

Ärztlicher Leiter:

Dr. Chr. Börsch

Ärzte für Gynäkologie:

PD Dr. H. Ikenberg

Dr.-medic A. Xhaja

Arzt für Laboratoriumsmedizin:

Dr. R. Jochem

**In Kooperation mit privatärztlichen
Gynäkologie- / Zytologiepraxen:**

Prof. Dr. H. Breinl

Dual stain p16/Ki-67 Ergebnisse der PALMS-Studie

Wie bereits berichtet, konnte dank der hervorragenden Kooperation vieler unserer Einsender aus dem Raum Frankfurt und Wiesbaden die PALMS-Studie sehr schnell abgeschlossen werden. Mittlerweile wurde die Hauptpublikation zu dieser Studie in einer der angesehensten wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht (Ikenberg et al., JNCI; impact-Factor >14).¹ Zudem wurden die Ergebnisse auf mehreren wichtigen Kongressen (Eurogin, Zytologie-Weltkongreß, HPV-Weltkongreß, DGGG-Tagung,) vorgestellt. Somit kann nun über diese Daten im Detail berichtet werden. Sie können die Originalpublikation übrigens kostenlos im Internet herunterladen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096620>

Zum Hintergrund der Studie hatten wir sie ja schon informiert. Hier nochmal zusammengefasst:

Bei grenzwertigen (Pap IIK, III) oder leicht-mittelgradigen zytologischen Befunden (Pap IIID) ist eine Klärung des HPV-Status Leitlinienstandard und GKV-Leistung.

Allerdings wird selbst bei HPV-16 oder 18-Positivität die (große) Mehrzahl der Läsionen nicht zum Karzinom fortschreiten. Daher sind Progressionsmarker hier eine wertvolle Entscheidungshilfe. Zumal wenn keine Gelegenheit zur Differentialkolposkopie mit Biopsie besteht. Insbesondere bei jungen Frauen ist ja ein gewebeschonendes Vorgehen notwendig.

p16 ist ein normalerweise den Zellzyklus hemmendes Protein, welches bei Transformation von Zellen durch HPV-HR paradox überexprimiert und dann immunzytochemisch nachweisbar wird. Sein Nachweis ist ein Indikator für CIN mit hohem Progressionspotential. Das Vorkommen von p16 in normalen Zellen kann den diagnostischen Einsatz erschweren. Eine zusätzliche Färbung für den Proliferationsmarker **Ki-67** erhöht die Spezifität des Tests. Beim **Dual stain p16/Ki-67** werden deshalb beide Marker gleichzeitig bestimmt. Nur Positivität in derselben Zelle ergibt dann einen positiven Test (s. Abb.).

Die **prospektiv-randomisierte PALMS (Primary - ASC-US - Low-SIL - Marker) -Studie** ist eine europäische Multicenter-Studie, an der 27.349 Frauen im Routinescreening teilnehmen. Zytologie (teils konventionell, teils Dünnschicht), HPV-Test (hc2) und Dual-stain-Färbung wurden durchgeführt. Alle Frauen mit einem positiven Testergebnis (bei HPV erst ab 30 Jahren) erhielten eine Einladung zu Kolposkopie/Biopsie. Aufwendige Kontrolluntersuchungen validierten Zytologie, Dual stain und Histologie.

Im direkten Vergleich war die Sensitivität des p16/Ki-67 Dual stains für CIN2+ signifikant höher (90.1%) als jene der (im Rahmen der Studie überdurchschnittlich guten) Zytologie (66.4%). Die Spezifität hingegen blieb gleich (95.3% vs. 95.4%). Die Sensitivität des HPV-Tests war mit 96.4% sehr hoch, allerdings -wie bekannt- mit deutlich niedrigerer Spezifität (90.2%). Für einen möglichen Einsatz im primären Screening sind sicher noch weitere Studiendaten notwendig, aber es ist doch bemerkenswert, daß nun hierfür ein weiteres morphologisches Verfahren verfügbar ist, das sich, ähnlich wie die Dünnschichtzytologie plus Computerassistenz, mit HPV messen kann. Für die in den nächsten Jahren auf diesem Feld anstehenden Entscheidungen eine gute Perspektive.

Interessanterweise war bei Frauen unter 30 Jahren die Spezifität des Dual stains deutlich höher als über 30 Jahren, somit ist bereits jetzt eine Verwendung des Tests auch als Ergänzung der Zytologie ohne Auffälligkeit in dieser Altersgruppe möglich.

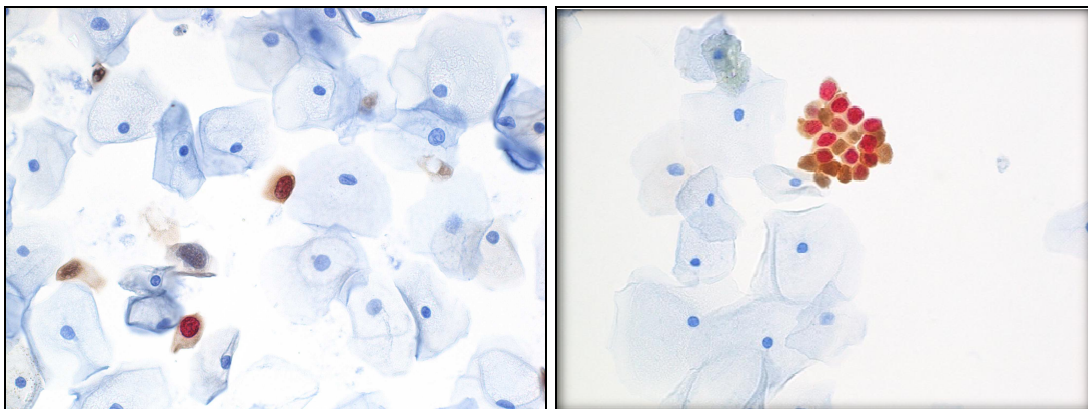
Bei **grenzwertiger** Zytologie (ASC-US ~ Pap I/II/III) und **niedriggradiger** Auffälligkeit (LSIL ~ Pap III/IV) fand Dual stain jeweils 94.4% bzw. 85.4% der dahinterliegenden CIN 2+ bei 50% bzw. 80% höherer Spezifität als der HPV-Test.

Im Kontext der Wolfsburg-Zytologie-HPV-Cotest-Studie wurden 427 **HPV- positive aber zytologisch negative** Fälle mit p16/Ki-67 Dual stain nachuntersucht. Nur 25.5% von ihnen blieben positiv, darunter fanden sich 34 von 37 histologisch bestätigten CIN 2+.² Ganz ähnlich waren die entsprechenden Ergebnisse bei PALMS.

Schlussfolgerung:

Mit p16/Ki-67 nimmt die Spezifität und die Sensitivität gegenüber dem bisherigen alleinigen p16-Nachweis deutlich zu

p16/Ki-67 ist der ideale Test bei HPV-HR-Positivität ohne zytologische Auffälligkeit



Argumente für diese Diagnostik:

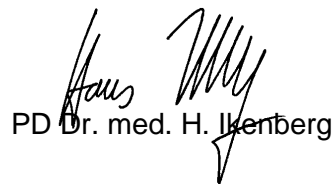
- Sehr gute **Datenlage**: Höhere Spezifität und Sensitivität
- **Kassenleistung**: bei grenzwertiger und auffälliger Zytologie bei HPV-HR-Positivität ohne zytologische Auffälligkeit
- Auch bei GKV-Patientinnen führen wir diesen Test nur aus dem **ThinPrep**-Gefäß durch, da die Aussagekraft so höher ist als bei Ent- und Umfärben eines konventionellen Abstrichs. Die Mehrkosten hierfür werden von den Kassen nicht erstattet, es handelt sich um eine **Serviceleistung des Labors**.
- Die Möglichkeit der Reflextestung bei Privat- und IGeL-Patientinnen ist neben der überlegenen Qualität ein weiteres Argument für ThinPrep + Imager als IGeL. Bei Auffälligkeiten kann die **konsequente risikoadaptierte Abklärung: Dünnschichtzytologie mit Computerassistenz >> HPV-Test >> p16/Ki-67 + HPV-L1**³ ohne erneute Wiedereinbestellung der Patientin erfolgen. Da auch beim IGeL-Einsatz diese weitere Diagnostik als Kassenleistung erfolgen kann, ist hier ein verbesserter Service für die Patientin mit einer Entlastung Ihrer Sprechstunde verbunden.
- Die Kosten für p16/Ki-67/HPV-L1 werden aus dem **Pathologie-Budget** bezahlt. Es belastet nicht den gynäkologischen Honoraropf.

p-16/Ki-67 und **HPV-L1**-Nachweis ergänzen sich in Ihrer diagnostischen Aussage: Bei p16/Ki-67-Negativität und HPV-L1-Positivität ist in hohem Maß mit einer Rückbildung der assoziierten Läsion zu rechnen. Hingegen persistieren oder progredieren die meisten p-16/Ki-67positiven und HPV-L1-negativen Dysplasien. Die optimierte Diagnostik führt zur Steigerung der Sicherheit für die Patientin und Ihrer eigenen Behandlungssicherheit.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Dr. med. Chr. Börsch



PD Dr. med. H. Ikenberg

- 1 Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst. 2013; 105: 1550-1557. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013 Oct 4
- 2 Petry KU, Schmidt D, Scherbring S et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecol Oncol 2011; 121: 505-509. doi: 0.1016/j.ygyno. 2011.02.033. Epub 2011 Mar 21
- 3 Mehlhorn G, Obermann E, Negri G et al. HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study. Mod Pathol 2013; 26: 967-974. doi:1038/modpathol. 2012.233. Epub 2013 Feb15