



*250 years of EXCELLENCE
in medical education,
research & innovation
and healthcare*

A női genitális traktus patológiája 1.

A vulva, a vagina és a cervix patológiája

Dr Madaras Lilla

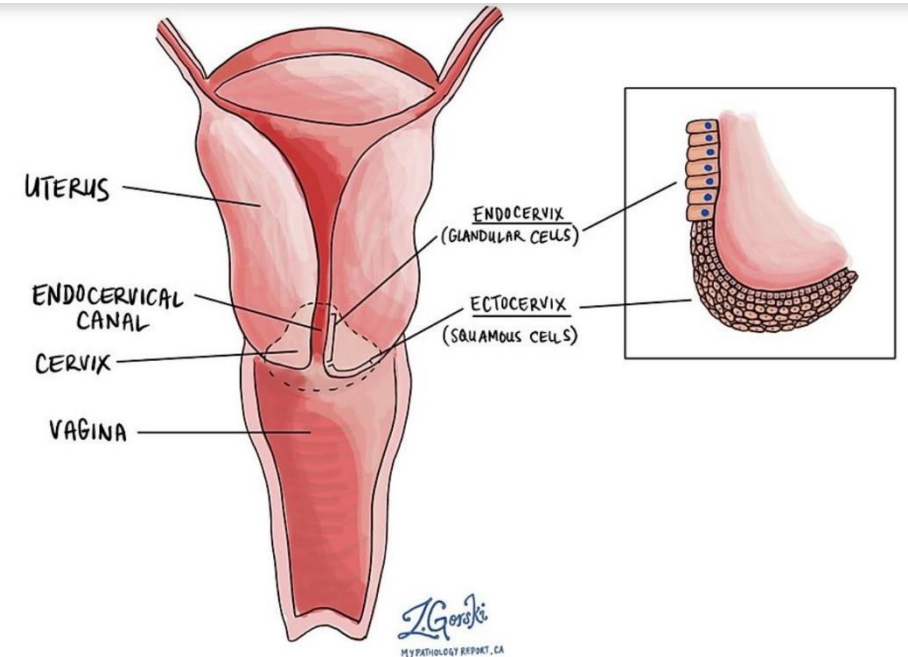
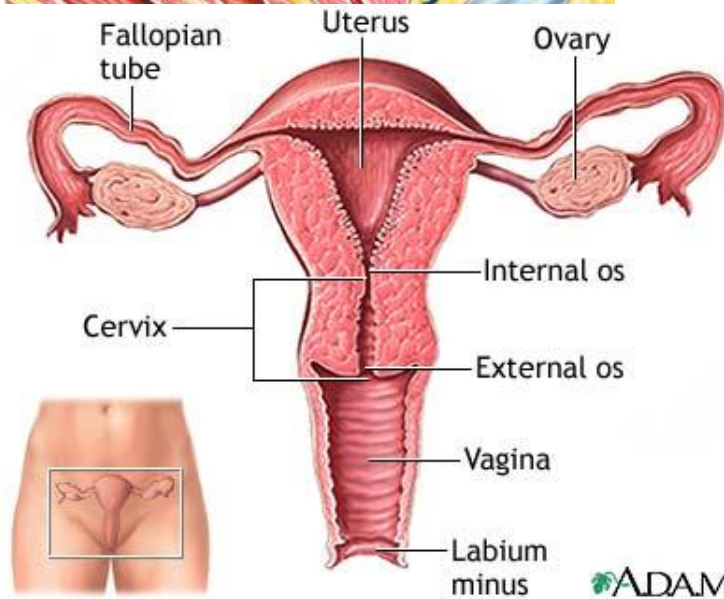
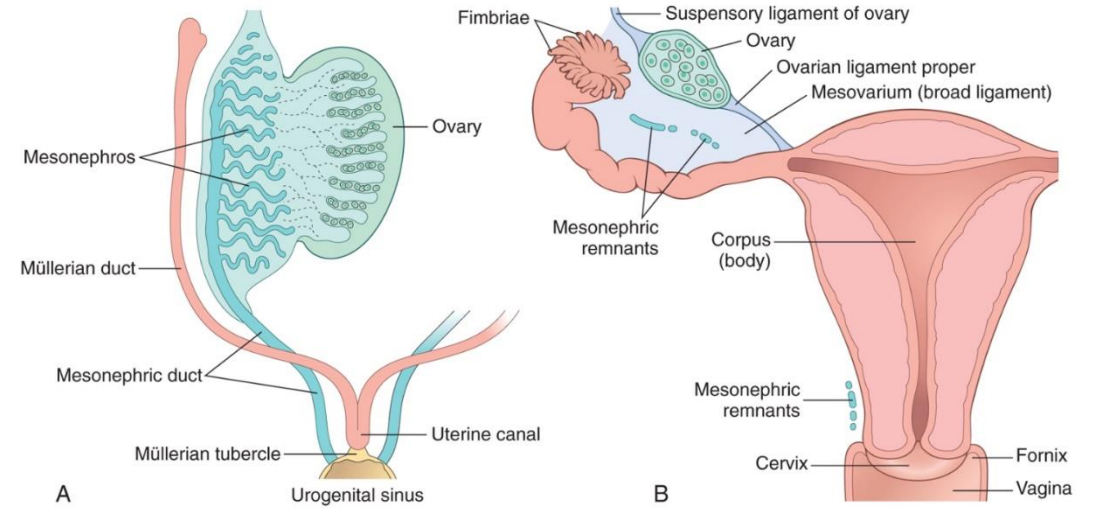
2022. április 5.



FYI

A kék csillaggal jelölt diák a legfontosabbak, ezek tartalmát a szigorlaton tudni kell. Természetesen a többi info is fontos (elsősorban jövődő nőgyógyászok és patológusok számára (-:)

Anatomia, fejlődés



Témák

- A női genitális traktus fertőzései
- A vulva betegségei, tumorai
- A vagina betegségei, tumorai
- A cervix betegségei, a MÉHNYAKRÁK

A női genitális traktus fertőzései

- Szexuális úton szerzett
- Gonorrhoea, trichomonas, chancroid, lymphogranuloma venereum, syphilis, granuloma inguinale, mycoplasma, egyéb chlamydia okozta infekciók, HSV, HPV

Az alsó genitális traktus fertőzései



- **Herpes simplex**

- DNS vírus
- HSV-1 oropharynx
- HSV-2 Cervix, vagina, vulva
 - Tünetek: láz, rossz közérzet, megnagyobbodott nyirokcsomók, vörös papulák, majd vesiculák, ezek összeolvadásából fájdalmas fekély, purulens váladék
 - Bőr és mucosa léziók gyógyulása 1-3 hét
 - A vírus a lumbosacralis ganglionokban persistál
 - Szülés alatt az újszülött megfertőződhet

- **Molluscum contagiosum**

- Poxvirus
- Gyerekek bőrén bárhol
- Felnőttekben szexuális úton terjed-genitáliák
- Behúzott közepű, kupolaszerű papula

Az alsó genitális traktus fertőzései

- **Candida**
 - Gyakori (normal vaginalis flora része → kórosan elszaporodva → candidiasis) DM, terhesség, AB kúra
 - Pruritus, túró-szerű hüvelyváladék
 - Nem STD
- **Trichomonas vaginalis**
 - Flagellált protozoon
 - Sárga, habos folyás, hüvelyi discomfort, dysuria, dyspareunia
 - Strawberry cervix - colposcopiával (tág erek)
- **Gardnerella vaginalis**
 - Gram negative bacillus
 - Bacterialis vaginosis fő oka
 - Áttetsző, zöldes, kellemetlen szagú folyás
 - Koraszülést indukálhat
- Ureaplasma urealiticum, mycoplasma hominis- vaginitis, cervicitis, chorioamnionitis
- Chlamydia- cervicitis, de általában inkább PID

Pelvic Inflammatory Disease (PID)- Kismedencei gyulladás



- A vulva és vagina érintett először
- Kismedencei fájdalom, láz, hüvelyi folyás
- *Neisseria gonorrhoeae*-endocervicalis vagy Bartholin mirigy esetleg a periurethralis mirigyek érintettek először, majd az adnexumok (acut purulens gyulladás, Gram negatív diplococcusok a neutrophilekben, tubo-ovarialis abscessus, pyosalpinx, később hegesedik, chronicus gyulladás, hydrosalpinx) endometrium általában nem érintett!
- *Staphylococcusok*, *streptococcusok*, egyéb- általában abrasio, abortus után- bacteraemia, a gyulladás a mélyebb szöveteket érinti

VULVA

Bartholin cysta

- A Bartholin mirigy acut gyulladása abscessus képződést okozhat
- A gyulladás okozta kivezetőcső obstrukció általi cysta
- 3-5 cm átmérőjű lehet
- Belső felületén laphám vagy átmeneti hám van
- Marsupializatio vagy resectio a terápia

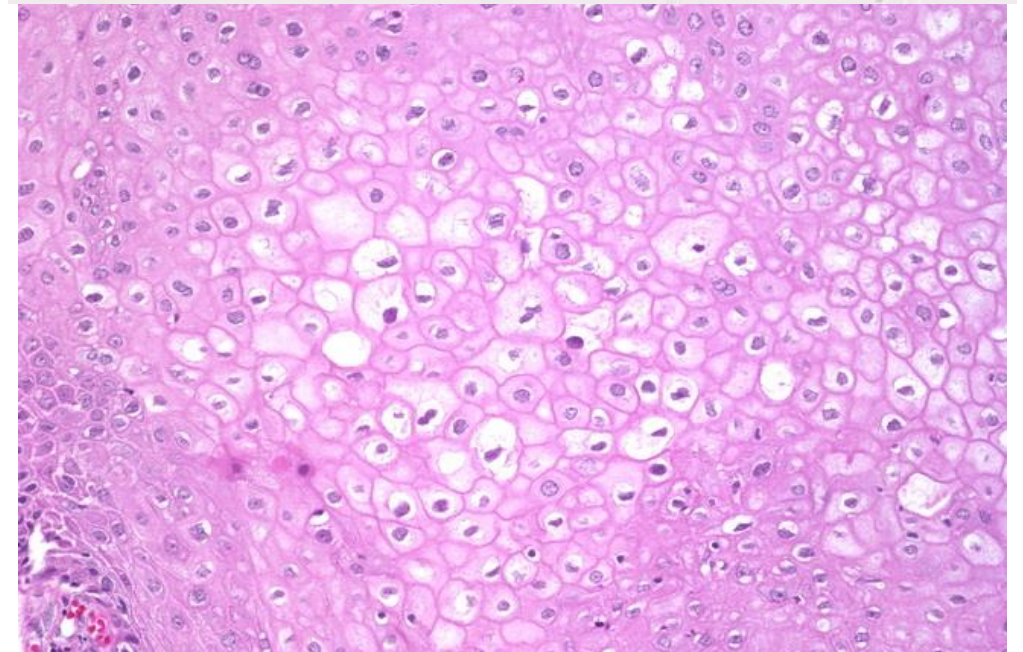
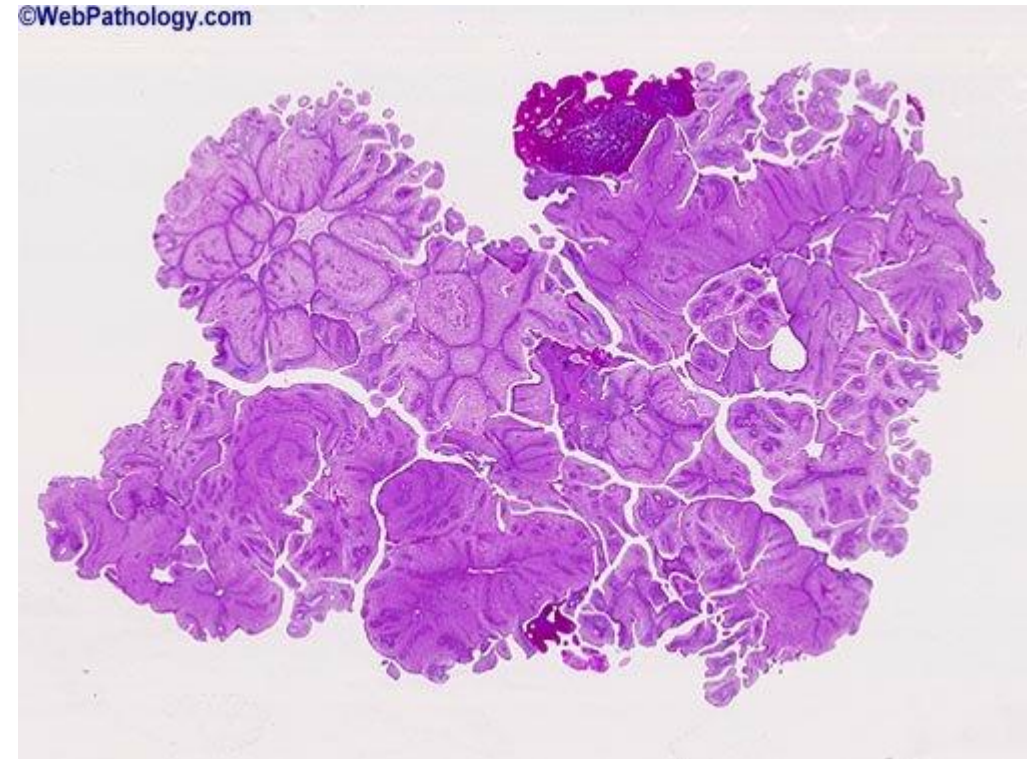
Leukoplakia

- Klinikai fogalom
- Fehér plakkok, a hám megvastagodása
- Pruritus, hámlás
- Neoplasticus eredetű: VIN, Paget betegség, carcinoma
- Dermatosisok: chronicus dermatitis, psoriasis
- Lichen sclerosus et atrophicus

Exophyticus terimék



- (Condyloma latum (syphilis))
- Fibroepithelialis polyp
- Laphám papilloma)
- **Condyloma acuminatum**
 - Low risk HPV: HPV6, 11 -LSIL
 - Általában többszörös
 - Vulva, perineum, perianalis bőr, vagina, (cervix-csak ritkán)
 - koilocyták

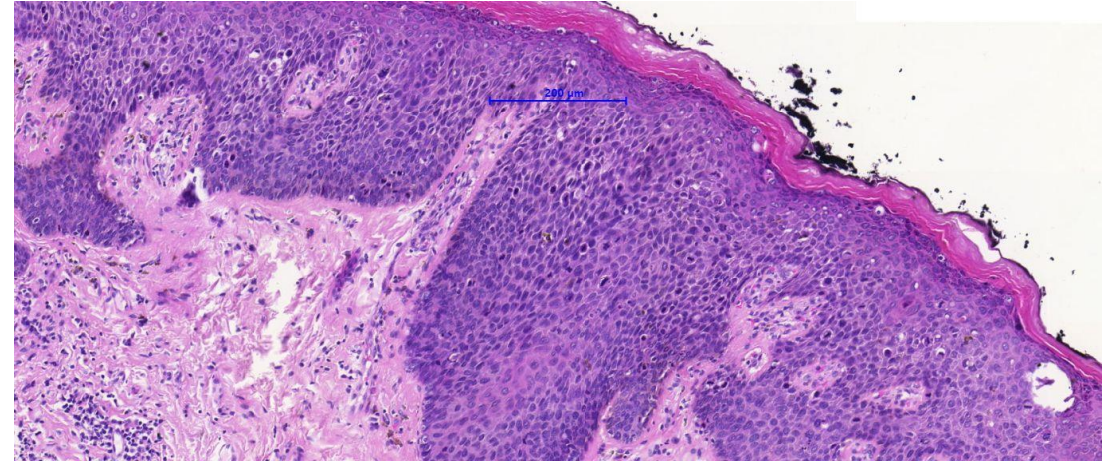


Condylomata acuminata,
WebPathology.com

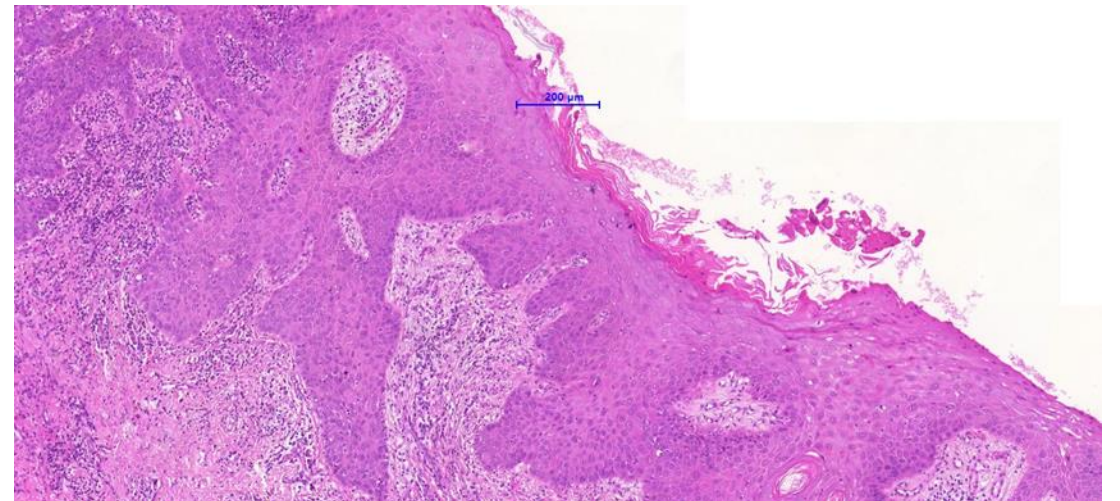
Neoplasia- VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)



- 2 fő típus
- **Klasszikus VIN**
 - Korábban Bowen-kór, carcinoma in situ
 - HR HPV-asszociált
 - 6. évtized
 - Egyéb HPV asszociált betegség is
 - LSIL-HSIL
 - Basaloid laphámrák lehet belőle
- **Differenciált VIN**
 - Hosszan fennálló lichen sclerosus vagy epithelialis hyperplasia talaján
 - 80-as éveikben járó nők
 - NEM HPV-asszociált
 - TP53 mutáció szerepe?
 - A basalis terület kifejezett atípiája mellett megtartott kiérés a felszínen



Klasszikus VIN3- HSIL



Differenciált VIN

Neoplasia- Vulva carcinoma

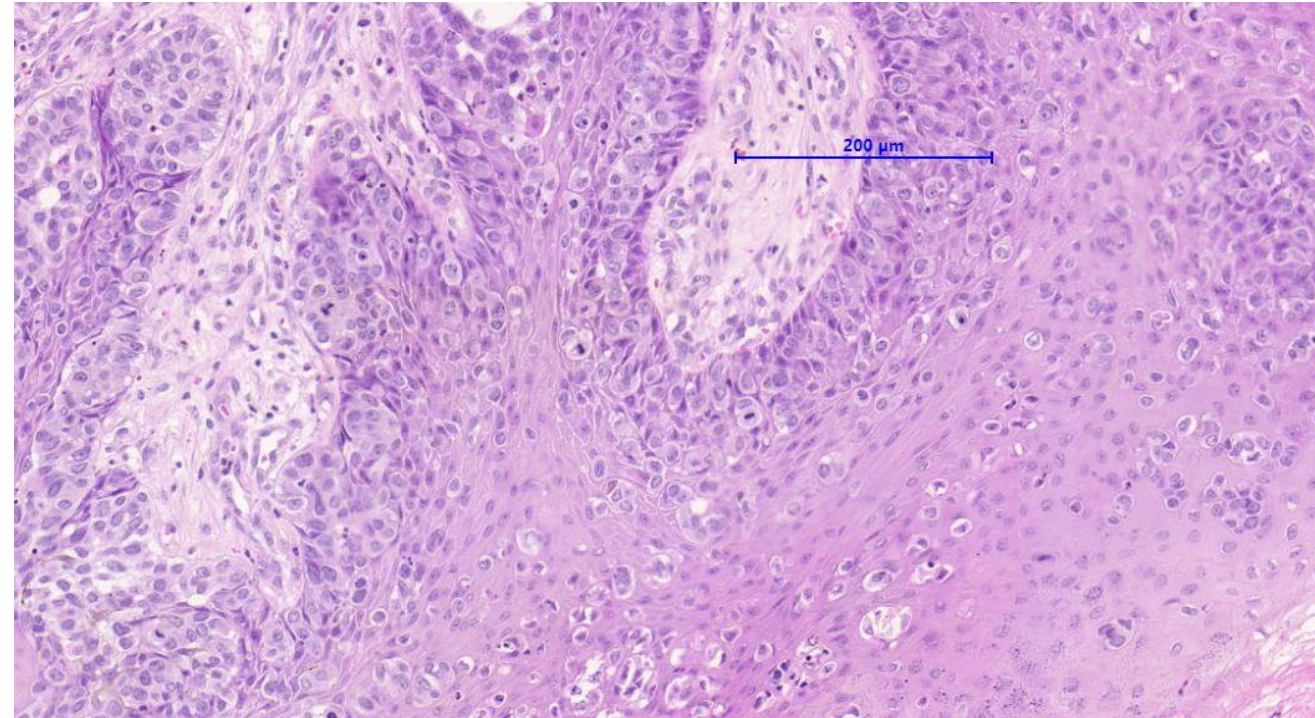


- VIN -klasszikus (30%) vagy differenciált (70%)- talaján kialakuló laphámcarcinoma
- Inguinalis nyirokcsomókba, kismedencei, paraaortikus nyirokcsomókba ad áttétet
- Távoli áttétek: máj, tüdő
- Vulvectomy, regionalis nyirokcsomók eltávolítása
- Ha a tumor 2 cm-nél nagyobb + nyicsomó áttétek- a prognosis rossz

Mirigyhám neoplasia- Extramammary Paget kór



- Vörös, hámló és viszkető terület a nagyajkakon
- Nagy, világos, atípusos sejtek a hámban
- Általában csak az epidermis érintett (az emlő Paget kórral szemben)



VAGINA

A hüvely betegségei ritkák!!!

- **Fejlődési rendellenességek**

- Duplicatio- a kétoldali Müller-cső elégtelen fúziója miatt
- Vaginalis adenosis- embryonalis maradvány: endocervicalis hám -clear cell carcinoma alakulhat ki (DES)
- Gartner cysták- mesonephricus maradvány

- **Malignus tumorok**

- **Laphám carcinoma**

- HR HPV
- ritka
- Általában cervix cc is
- VaIN (SIL-ek) a prekursor

- **Embryonalis rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides)**

- gyerekek
- Szőlőfürtszerű (botryoides) polypoid tumor mely előtűremkedik a vaginából
- Mikroszkópos morfológia: jellegzetes cambium réteg: a tumorsejtek csoportokat alkotnak a vagina hámja alatt
- Localisan infiltratív

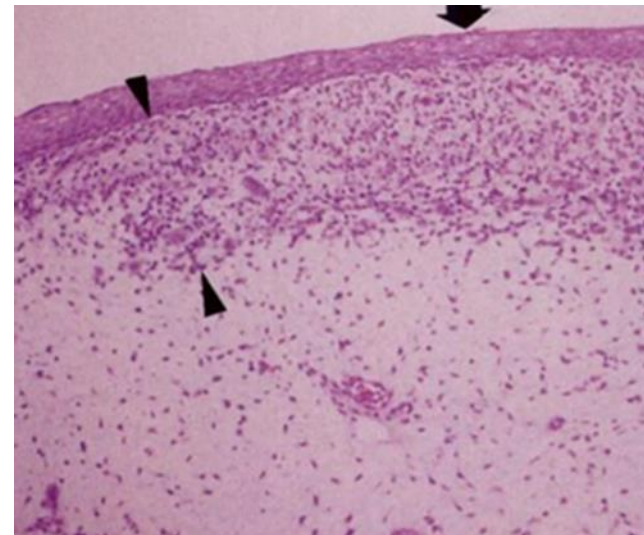


A hüvely malignus tumorai 2

- **Embryonalis rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides)**
 - gyerekek
 - Szőlőfürtszerű (botryoides) polypoid tumor mely előtüremkedik a vaginából
 - Mikroszkópos morfológia: jellegzetes cambium réteg: a tumorsejtek csoportokat alkotnak a vagina hámja alatt
 - Localisan infiltratív



The American journal of case reports 2019
Recurrent Cervical Sarcoma Botryoides in a 3-Year-Old Female:
Approach in a Limited Resource Setting



Cambium layer (between small arrows)-tumor cell condensation below intact surface epithelium (large arrow)

from the archives of AFIP

CERVIX

Gyulladás

- A vagina és a cervix flora fő alkotója a **lactobacillus** (tejsav termelés- pH4,5 alatt- H₂O₂ termelés)
- Vérzés, szexuális együttlét, AB kezelés- magasabb pH- egyes kórokozók túlnövekedése
- *Gonococcus*, *Herpes simplex*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*

Endocervicalis polyp


- Exophyticus
- Vértést okozhat-diff. dg!
- Fibrosus stroma, endocervicalis mirigyek, felszíni erosio, gyulladás

Méhnyakrák



REVIEW

The most important discoveries of the past 50 years in gynaecological pathology

Steven G Silverberg¹ & C Blake Gilks² 

¹*University of Maryland Medical System, Baltimore, MD, USA, and* ²*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canada*

Number 1: Discovery of the role of human papillomavirus (HPV) in the aetiology of carcinoma of the lower genital tract



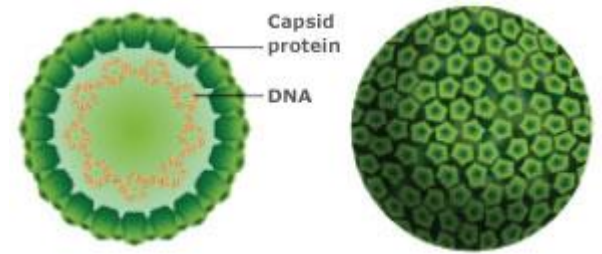
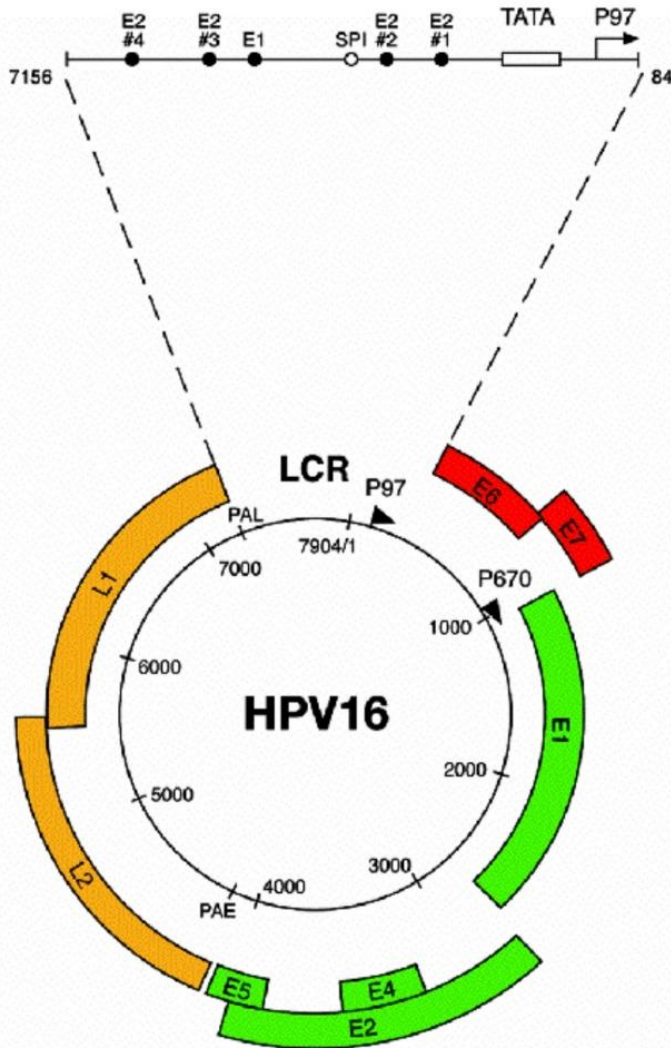
HPV- egy kis történelem...

- Rigoni-Stern (1842) veronai orvos (1760-1839 között) halotti bizonyítványokat tanulmányozott, megállapította hogy a méhnyakrák a házas vagy özvegy asszonyok és prostituáltak között gyakori, a szűz leányok és apácák között alig fordul elő
- 1983. HPV 16 DNS kimutatása méhnyak laphám carcinomában- Harald zur Hausen, 25 évvel később, 2008-ban Nobel díj

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/lecture/>

- 2006-óta védőoltás

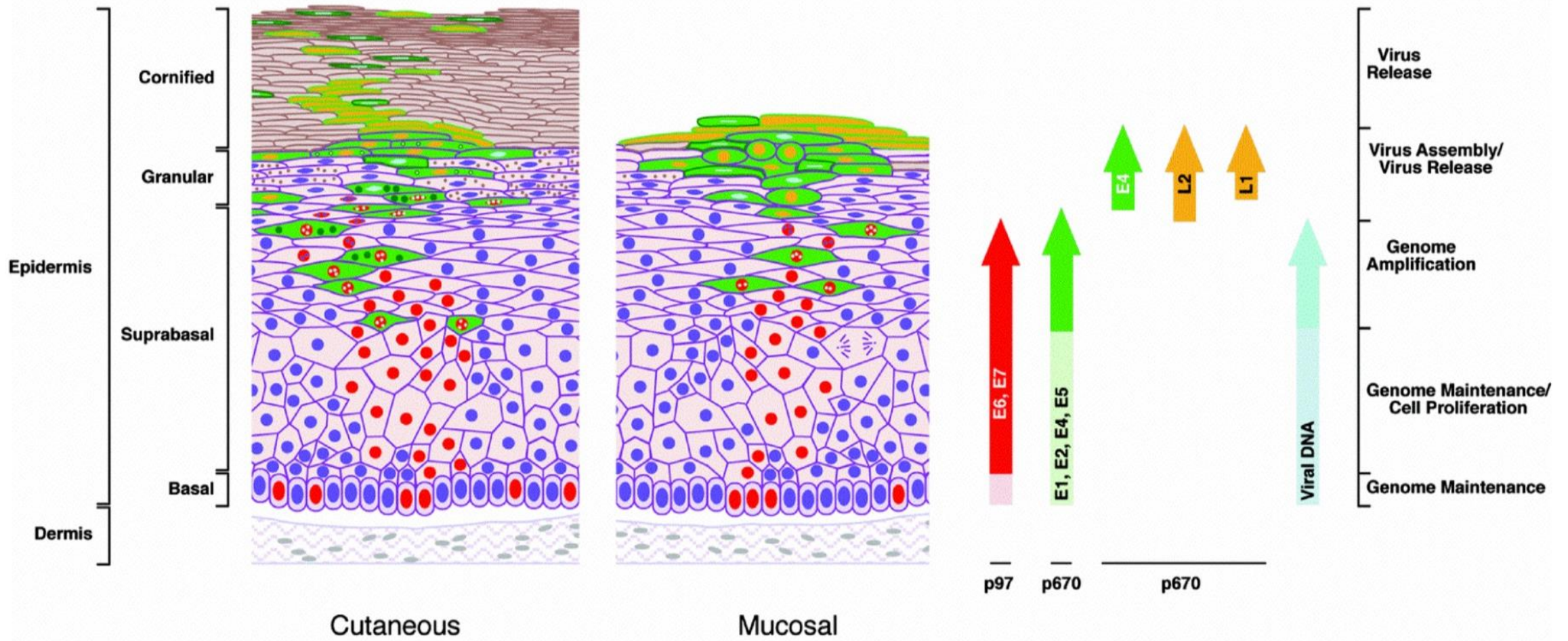
A HPV struktúrája



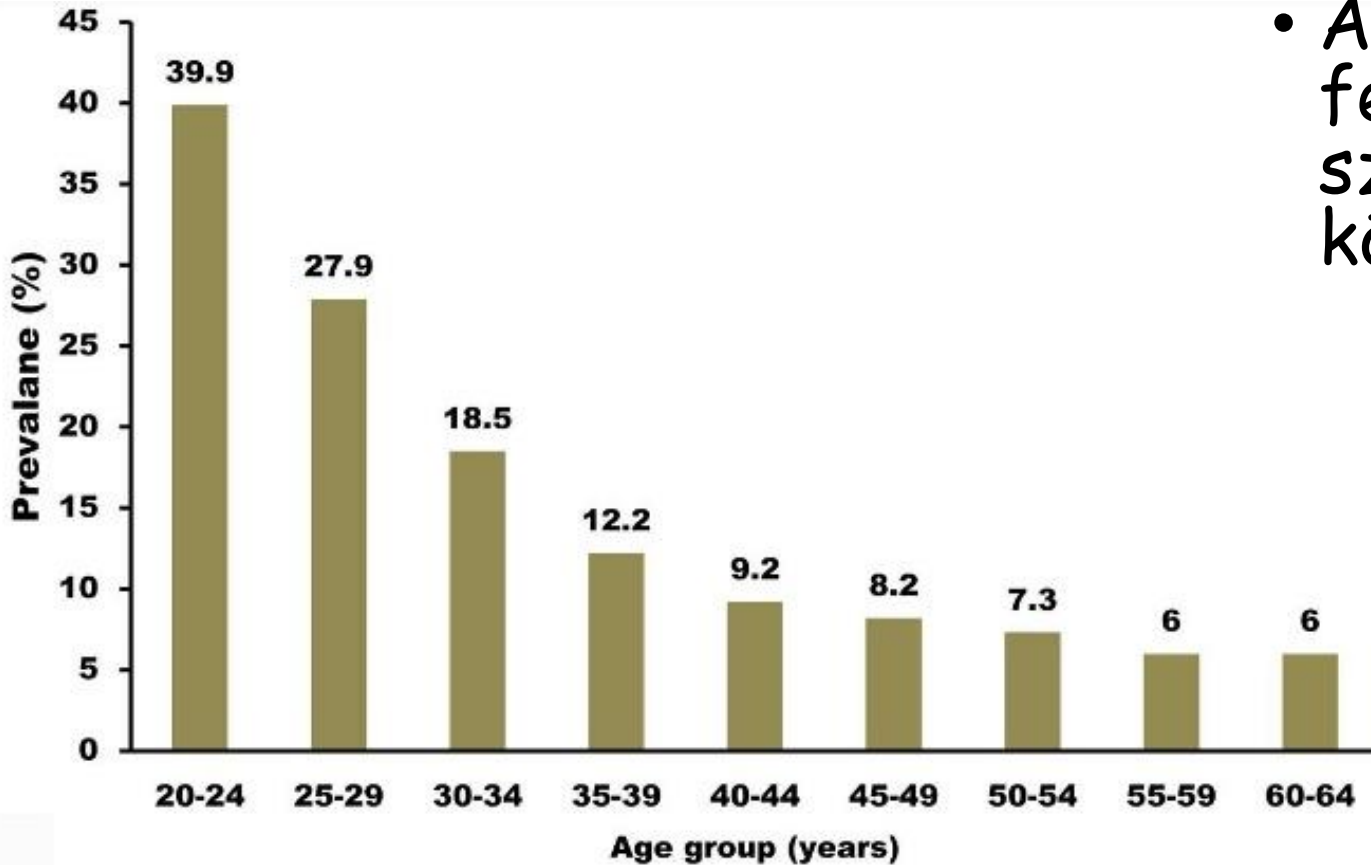
- Külső lipidburokkal nem rendelkező DNS vírus
- Capsid (körbeveszi a genomot)- 72 capsomer
- Capsomer: 5 L1 protein (pentamer)
- (360 L1 protein és 12 L2protein in toto)
- Circularis kettős-szálú DNS-8000 basispár-8 gén
- Long coding region (LCR) vagy Non-coding region- E2 protein kötődési helyek!
- Korai (Early) gének: E1, E2, E4, E5, E6, E7
- Késői (Late) gének: L1 (major capsid protein), L2 (minor capsid protein)

Doorbar J *Clin Sci* 2006;110:525-41

HPV- Életciklus



A HPV fertőzés prevalenciája a különböző életkori csoportok szerint



- A fiatal lányok 50%-a HPV fertőzött 4 évvel a szexuális élet megkezdését követően

A HPV fertőzés folyamata

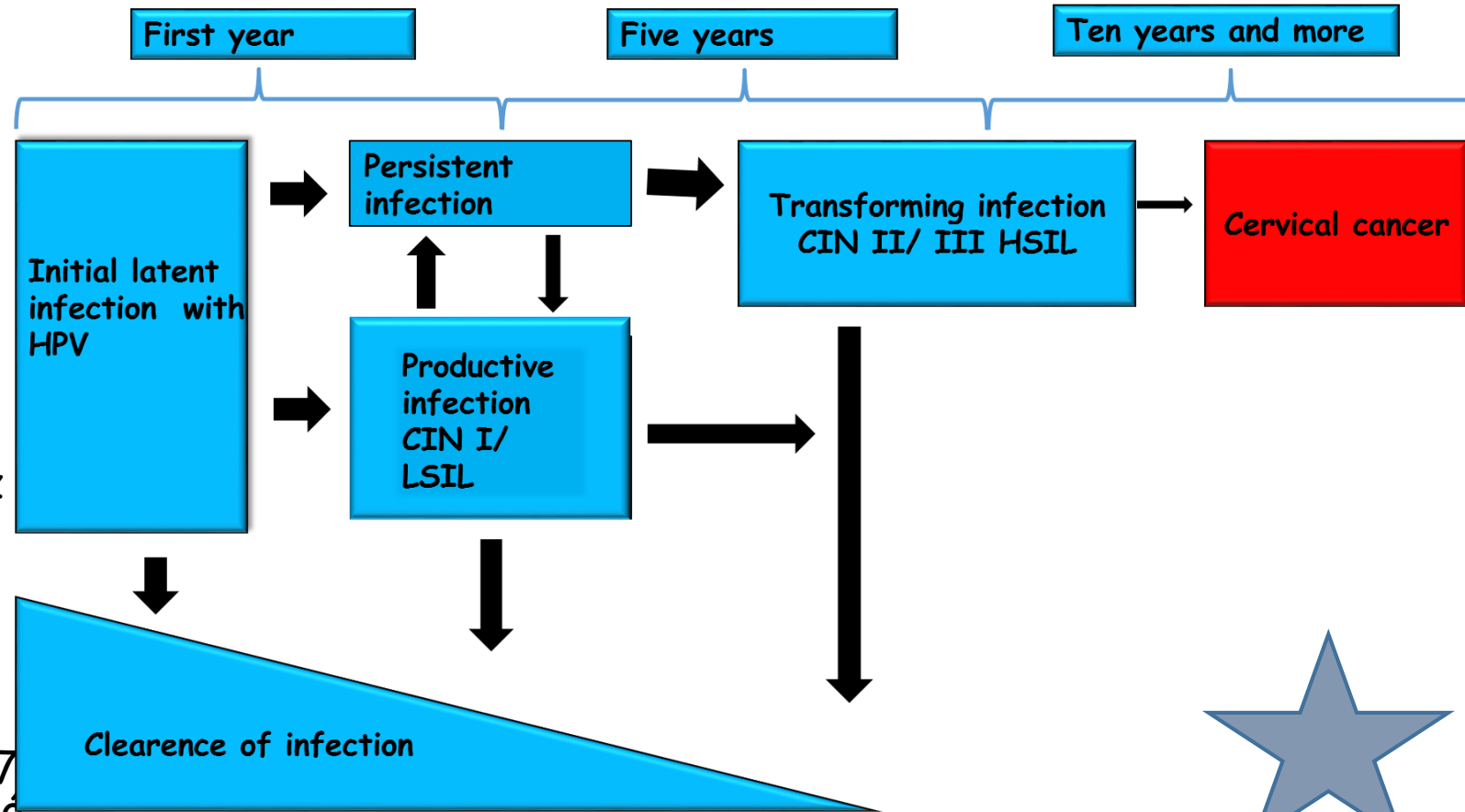
A fertőzések 50%-a 8 hónap alatt felszámolódik

A fertőzések 90%-a 2 év alatt felszámolódik

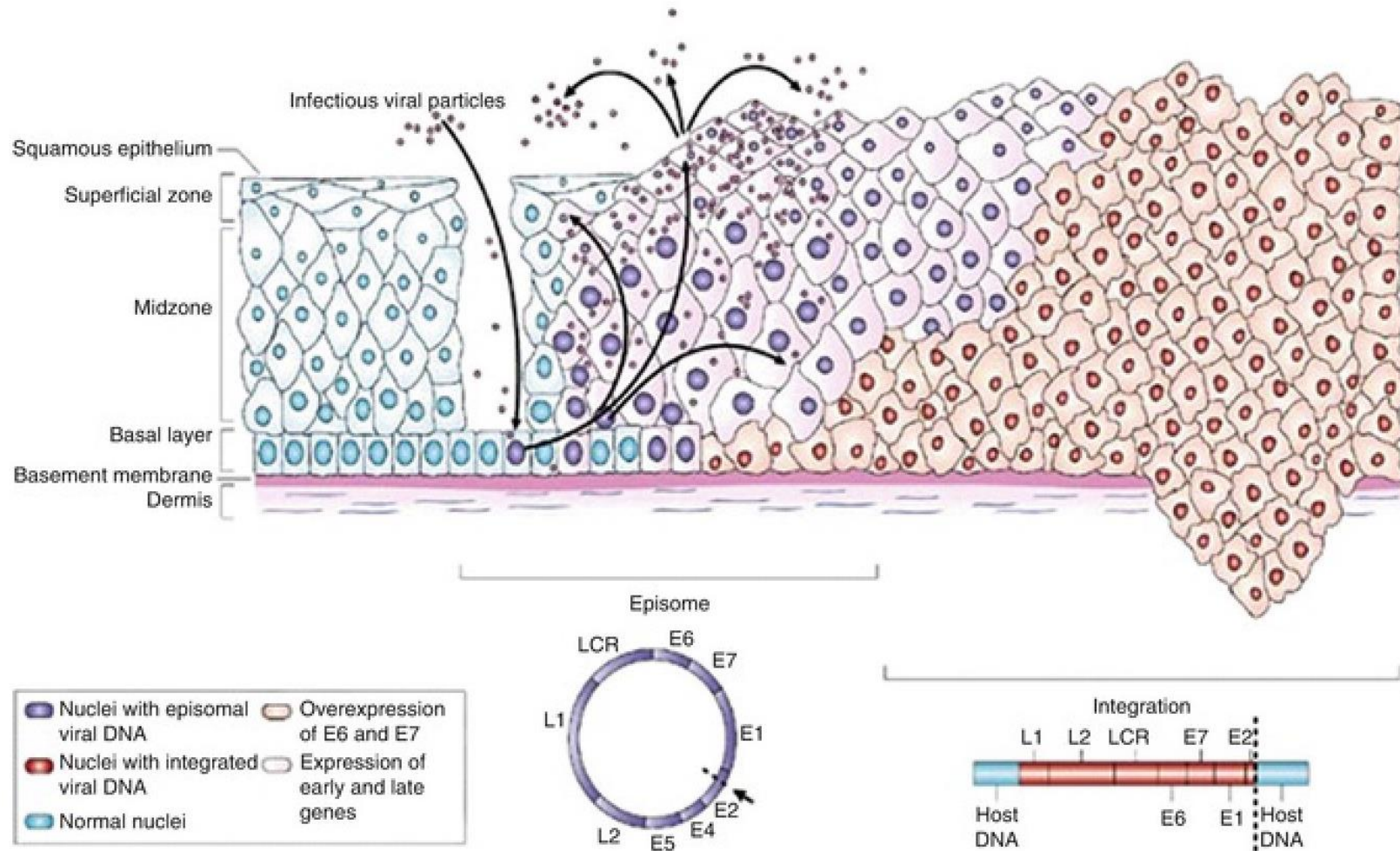
Produktív infectio (a vírus azon képessége, hogy „leány” vírusokat generál): A víruson belül a génexpresszió szigorúan szabályozott, ahogy a fertőzött sejt a felszín felé halad

Perzisztáló infectio- rák kialakulásához vezethet

Transzformáló infectio- a vírus genom beépül a gazdasejt genomjába, E6 és E7 hatására kontrollálatlan sejtproliferáció jön létre



HPV- Produktiv és transzformáló infectio



Transzformáló infectiótól a carcinogenesisig

- A virus genom beépülése a gazdasejt genomjába az E2 protein működését akadályozza
- (Az E2 protein szabályozza (csökkenti) az E6 és E7 átírását), így funkciózavara az E6 és E7 onkoproteinek megváltozott expressziójához vezet
- E6 és E7- immortalizálják a gazdasejtet
- E5 - az immunrendszer elkerülése

A HPV foglyul ejti a sejtciklust, eliminálja az öröket (a genom örét, a p53-t), miközben elbújik az immunrendszer elől!

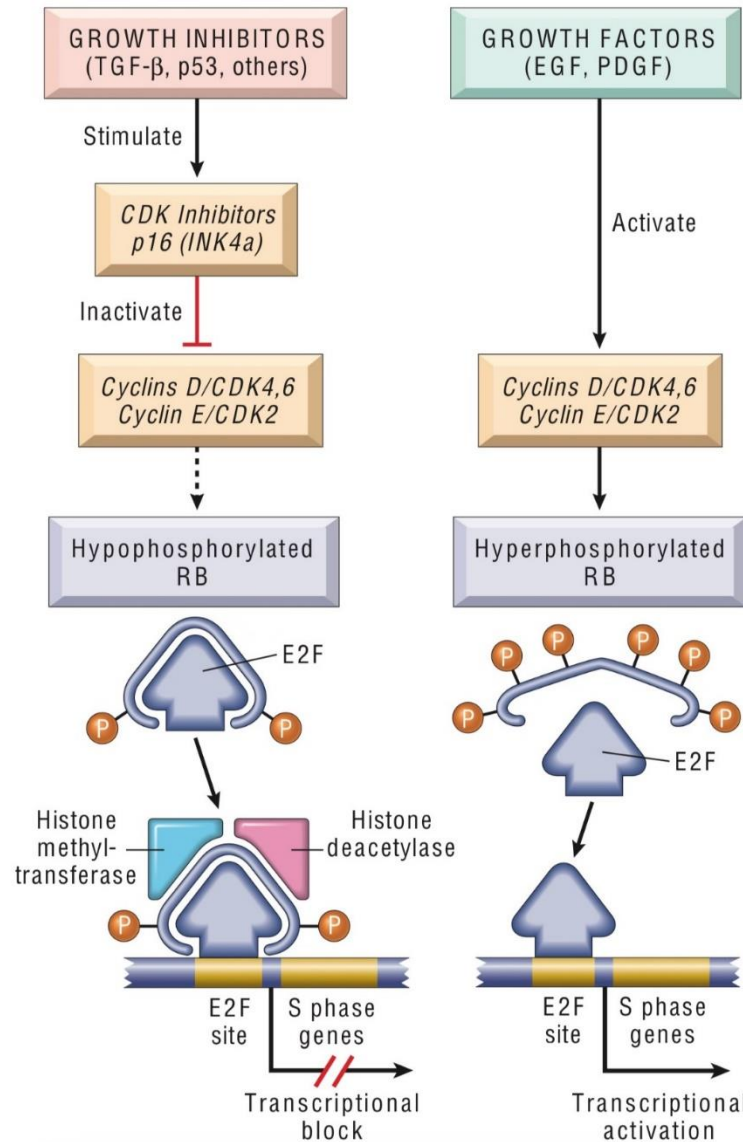




E7 → RB



- A **retinoblastoma (RB)**- a sejtciklus egyik fontos szabályozójának megkötése és inaktiválása
- Gátolja a p21 és p27 (cyclin kinase inhibitorok) működését
- Mindez a **sejtciklus progressziójához** és a **DNS hibajavítás elégtelenségéhez** vezet

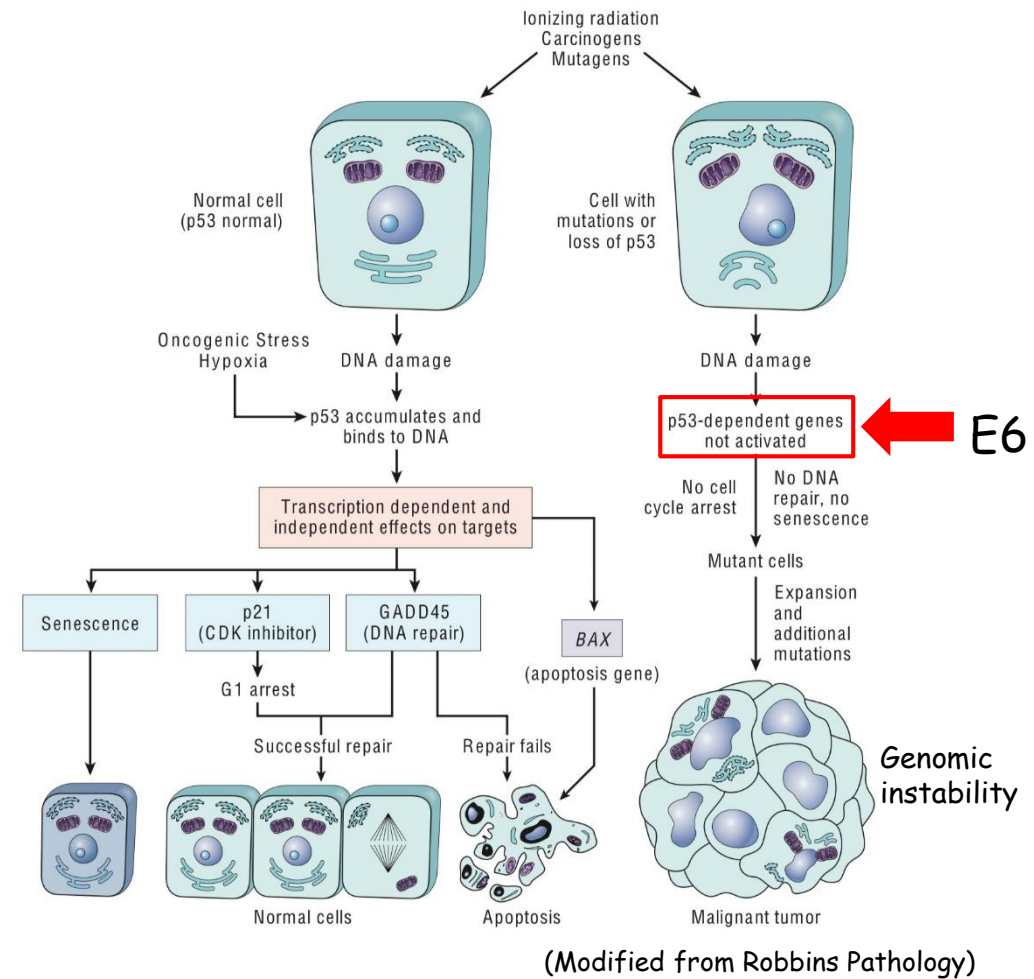


Role of RB: in G0 and G1 binds to and inactivates E2F family of transcription factors that mediate the transcription of genes responsible for S-phase progression. During late G1 RB is phosphorylated by CDKs and hyperphosphorylated RB releases E2F

E6 → ~~p53~~



- Serkenti a **p53** ubiquitin-dependens proteosomalis degradatioját
- A **telomerase** expressio upregulációjához vezet-immortalizatio




Through the normal action of p53 the cell cycle is halted → DNA repair or apoptosis follows

E5 az immunrendszer elkerülése

- Az **immunrendszer elkerülése**: az E5 oncogén-az antigén prezentáció megváltoztatásával és egyes gyulladáscsökkentő útvonalak átprogramozásával új, **gyulladásellenes mikrokörnyezetet** teremt

Review

How Human Papillomavirus Replication and Immune Evasion Strategies Take Advantage of the Host DNA Damage Repair Machinery

Valentina Bordignon ^{1,*}, Enea Gino Di Domenico ¹ , Elisabetta Trento ¹, Giovanna D'Agosto ¹, Iliaria Cavallo ¹, Martina Pontone ¹, Fulvia Pimpinelli ¹, Luciano Mariani ² and Fabrizio Ensoli ¹

¹ Clinical Pathology and Microbiology Unit, San Gallicano Dermatology Institute, IRCCS, IFO, Via Elio Chianesi 53, 00144 Rome, Italy; enea.didomenico@ifogov.it (E.G.D.D.); elisabetta.trento@ifogov.it (E.T.); giovanna.dagosto@ifogov.it (G.D.); ilaria.cavallo90@gmail.com (I.C.); martina.pontone@ifogov.it (M.P.); fulvia.pimpinelli@ifogov.it (F.P.); fabrizio.ensoli@ifogov.it (F.E.)

² HPV Unit, Department of Gynaecologic Oncology, National Cancer Institute Regina Elena, IRCCS, IFO, Via Elio Chianesi 53, 00144 Rome, Italy; luciano.mariani@ifogov.it

* Correspondence: valentina.bordignon@ifogov.it; Tel.: +39-06-5266-5245; Fax: +39-06-5266-6812

Received: 13 November 2017; Accepted: 16 December 2017; Published: 19 December 2017

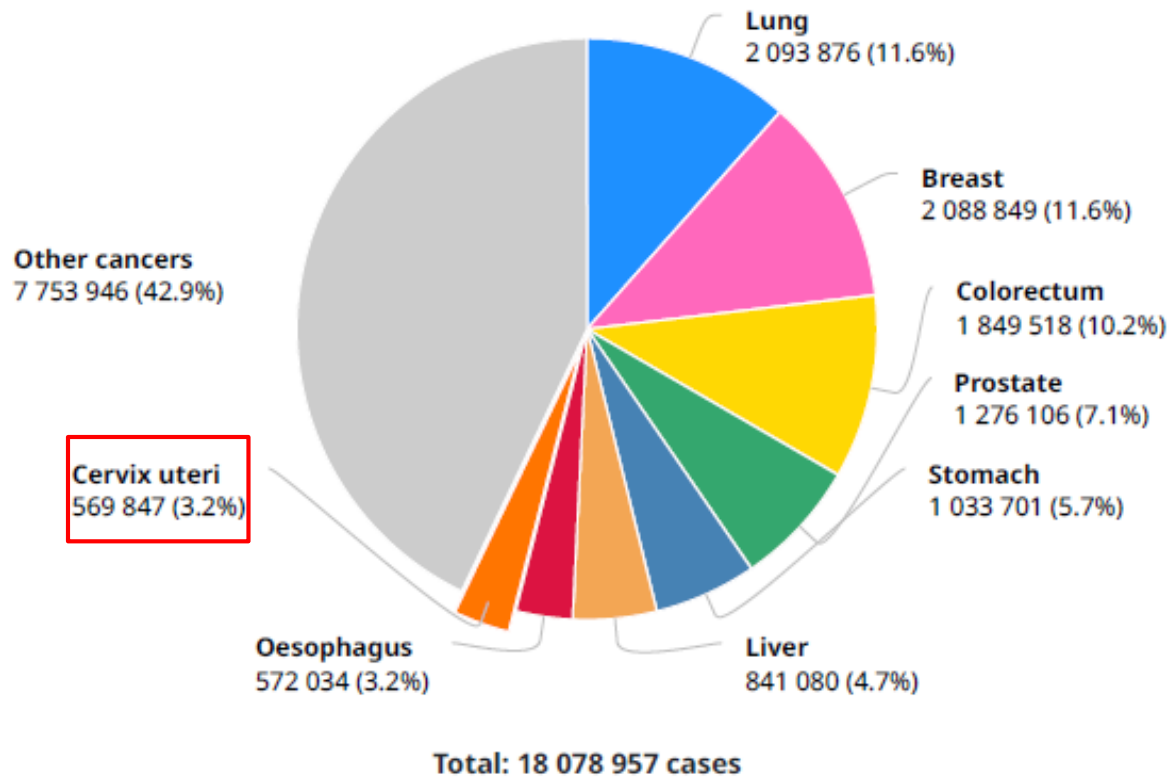
- Chronicus infectio
- Nincs szisztémás hatása
- Csak ritkán öli meg a gazdaszervezetet
- Antigen prezentációt és az adaptív immunválaszt megváltoztatja-immunrendszer elkerülése

Cervix uteri

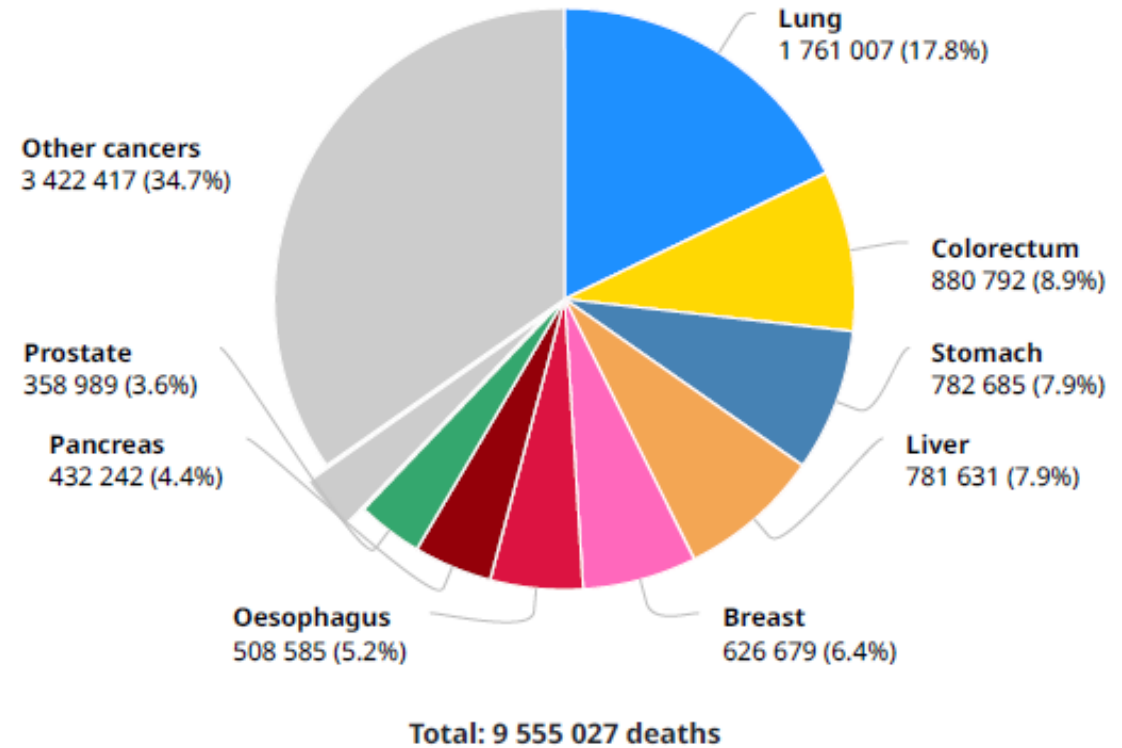
Source: Globocan 2018



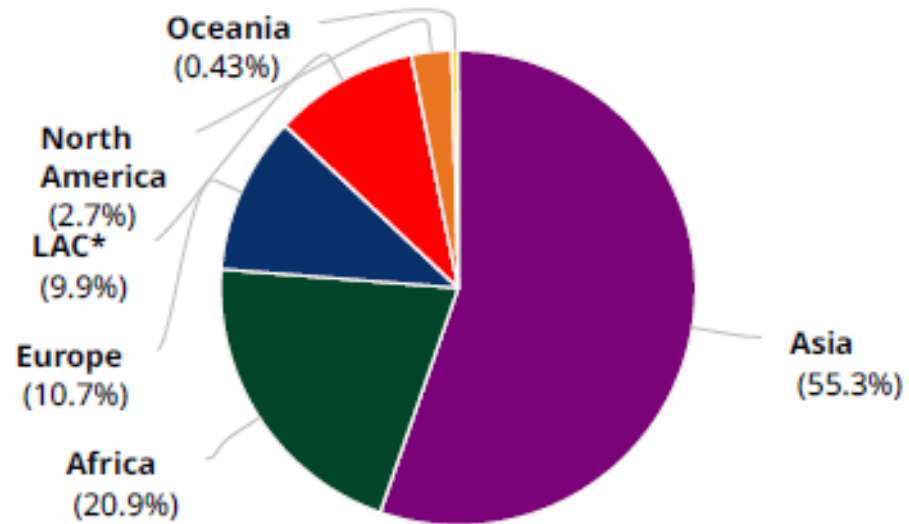
Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Number of deaths in 2018, both sexes, all ages

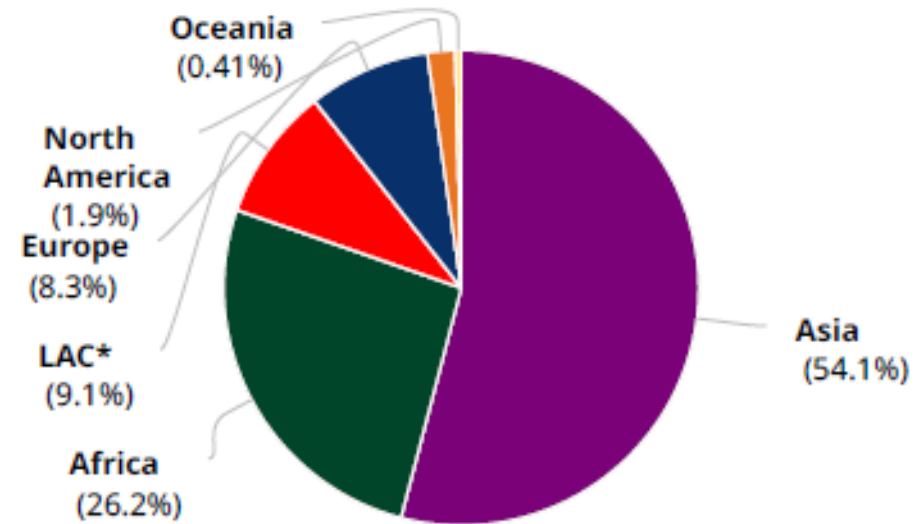


Incidence, both sexes



	Population	Number
Asia	315 346	
Africa	119 284	
Europe	61 072	
*Latin America and the Caribbean	56 187	
North America	15 502	
Oceania	2 456	
Total		569 847

Mortality, both sexes

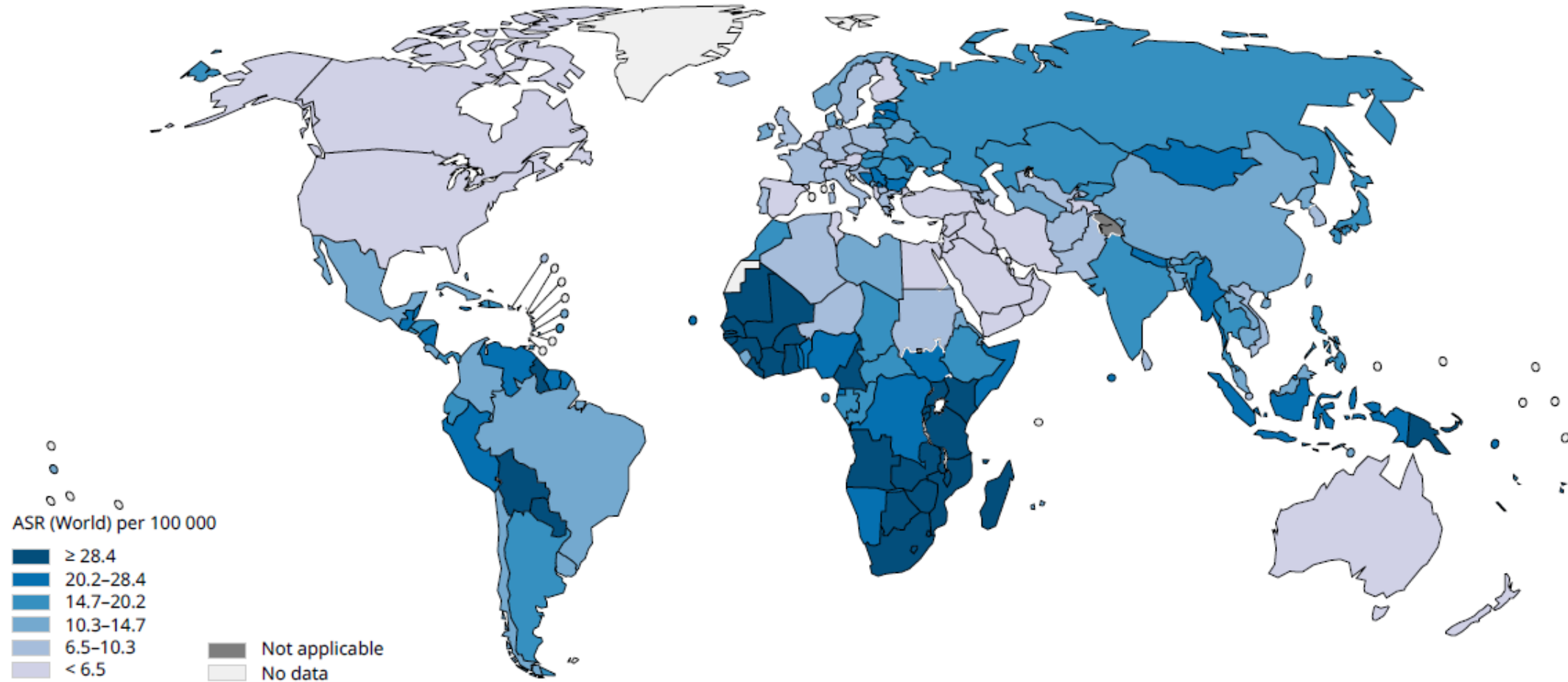


	Population	Number
Asia	168 411	
Africa	81 687	
*Latin America and the Caribbean	28 318	
Europe	25 829	
North America	5 852	
Oceania	1 268	
Total		311 365

[The Global Cancer Observatory](#) - All Rights Reserved, March, 2019.

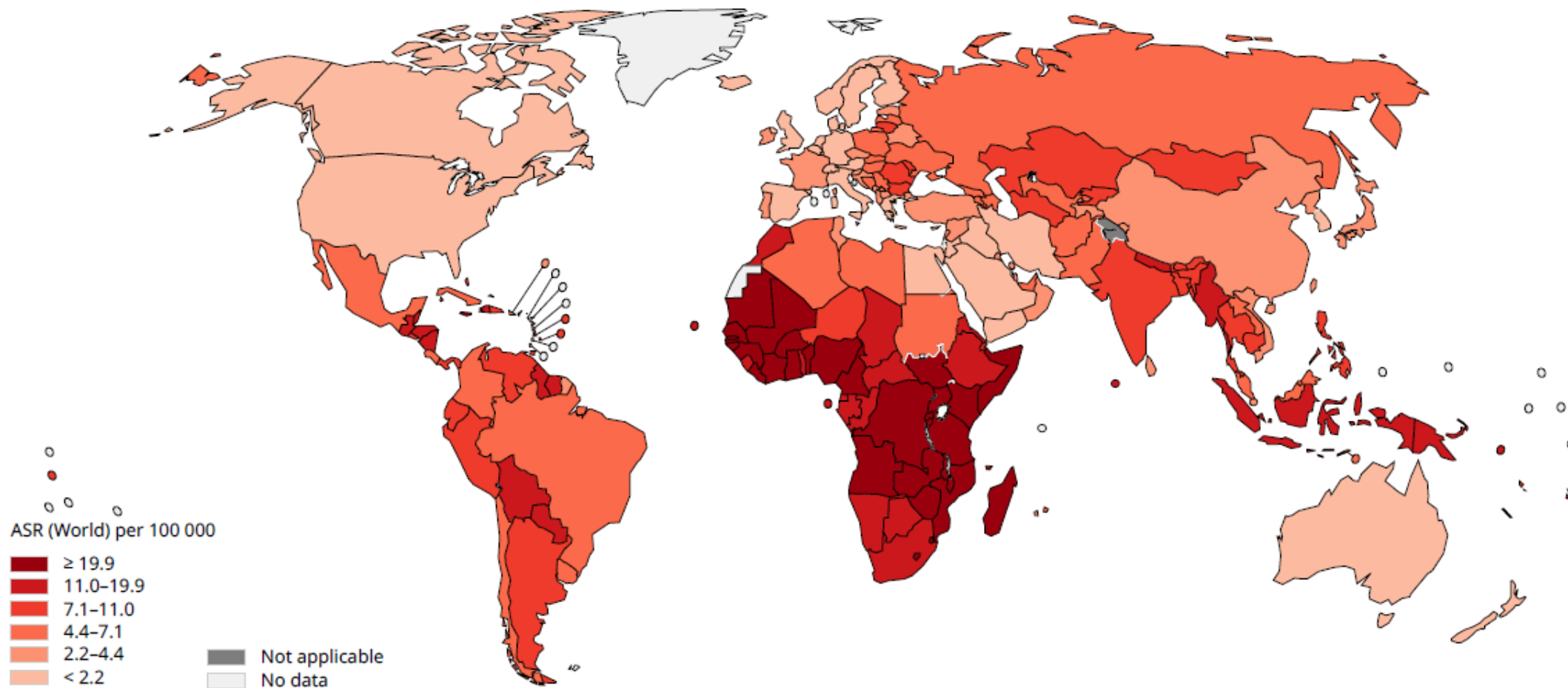
A MÉHNYAKRÁK KIEMELT GLOBÁLIS EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMA!

Age standardized (World) incidence rates, cervix uteri, all ages



A MÉHNYAKRÁK KIEMELT GLOBÁLIS EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMA!

Age standardized (World) mortality rates, cervix uteri, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018

Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)

World Health Organization



© International Agency for Research on Cancer 2018

A cervical cancer-free future: First-ever global commitment to eliminate a cancer

17 November 2020 News release, WHO

To eliminate cervical cancer as a public health problem, all countries must reach and maintain an incidence rate of fewer than **4 new cases of cervical cancer per 100 000 women per year**. Achieving that goal rests on **three key pillars** and their corresponding targets:

Vaccination: 90% of girls fully vaccinated with the HPV vaccine by the age of 15 years;

Screening: 70% of women screened using a high-performance test by the age of 35 years, and again by the age of 45 years;

Treatment: 90% of women with pre-cancer treated and 90% of women with invasive cancer managed.

Each country should meet the **90–70–90 targets** by 2030 to get on the path towards eliminating cervical cancer by the end of this century.



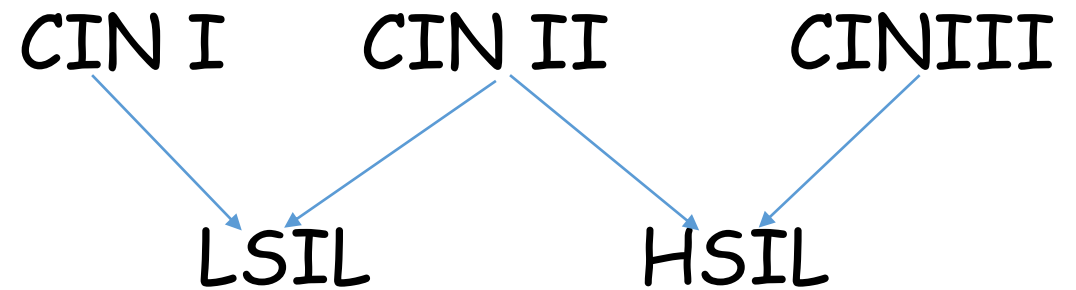


- Több, mint 200 HPV
- 14 típus high risk (oncogen)
- High risk (oncogen) HPV- vulva, vagina, cervix, penis, anus, tonsilla és oropharynx laphámrákokban
- LEGFONTOSABBAK: HPV 16 és 18
- Egyéb high risk HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, (66 és 68)
- Co-carcinogenek:
 - Több szex partner
 - Fiatal életkor a nemi élet kezdetén
 - Több szülés
 - Immunsuppressio, HIV koinfectio
 - Oralis anticoncipiensek
 - Dohányzás

Cervicalis intraepithelialis neoplasia



- CIN I: enyhe dysplasia
- CIN II : közepes-fokú dysplasia
- CIN III: súlyos dysplasia



2 osztatú rendszerben

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

(Lower Anogenital Squamous Terminology - LAST project)

LSIL

- 80% high-risk HPV (HPV 16) által okozott
- Produktív HPV infectio
- 60% regresszió
- 30% persistál
- 10% progresszió: HSIL alakul ki (de nem rögtön rák)

HSIL

- 100% high-risk HPV asszociált
- Transformáló infectio,
- 30% regresszió
- 60% persistál
- 10% progresszió: rák alakul ki (egyéb faktoroktól is függően néhány hónap-10 év alatt)



HSIL/CIN III

A Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetének archivumából

High-grade dysplasia- HS

A sejtek orientációja elvész

Basalis sejtsor sejtjeire emlékeztető sejtek

Nagy sejtmagok

(N/C ratio megnövekszik)

Hyperchromasia

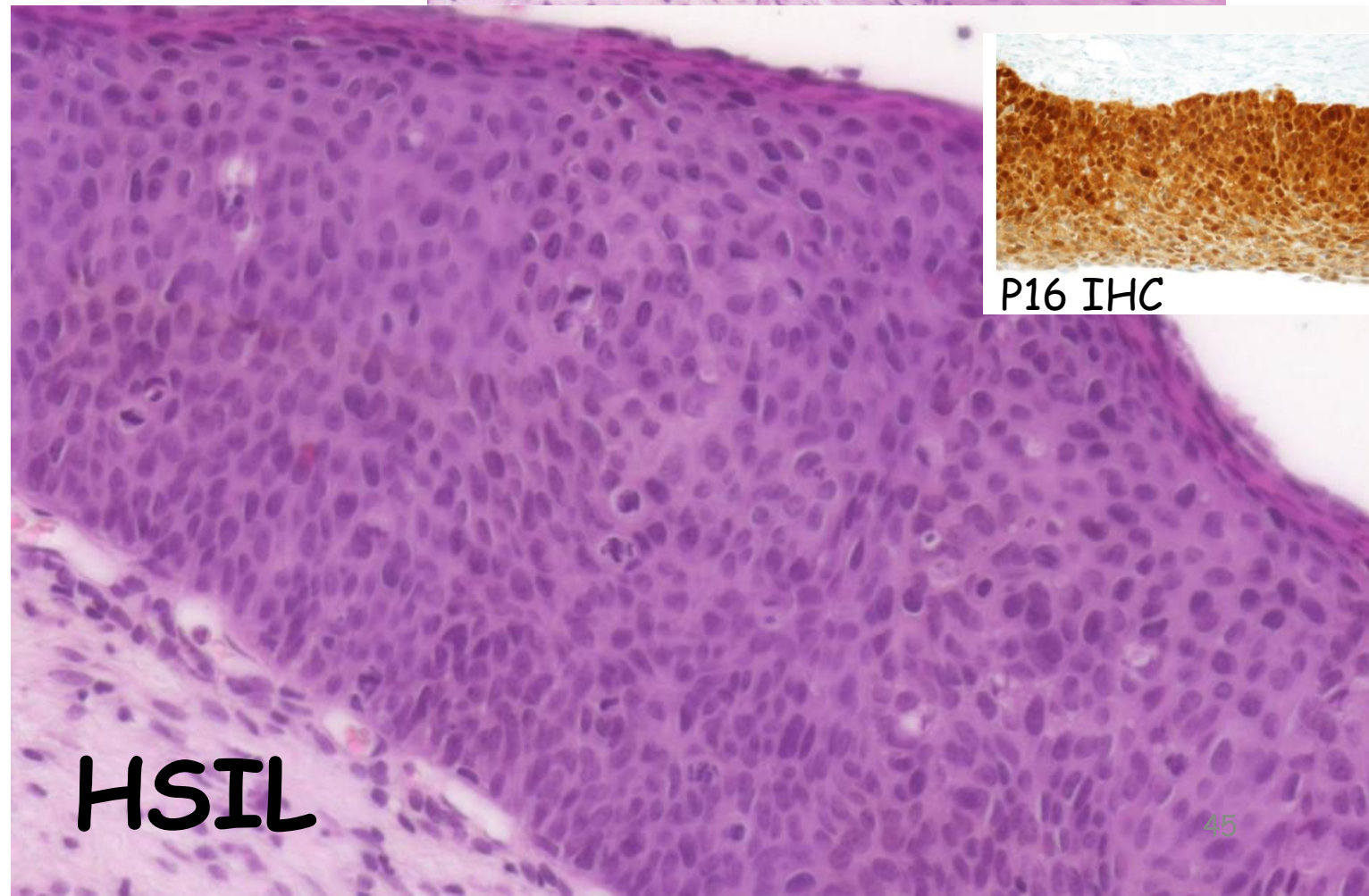
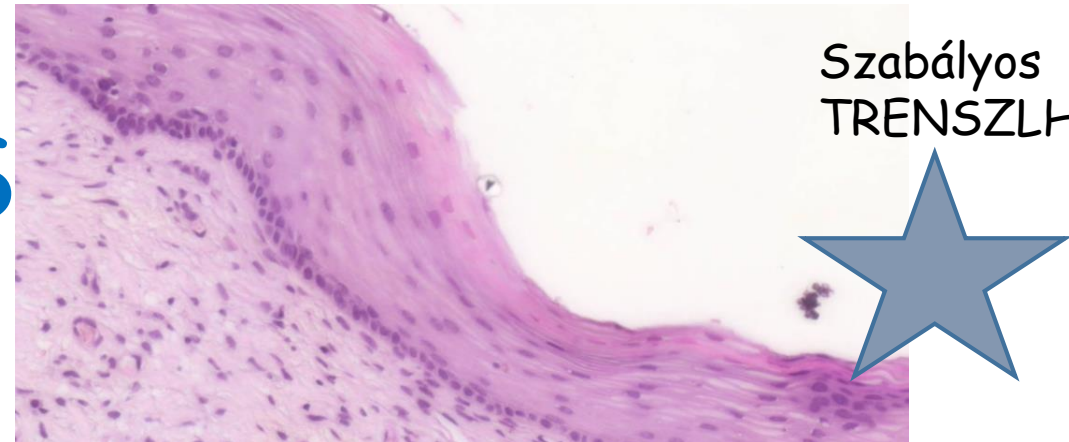
Nucleolusok

Mitózisok a hámban magasan is

Emelkedett mitózisszám

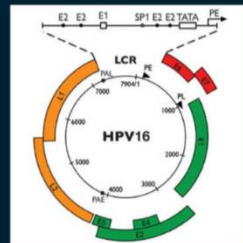
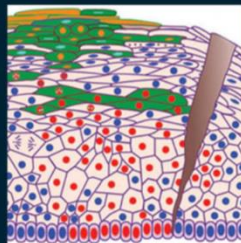
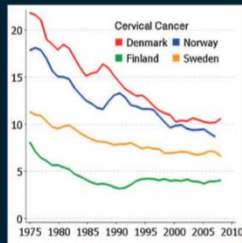
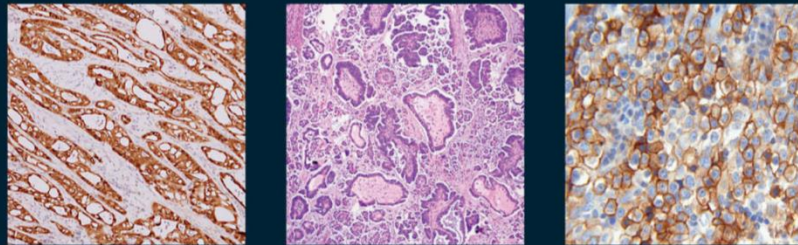
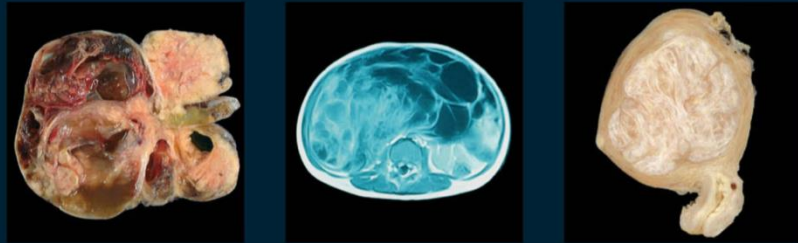
Elvértve bizarr sejtek

Polymorphismus



WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs

Edited by Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young



WHO Classification of tumours of the uterine cervix^{a,b}

Epithelial tumours

Squamous cell tumours and precursors

Squamous intraepithelial lesions	
Low-grade squamous intraepithelial lesion	8077/0
High-grade squamous intraepithelial lesion	8077/2
Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3
Keratinizing	8071/3
Non-keratinizing	8072/3
Papillary	8052/3
Basaloid	8083/3
Warty	8051/3
Verrucous	8051/3
Squamotransitional	8120/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3

Benign squamous cell lesions

Squamous metaplasia	
Condyloma acuminatum	
Squamous papilloma	8052/0
Transitional metaplasia	

Glandular tumours and precursors

Adenocarcinoma in situ	8140/2
Adenocarcinoma	8140/3
Endocervical adenocarcinoma, usual type	8140/3
Mucinous carcinoma, NOS	8480/3
Gastric type	8482/3
Intestinal type	8144/3
Signet-ring cell type	8490/3
Villoglandular carcinoma	8263/3
Endometrioid carcinoma	8380/3
Clear cell carcinoma	8310/3
Serous carcinoma	8441/3
Mesonephric carcinoma	9110/3
Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma	8574/3

Benign glandular tumours and tumour-like lesions

Endocervical polyp	
Müllerian papilloma	
Nabothian cyst	
Tunnel clusters	
Microglandular hyperplasia	
Lobular endocervical glandular hyperplasia	
Diffuse laminar endocervical hyperplasia	
Mesonephric remnants and hyperplasia	
Arias Stella reaction	
Endocervicosis	
Endometriosis	
Tubeoendometrioid metaplasia	
Ectopic prostate tissue	

Other epithelial tumours

Adenosquamous carcinoma	8560/3
Glassy cell carcinoma	8015/3
Adenoid basal carcinoma	8098/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3
Neuroendocrine tumours	
Low-grade neuroendocrine tumour	
Carcinoid tumour	8240/3
Atypical carcinoid tumour	8249/3
High-grade neuroendocrine carcinoma	
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3

Mesenchymal tumours and tumour-like lesions

Benign

Leiomyoma	8890/0
Rhabdomyoma	8905/0
Others	

Malignant

Leiomyosarcoma	8890/3
Rhabdomyosarcoma	8910/3
Alveolar soft-part sarcoma	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Other sarcomas	
Liposarcoma	8850/3
Undifferentiated endocervical sarcoma	8805/3
Ewing sarcoma	9364/3

Tumour-like lesions

Postoperative spindle-cell nodule	
Lymphoma-like lesion	

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Adenomyoma	8932/0
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3

Melanocytic tumours

Blue naevus	8780/0
Malignant melanoma	8720/3

Germ cell tumours

Yolk sac tumour	
-----------------	--

Lymphoid and myeloid tumours

Lymphomas	
Myeloid neoplasms	

Secondary tumours

^a The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (575A). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours; ^b The classification is modified from the previous WHO classification of tumours (1906A), taking into account changes in our understanding of these lesions; *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O in 2013.

Méhnyakrák



- 70-80% laphámrák (precursor: HSIL)
- 15-25% adenocarcinoma (precursor: AIS-adenocarcinoma in situ)
- 5%: neuroendocrine cc, adenosquamosus cc ill. egyéb
- Átlagéletkor 45 év

A méhnyak laphám carcinomája



- Csaknem 100%-ban high risk HPV asszociált
- WHO szubtypusok és grade a beteg kezelése szempontjából nem érdekes
- Legfontosabb a stádium (korai invazív tumorok pontos mérése a mikroszkópban !)
- Gyanújelek:
 - Kóros citológia
 - Vérzés (intermenstrualis v. postcoitalis)
 - Húgyúti obstructio
 - Lymphoedema
- Ezek a nők általában nem vesznek részt a szűrésben
- Prognosis: stádiumtól függ (Stage Ia 95%, míg Stage III és IV <50% a túlélés)

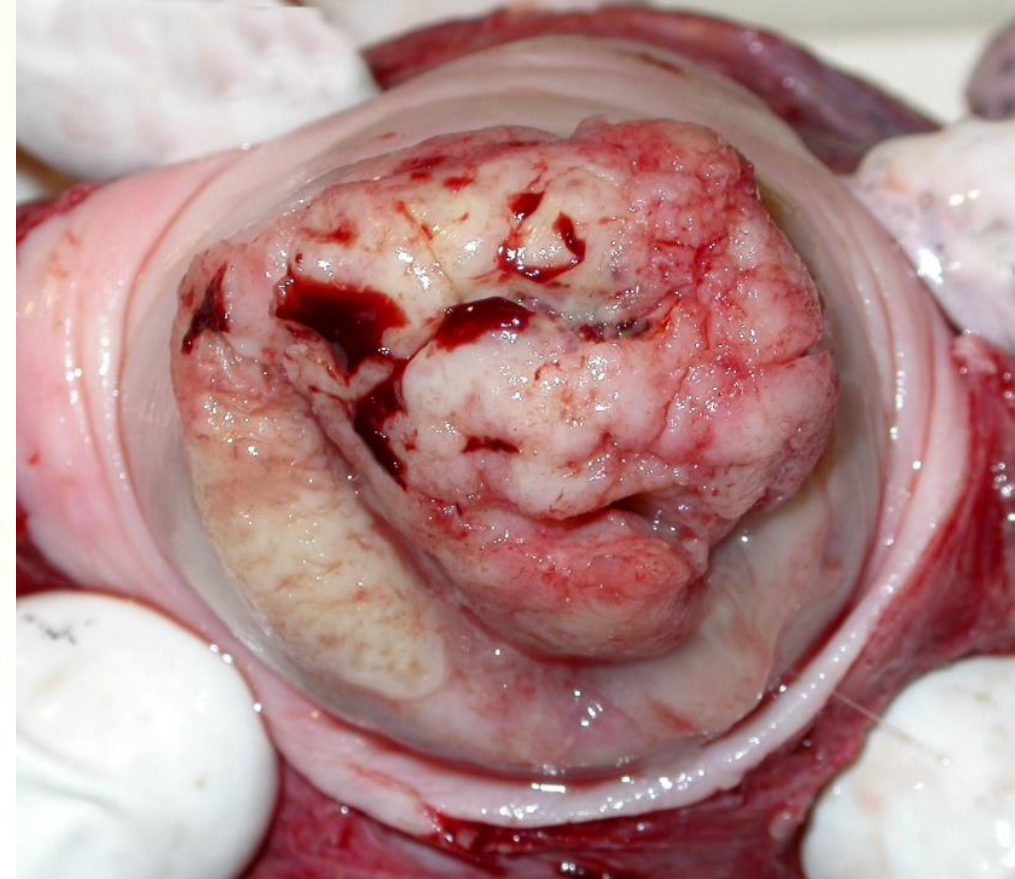
Terápia

- Stádium függő
- Conisatio vagy hysterectomia
- Wertheim-műtét: radicalis hysterectomia nyirokcsomó disszekcióval
- Sugárkezelés, ha a tumor 4cm-nél nagyobb
- Exenteratio

A betegség lefolyása



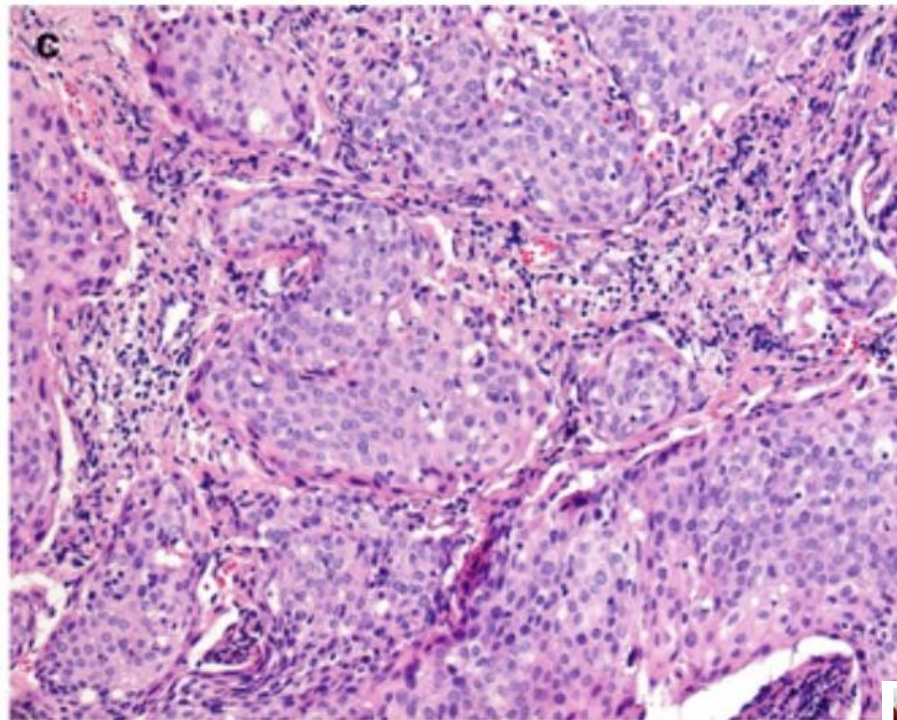
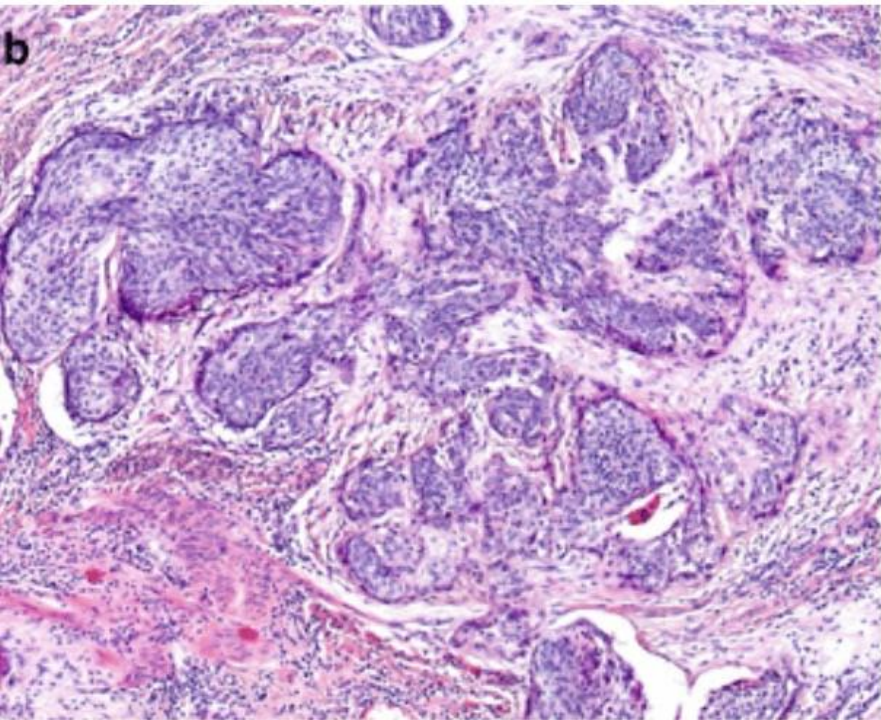
- Általában lokálisan infiltrál
- Paracervicalis lágyrészek, húgyhólyag, ureterek (obstructio, uremia), vagina, rectum felé propagatio
- LVI, nyirokcsomó áttétek
- Távoli áttétek- máj, tüdő, csont



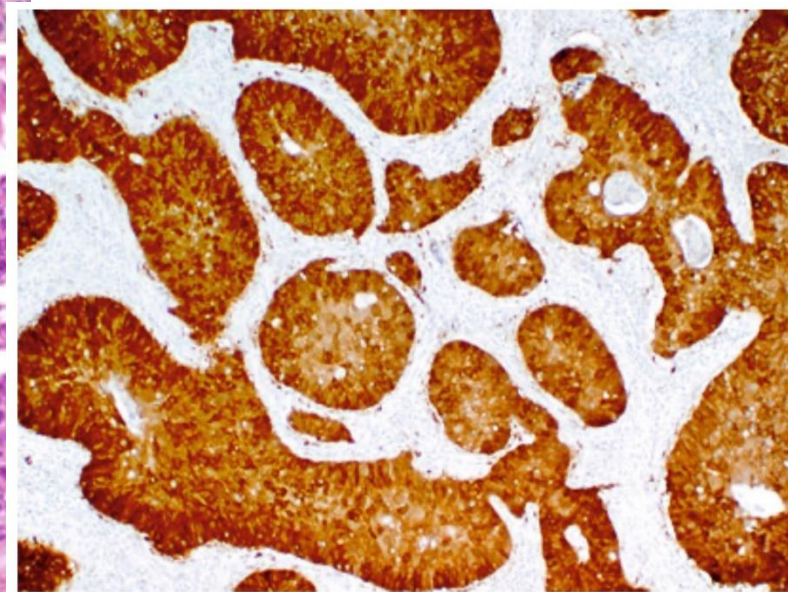
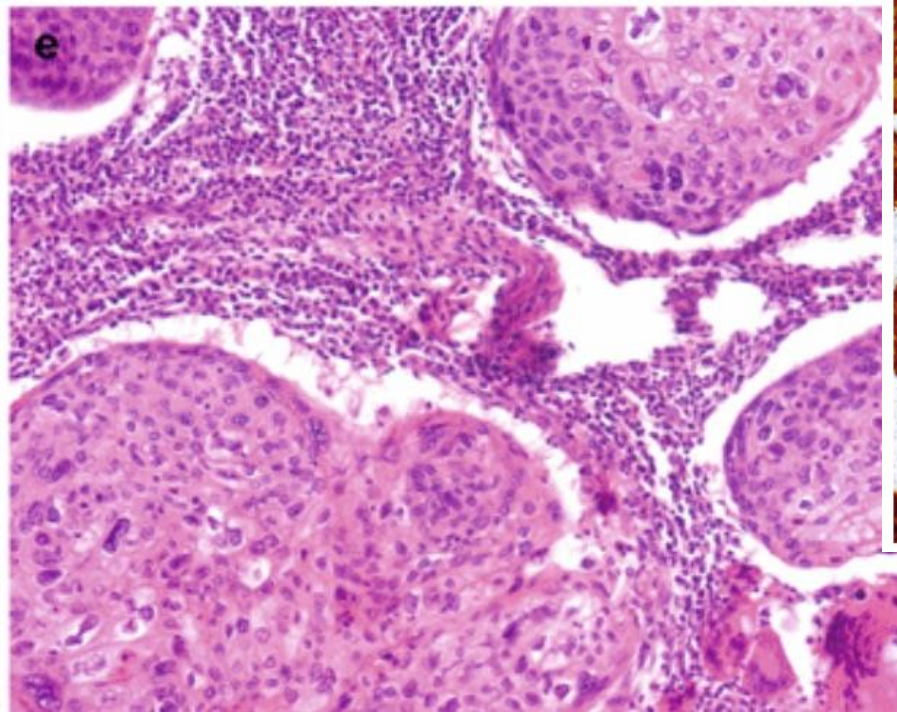
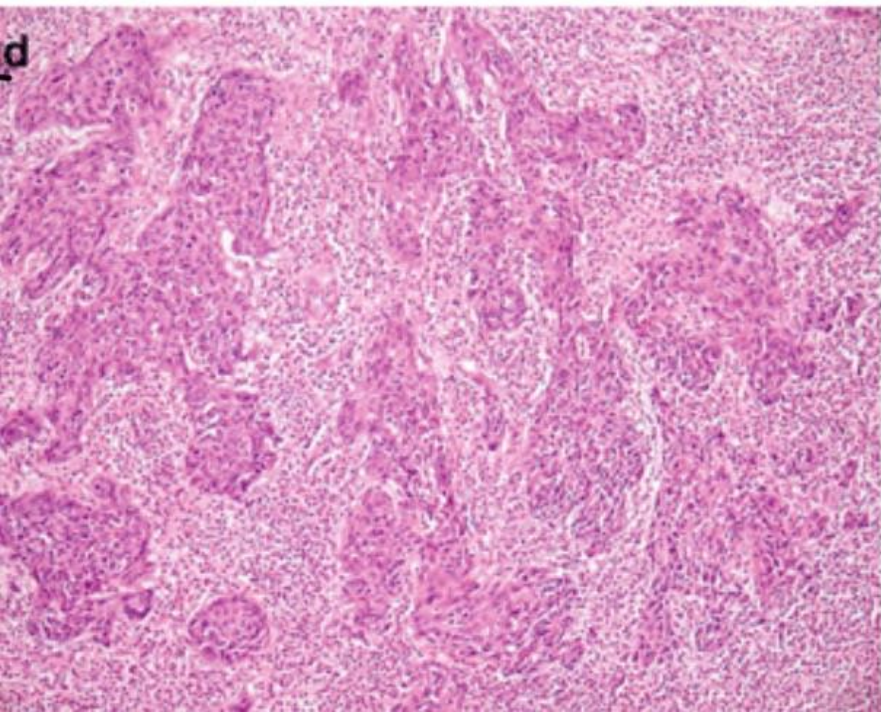
Méhnyak laphám carcinoma. A Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetének archivumából



Méhnyak laphám carcinoma.
A Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetének archivumából



Invazív laphámrák- cervix

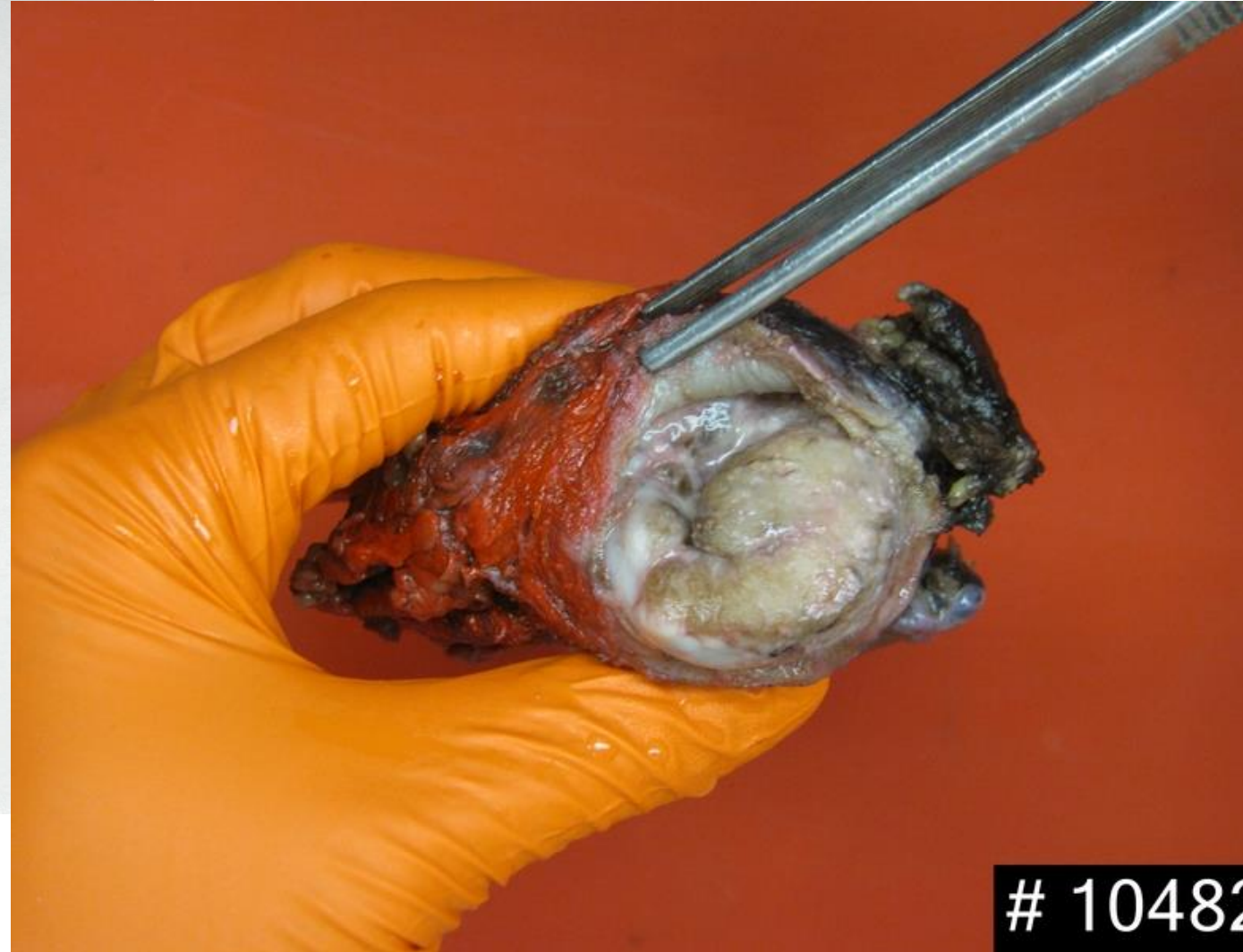


p16 immunhisztokéma

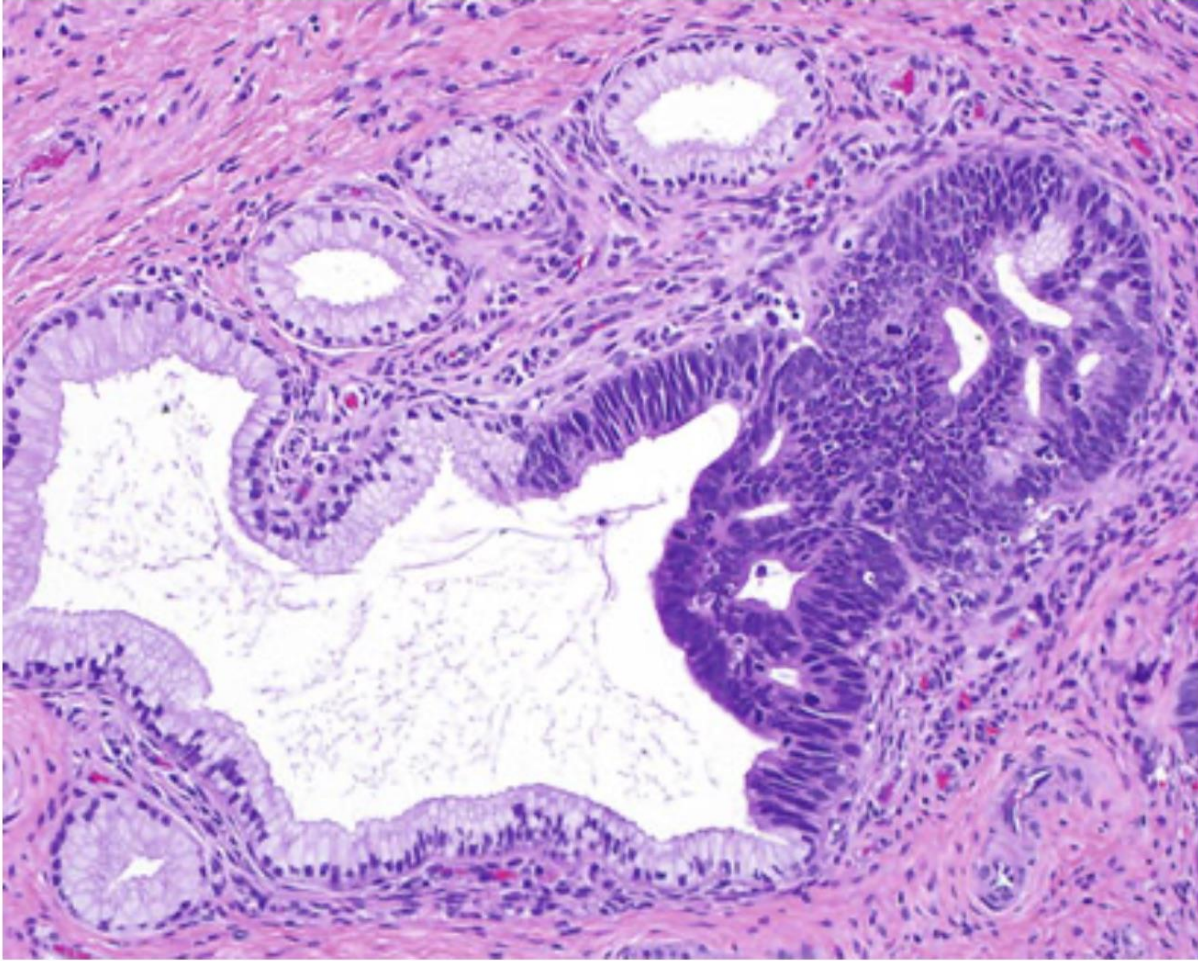
Endocervicalis adenocarcinoma



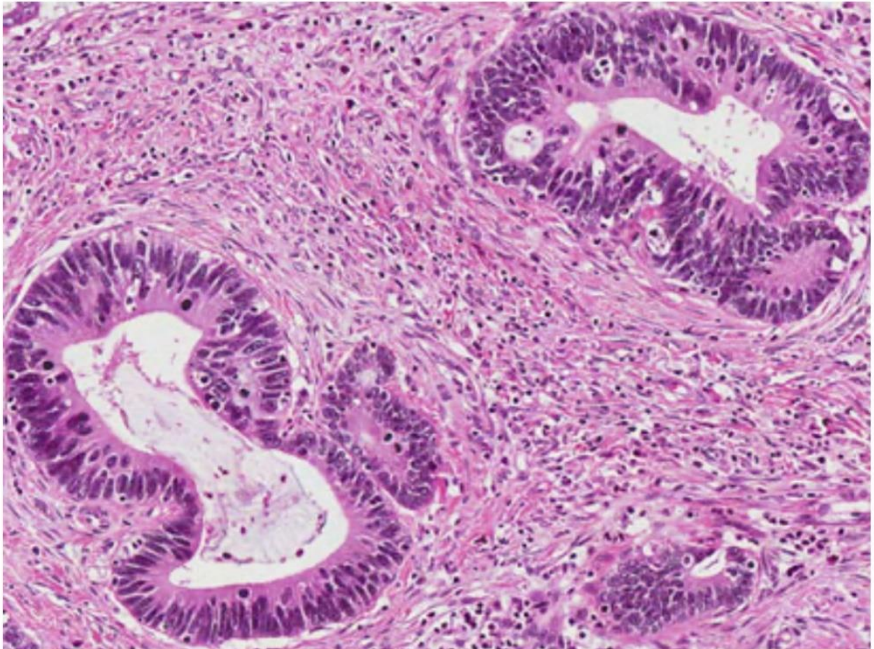
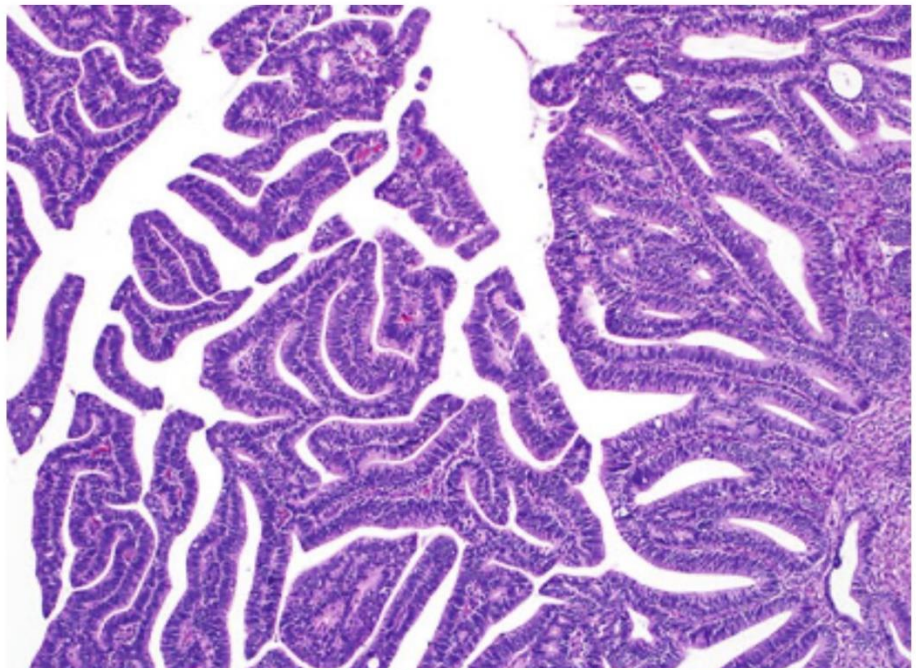
- Méhnyakrák esetek 20-25%-a
- HR HPV18 főleg
- Precursor: adenocarcinoma in situ (AIS)
- Leggyakoribb (80-90%): Szokványos típusú endocervicalis adenocarcinoma
- Egyes típusok nem HPV asszociáltak pl. Gastricus típusú mucinosus carcinoma



Méhnyak adenocarcinoma. A Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetének archívumából



Endocervicalis adenocarcinoma in situ,
szokványos típus

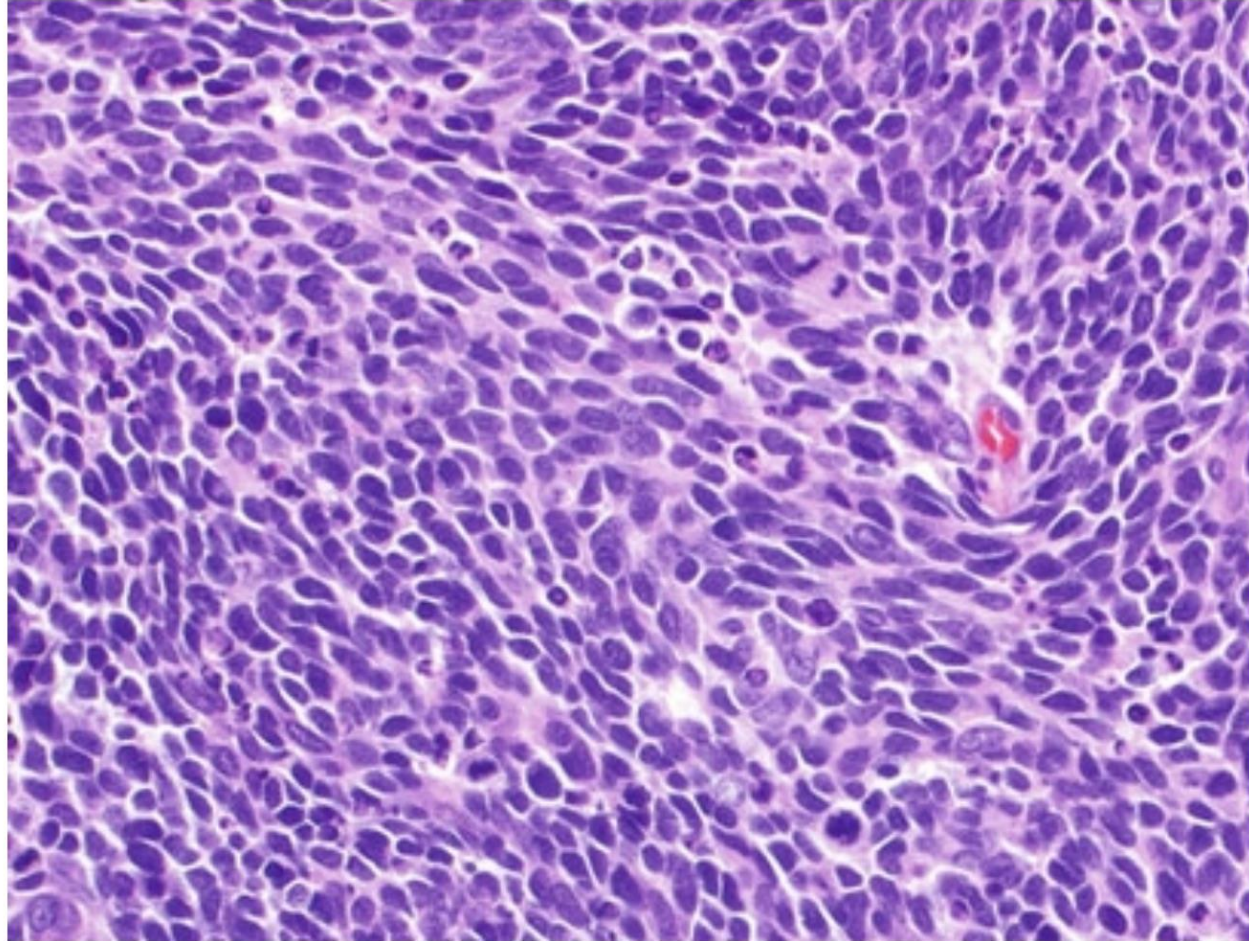


HR HPV asszociált szokványos típusú
endocervicalis adenocarcinoma

Neuroendocrin tumorok (NET)



- Ritka (2%)
- Low grade pl. carcinoid tumor
- High grade: Kissejtes neuroendocrin carcinoma (leggyakoribb forma)

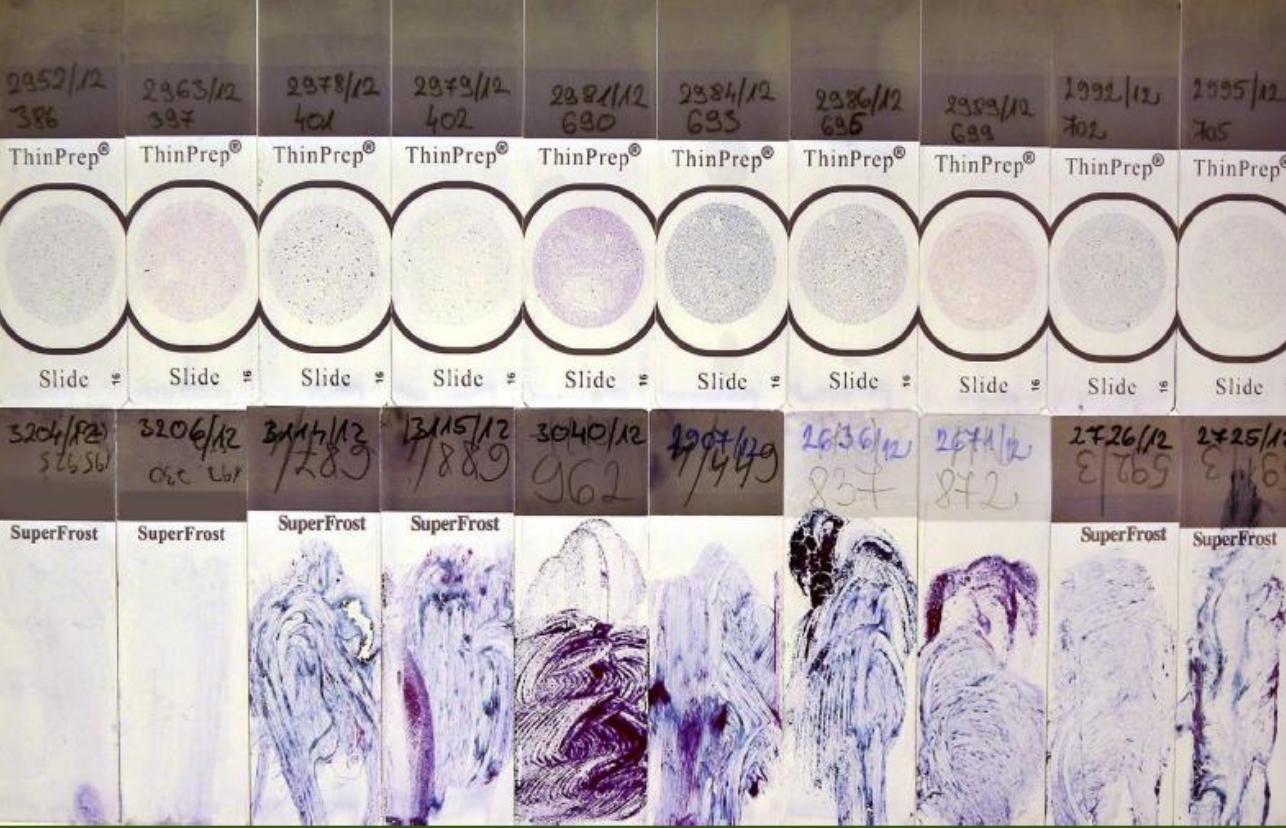


Kissejtes neuroendocrin carcinoma - cervix

PREVENCIÓ- Szűrés

A cytológiai alapú méhnyakrákszűrés kialakulása

- George N. Papanicolau „New cancer diagnosis” 1928.
- Ugyanakkor Aurel Babes Bukarestben
- 1940-től a Cornell nőgyógyászati részlegén minden nőnek át kellett esnie a cytológiai mintavételen, a mintát maga Papanicolau vizsgálta meg
- 1950-es évek közepétől exfoliatív cytológiai szűrés az USA-ban-érezhetően csökkenő mortalitás
- 2001. The Bethesda Classification



Folyadék alapú cytologia (Liquid based cytology)

Monolayer vagy near monolayer computer assisztált képanalízishez

Törmelékek, vér, exudatum filtrációval eltávolításra kerül

ThinPrep® (Hologic), SurePath®(BD Diagnostics)

Table 10 TBS 2014 Classification (Nayar and Wilbur 2015)

Specimen type:

Indicate conventional smear (Pap smear) versus liquid-based preparation versus other

Specimen adequacy:

Satisfactory for evaluation

Unsatisfactory for evaluation (*specify reason*)

General categorization (optional)

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Other: See interpretation/result

Epithelial cell abnormality: See interpretation/result (*specify* "squamous" or "glandular" as appropriate)

Interpretation/result

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Nonneoplastic findings (*optional to report*)

Nonneoplastic cellular variations

Reactive cellular changes

Glandular cells status posthysterectomy

Organisms

Other

Endometrial cells (*in a women > 45 yrs of age*)

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

ASC

– Of undetermined significance (ASC-US)

– Cannot exclude HSIL (ASC-H)

LSIL (*encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN1*)

HSIL (*encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS: CIN 2 and CIN 3*)

Squamous cell carcinoma

Glandular cell

Atypical

– Endocervical cells (*NOS or specify in comments*)

– Endometrial cells (*NOS or specify in comments*)

– Glandular cells (*NOS or specify in comments*)

Atypical

– Endocervical cells, favor neoplastic

– Glandular cells, favor neoplastic

Endocervical AIS

Adenocarcinoma

– Endocervical

– Endometrial

– Extracervical

– Not otherwise specified (NOS)

Other malignant neoplasms: (*specify*)

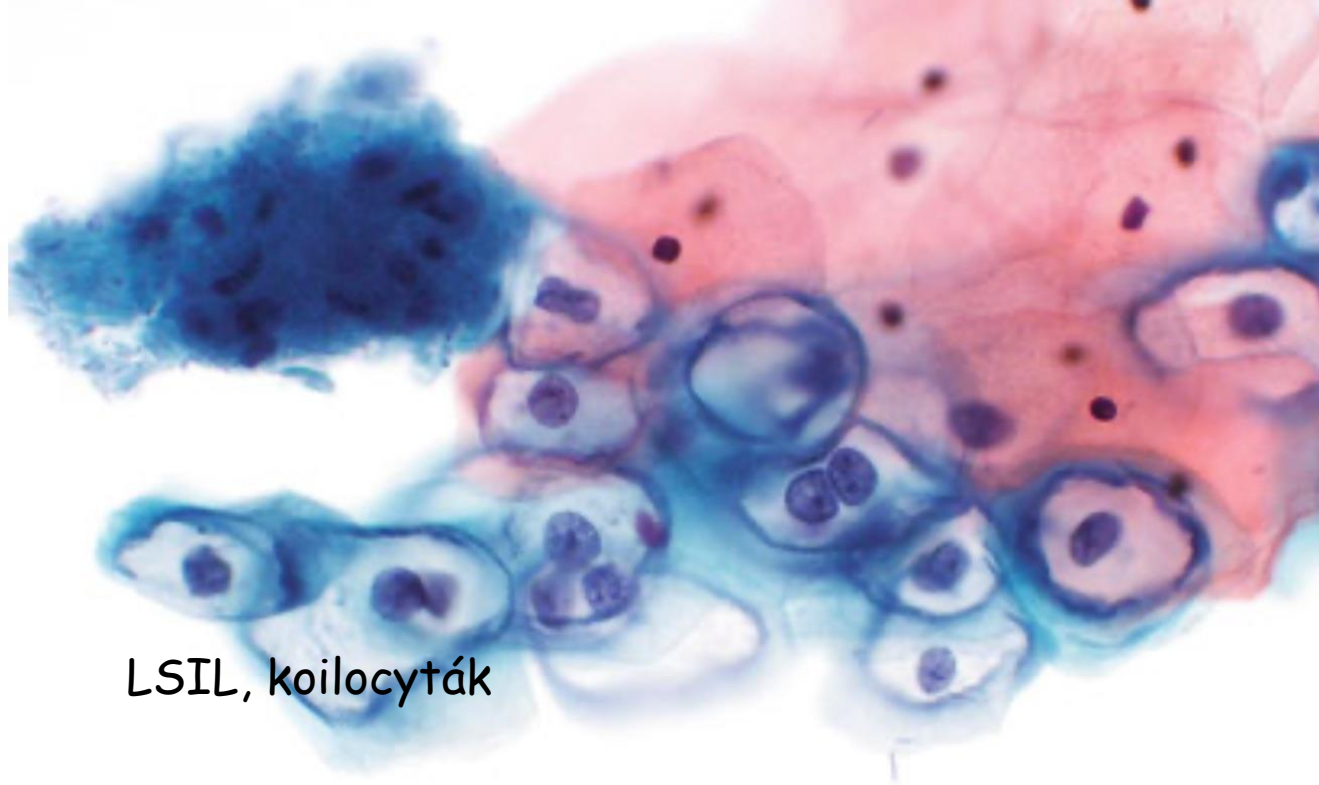
Adjunctive testing:

Provide a brief description of the test method(s) and report the result so that it is easily understood by the clinician

Computer-assisted interpretation of cervical cytology

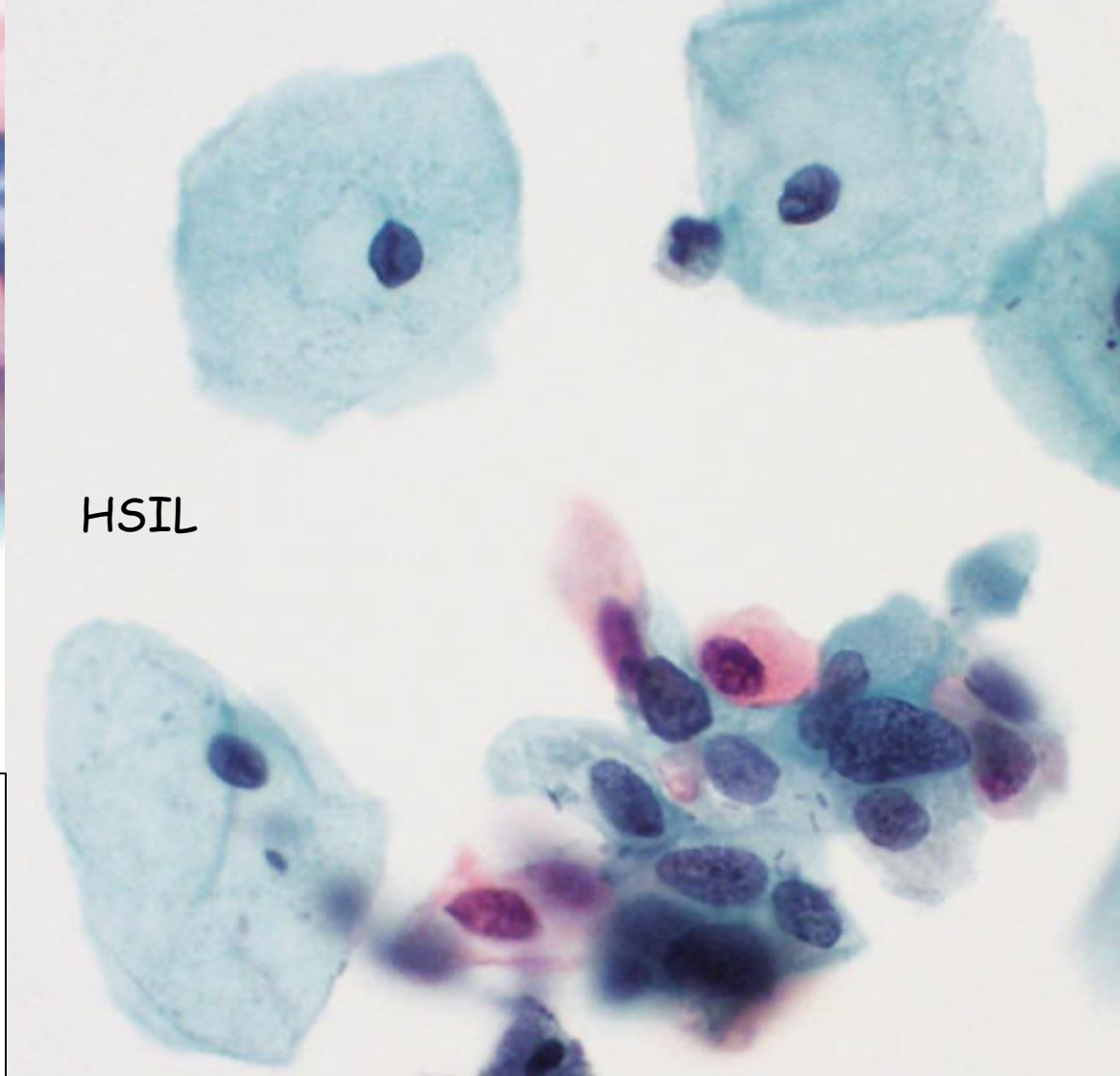
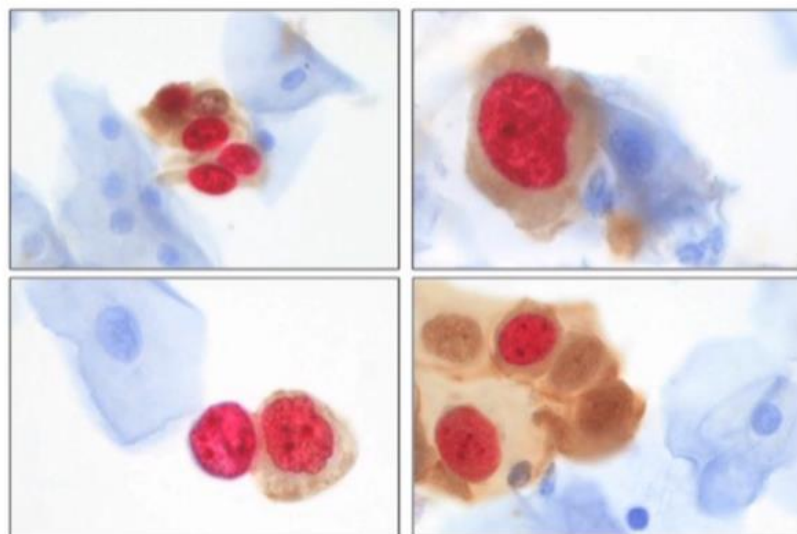
If case examined by an automated device, specify device, and result

Educational notes and comments appended to cytology reports (*optional*)



LSIL, koilocyták

CINtec® PLUS: Dual staining p16/Ki-67



HSIL

HPV teszt

- nagy teljesítményű molekuláris vizsgálatok
 - Indikációk: 1. elsődleges szűrés 2. „test of cure” (terápia hatékonyságának ellenőrzése) 3. triage- bizonytalan vagy low grade cytologiai eltérések esetén
 - Sokféle biospecimenen (mintán) lehetséges: liquid based cytologiai minta, klinikus által vett konvencionális minta, self-taken minta (for hard-to-reach women), vizelet
 - Magasabb szenzitivitás, de alacsonyabb specificitás, mint a cytológiai mintáké

HPV Biomarkerek

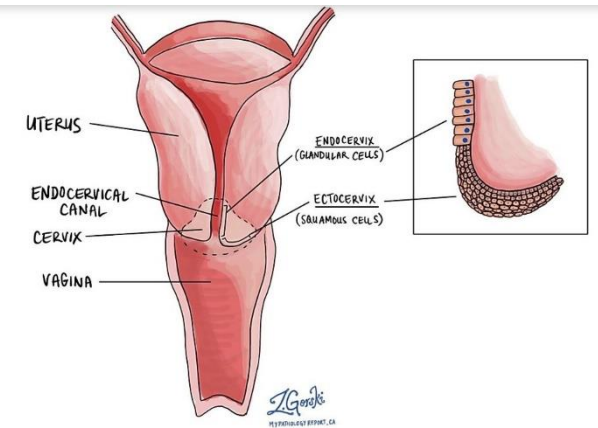
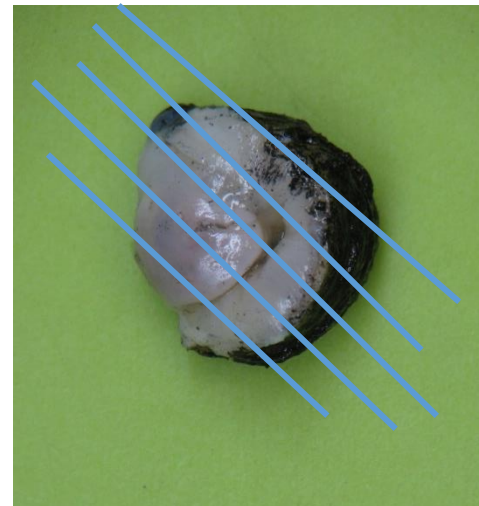
Type of biomarker	Test/Technique	Remarks
HPV DNA testing	Hybrid capture 2 (Qiagen) detects 13 high-risk HPVs	Detects 13 high-risk HPVs
	Cervista HPV HR (Hologic) detects 14 high-risk HPVs	Detects 14 high-risk HPVs
	Cervista HPV 16/18 (Hologic)	Specifically identifies HPV 16 and 18
	Cobas 4800 HPV (Roche diagnostics)	Targets 14 high-risk HPVs
HPV RNA testing	APITMA (Gen-Probe) and OncoTect (IncellDX)	Based on reverse transcriptase and PCR technique. Can detect E6 and E7 mRNA from 14 and 13 high-risk HPA serotypes, respectively
	PreTect HPV-Proofer (Norchip) and NucliSENS EasyQ (bioMerieux)	Rely on nucleic acid sequence-based amplification (NAS-BA) and are able to detect E6/E7 transcripts from HPV 16, 18, 31, 33, and 45
HPV protein testing	OncoE6 (Arbor Vita Corporation)	Detects E6 protein encoded by HPV 16, 18, and 45
	Cytoactiv assay (cytoimmune diagnostics)	Measures loss of expression of L1 which has been identified as a potential marker of progressive lesions
Cellular biomarkers	P16/K1-67 immunocytochemistry assay	p16 is a CDK-I while K1-67 is a proliferation antigen expressed in the G2 and M phases of the cell cycle. They are co-expressed in dysplastic lesions and constitute a highly sensitive and specific test for CIN 2 or worse lesions
	ProExCTM assay (Becton-Dickinson)	Recognizes minichromosome maintenance protein 2 and topoisomerase II α , which are expressed in cells with abnormal S-phases such as HPV-infected cells with increased E6/E7 synthesis.
	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	Can be used to detect gain of chromosomes 3q and 5p which carry the TERC and TERT genes
Epigenetic biomarkers	Differential methylation hybridization (DMH)	Allows identification of SOX1, NKX6-1, PAX1, WX1, and LMXIA genes that are often methylated in cervical cancer and precancerous lesions
	Restriction landmark genomic scanning (RLGS)	Detection of methylated NOL4 and LHFPL4 genes
	Demethylating agent expression microarray	Identifies methylation of SPARC and TFP2 genes

Néhány alapelv a szűrésben...

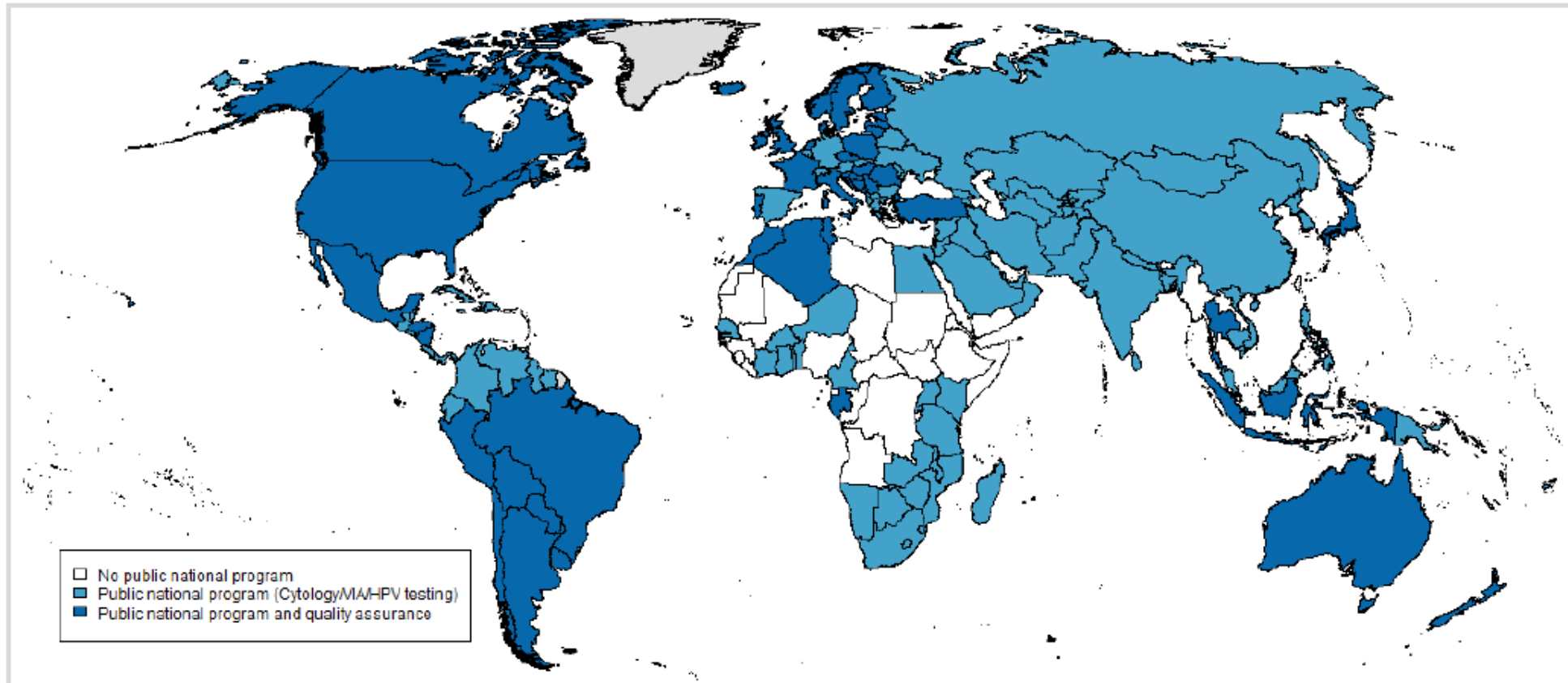
- Szűrés 21 éves kortól
- 30 éves kor után ha HPV negatív és a citológia is negatív 5 évente elég a szűrés
- Negatív citológia, de HR HPV pozitív, 6-12 havonta kontroll
- Ha kóros citológia -colposcopia, ecetsav teszt, biopszia
- Ha a biopszia eredménye LSIL-követés
- Ha a biopszia HSIL-t mutat-conisatio



Loop conisatum



Méhnyakrák szűrőprogramok a világban



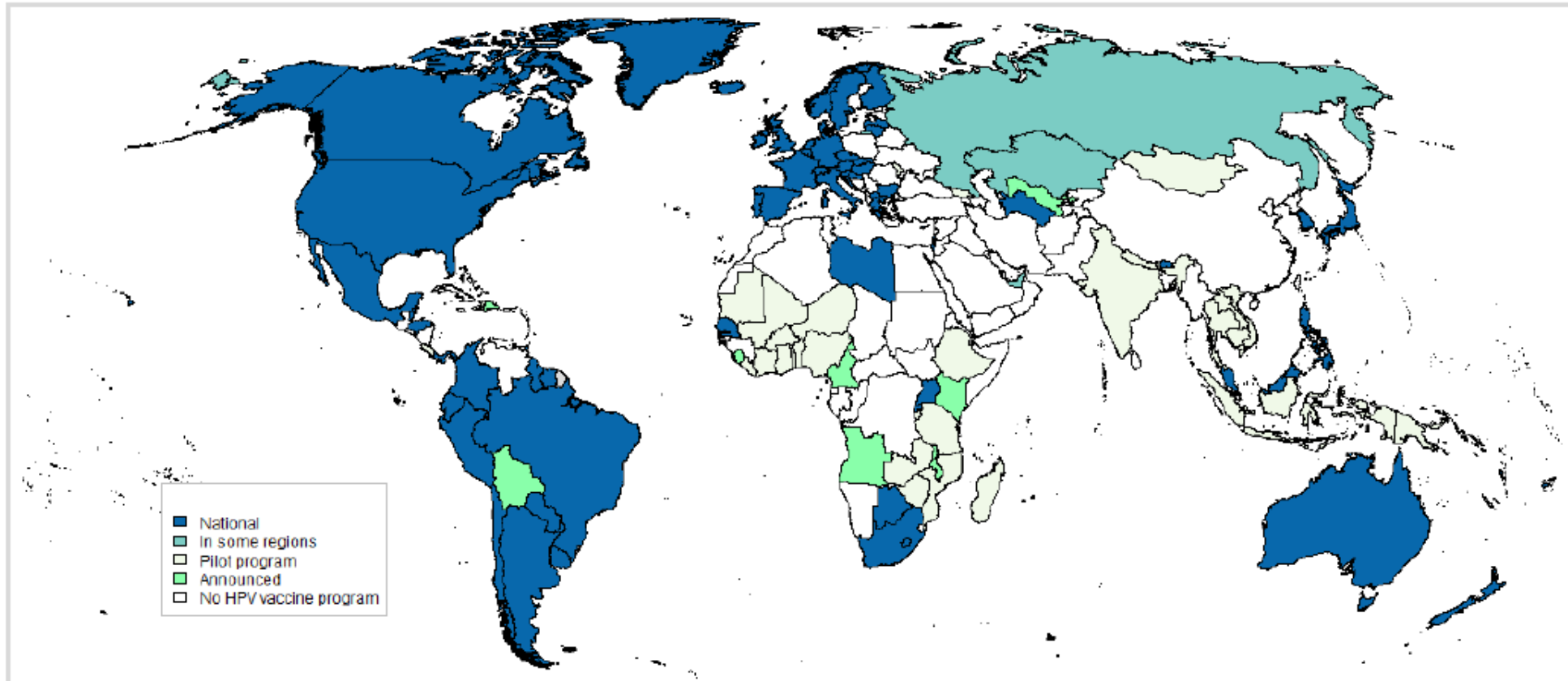
Data accessed on 31 Dec 2016.

Prevenció-védőoltás

- **Quadrivalens vakcina: Gardasil®** (HPV 6, 11, 16, and 18)
 - The L1 capsid proteint élesztősejtekben termeltetik (*Saccharomyces cerevisiae*)
 - 9-26 éves férfiak és nők
 - 3 oltás: 0, 2, és 6 hónap múlva
- **Bivalens vakcina: Cervarix®** (HPV 16 és 18)
 - 3 dózis (0, 1 és 6 hónap) 10-16 éves lányoknak és nőknek
- **Nonavalens vakcina: Gardasil 9®** (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, és 58) valamint (HPV 6, 11)
 - Védelem a méhnyakrákot okozó HPV fertőzések 70-90%-ával szemben



HPV elleni oltáskampány a világban



Data accessed on 31 Dec 2016.

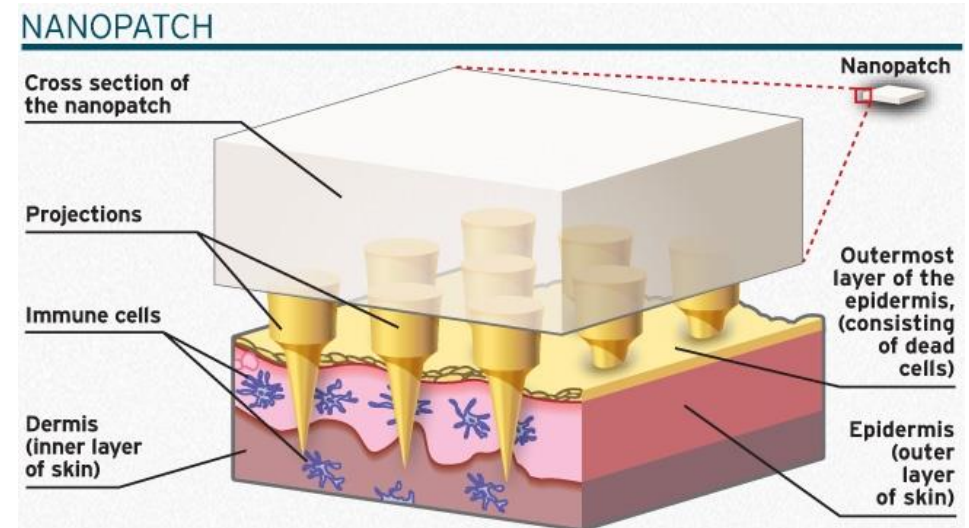
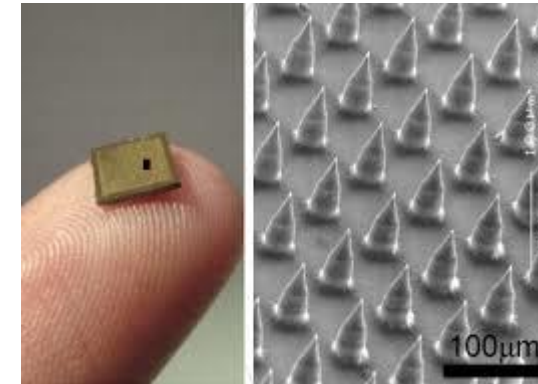
A jövő védőoltása - Nanopatch™



Immune response and reactogenicity of an unadjuvanted intradermally delivered human papillomavirus vaccine using a first generation Nanopatch™ in rhesus macaques: An exploratory, pre-clinical feasibility assessment

Brian K. Meyer^{a,*}, Mark A.F. Kendall^{b,c,1}, Donna M. Williams^a, Andrew J. Bett^d, Sheri Dubey^d, Renee C. Gentzel^e, Danilo Casimiro^{d,2}, Angus Forster^c, Holly Corbett^{b,3}, Michael Crichton^{b,c,4}, S. Ben Baker^{b,c,5}, Robert K. Evans^{a,6}, Akhilesh Bhambhani^a

^a New Technologies, Vaccine Drug Product Development, Vaccine Process Research and Development, MRL, Merck & Co., Inc., 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA
^b Delivery of Drugs and Genes Group (D²G²), Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, Queensland QLD 4072, Australia
^c Vaxxas Pty Ltd, Translational Research Institute, 37 Kent Street, Brisbane, QLD 4102, Australia
^d Infectious Disease and Vaccines, MRL, Merck & Co., Inc., 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA
^e Movement Disorders and Translation, MRL, Merck & Co., Inc., 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA



<https://www.youtube.com/watch?v=BGRy5VU-LfI>

