten wir, welche Korrelationen sich zwischen den HPV-Befunden, den zytologischen Abstrichen, den histologischen Befunden und Ergebnissen der p16INK4a-Immunhistochemie zeigten. Auch sollten die einzelnen Screeningmethoden für die Entdeckung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht werden. Außerdem wurde der weitere Verlauf der Ergebnisse der PAP-Abstriche von Patientinnen nach einem festgestellten PAP IIID, PAP IIW, einem negativen oder einem positiven HPV-Nachweis beobachtet.

Die 1057 Patientinnen zeigten im Vergleich zum Gesamtkollektiv vermehrt auffällige PAP-Befunde, ein Drittel von ihnen wies eine HR-HPV-Infektion auf.

Etwa 80% der Patientinnen mit nachgewiesener HR-HPV-Infektion zeigten einen unauffälligen PAP-Abstrich, alle 11 PAP IVa- bzw. IVb-Befunde waren HR-HPV-positiv. Vier der sieben p16-negativen Patientinnen zeigten nicht-dysplastische Veränderungen sowie Condylome. Alle diffus-positiven p16-Fälle zeigten CIN-Veränderungen, 18 von 29 eine CIN III. 50/55 Fälle, welche einen negativen HPV-Befund und einen unauffälligen PAP-Befund hatten, zeigten nicht-dysplastische Veränderungen, jedoch auch drei eine CIN III. Etwa 2/3 der „PAP I/II + positiv für HR-HPV“-Fälle zeigten ein unauffälliges histologisches Ergebnis, jedoch drei von 33 Patientinnen eine CIN III. 9 von 11 auffälligen Zytologien + negativem HPV-Test und 2 von 26 der auffälligen Zytologien mit positivem HPV-Test waren histologisch unauffällig. 14 der Gruppe „auffällige Zytologie + positiver HPV-Test“ zeigten eine CIN III.

Alle nicht-dysplastischen Fälle zeigten eine negative p16INK4a-Immunhistochemie-Reaktion. Mit Ausnahme eines Falles, welcher fokal positiv war, zeigten alle CIN III-Fälle eine diffus-positiv Reaktion.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen war in der vorliegenden Untersuchung die Sensitivität der zytologischen Methode für die Erkennung einer höhergradigen CIN besser. So betrug sie für die Erkennung einer CIN II+ 75% und einer CIN III 77%. Die Spezifität für die Erkennung einer CIN II+ betrug 78% und einer CIN III 75%.

Im Vergleich dazu betrug die Sensitivität des HPV-Tests 82% für die Erkennung einer CIN II+ und 81% für eine CIN III. Demgegenüber betrug die Spezifität des HPV-Tests 65% für die Erkennung einer CIN II+ und 61% für eine CIN III. Damit bestätigen wir die Angaben aus der Literatur, dass die HPV-Bestimmung eine höhere Sensitivität für die Erkennung höhergradiger Dysplasien hat als die konventionelle Zytologie. Neue Methoden wie die p16INK4a-Immunzytochemie können möglicherweise das Früherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms in Zukunft optimieren.

