

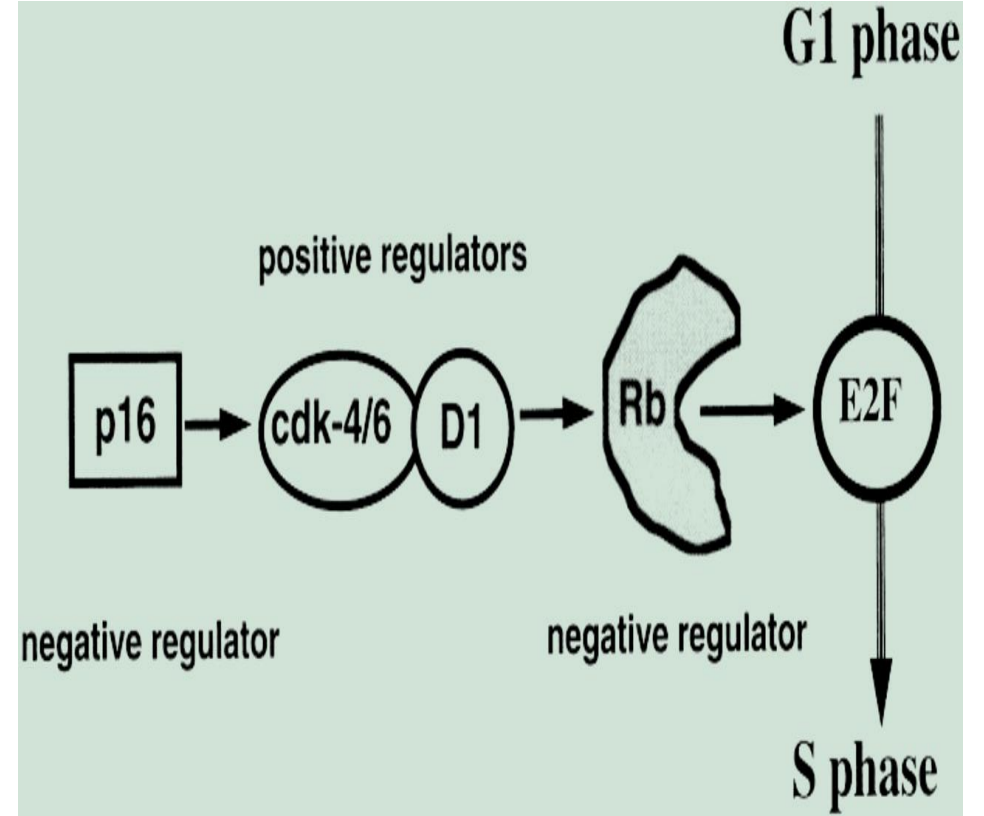
SERVİKAL PREKANSER VE KANSERLERİN TESPİTİNDE P16/Kİ 67 DUAL  
BOYAMA YÖNTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARAMA TRIAGE KULLANIMI

PROF. DR. M.YAVUZ SALİHOĞLU

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ CERRAHİSİ BİLİM DALI

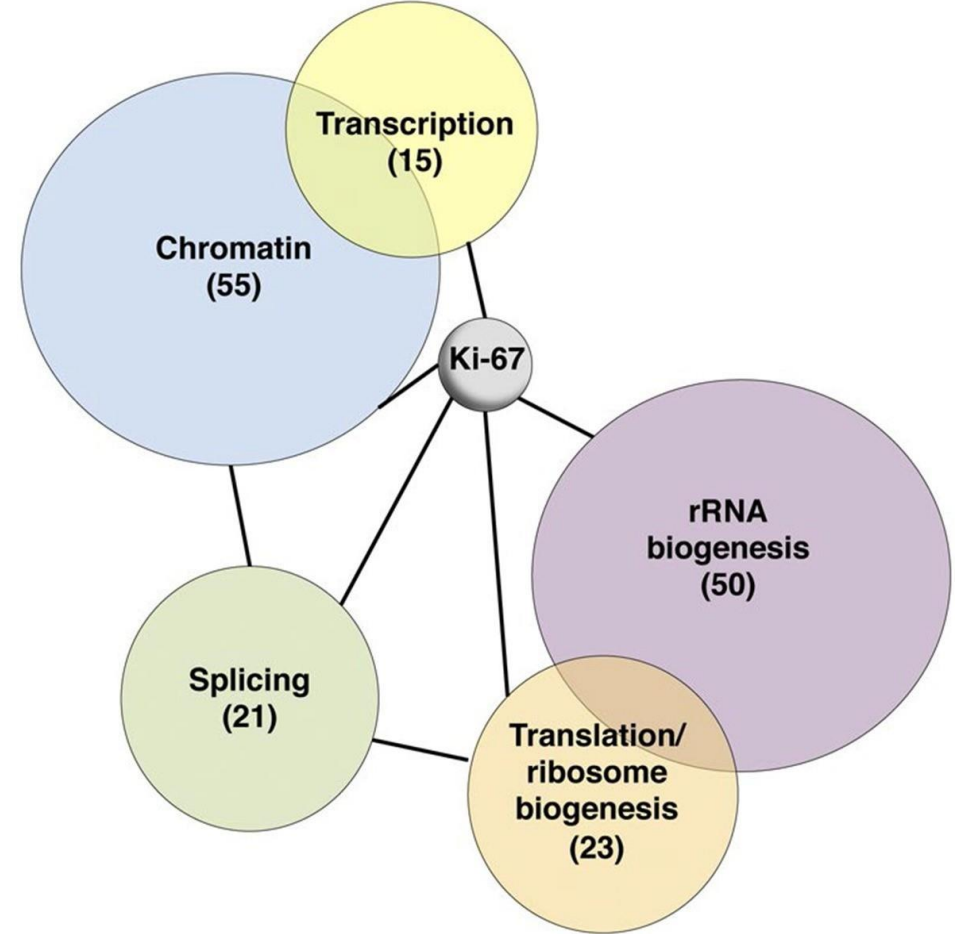
## P16 IMMUNHİSTOKİMYA BOYAMA

- p16 hücre siklusunda regülâtör bir protein olup G1-S fazında hücre proliferasyonuna neden olur.
- p16 *retinoblastom* proteini ile ters işlevde çalışır
- Retinoblastom proteini inaktivasyonu ile *p16 protein artışı* olur bu durum HPV ile infekte hücrede izlenir



# KI-67 İMMUNHİSTOKİMYA BOYAMA

- Ki-67 ise nukleer ve nukleoler protein olup sadece aktif hücre siklusunda (G1,S,G2,M) fazında salgılanır
- Ki-67 yüksek sellüler proliferasyonda artar
- HPV enfeksiyonları da enfekte hücrelerde epitelyal hücre proliferasyonuna yolaçarak dokuda Ki-67 artışına yolaçar



# SERVİKAL PATOLOJİLERDE VE KANSERDE P16-Kİ 67



- Normal smearde p16 (+): %12
- ASCUS-LSIL p16(+): %45
- HSIL p16(+): %89
  
- Normal biyopsi p16(+): %2
- CIN1 p16(+): %38
- CIN2 p16(+): %68
- CIN3 p16(+): %82

Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 210–220

Contents lists available at ScienceDirect

 ELSEVIER

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/ctrv](http://www.elsevierhealth.com/journals/ctrv)



HOT TOPIC

p16<sup>INK4a</sup> immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis

I. Tsoumpou<sup>a,\*</sup>, M. Arbyn<sup>b</sup>, M. Kyrgiou<sup>c</sup>, N. Wentzensen<sup>d</sup>, G. Koliopoulos<sup>e</sup>, P. Martin-Hirsch<sup>f</sup>, V. Malamou-Mitsi<sup>g</sup>, E. Paraskevidis<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, St Mary's Hospital, CMMC University Hospitals, Manchester M13 0JH, UK  
<sup>b</sup> Scientific Institute of Public Health, 1050 Brussels, Belgium  
<sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, West Middlesex University Hospital, London, UK  
<sup>d</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, NIH, DHHS, USA  
<sup>e</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece  
<sup>f</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Central Lancashire Teaching Hospitals, Preston, UK  
<sup>g</sup> Department of Pathology, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece

# SERVİKAL PATOLOJİLERDE VE SERVİKAL KANSERDE P16-Kİ 67



10.14456/apjcp-2016.76/APJCP.2016.17.7.3201  
Expression of p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer

## RESEARCH ARTICLE

### Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer

Kanjana Kanthiya<sup>1</sup>, Jakkapan Khunnarong<sup>1\*</sup>, Siriwan Tangjitgamol<sup>1</sup>, Napaporn Puripat<sup>2</sup>, Sujitra Tanvanich<sup>2</sup>

#### Abstract

Table 2. Results for p16 and Ki67 expression according to histopathology (N=243)

Histopathology/Cytology	Positive p16 expression	Positive Ki67 expression	P values
	n (%)	n (%)	
Non-dysplasia	5 (9.4)	6 (11.3)	<0.001
CIN1	11 (10.4)	24 (22.6)	
CIN2/3	48 (78.7)	46 (75.4)	
Invasive carcinoma	21 (91.3)	23 (100)	

**Sonuç:** p16 ve Ki 67 proteinleri servikal lezyonun ciddiyetinin artışı ile beraber dokuda miktarı artmaktadır

# SERVİKAL PATOLOJİLERİN YÖNETİMİNDE P16 / KI 67 YERİ



- P16 ve Ki 67 nin servikal patolojilerde pozitifliğinin gösterilmesi ile beraber klinik kullanımı gündeme gelmiştir
- Bu amaçla özellikle sitolojik low grade lezyonların ciddiyetini kavramak amaçlı çalışmalar yapılmıştır
- Çoğunlukla ASCUS, LGSIL araştırma konularına dahil edilmiştir
- Bu çalışmalarda pap smear sonucu ASCUS veya LGSIL gelen hastaların immunhistokimya ile p16-Ki 67 incelemesi yapılmış sonrasında da bu hastaların ne kadarının CIN 2 ve üzeri lezyon geliştirdiği araştırılmıştır.
- Çoğu çalışmada sonuçlar HPV DNA pozitifliği ile karşılaştırılmıştır

# A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology

A Kisser, I Zechmeister-Koss

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, Austria

Correspondence: A Kisser, Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Garnisongasse 7/20, 1090 Vienna, Austria.

Email agnes.kisser@hta.lbg.ac.at

Accepted 31 July 2014. Published Online 11 September 2014.



- Literaturdeki 4 çalışma değerlendirilmiş
- P16-Ki 67 ile HPV DNA karşılaştırılmış

	Sensitivite	Spesifite
ASCUS p16/Ki 67	0.64-0.92	0.53-0.81
ASCUS HPV DNA	0.91-0.97	0.26-0.44
LGSIL p16/Ki 67	0.86-0.94	0.43-0.68
LGSIL HPV DNA	0.92-0.96	0.19-0.37

**Sonuç** : Güncel veriler p1/ki 67 immunboyamanın rutin kullanımı için yeterli kanıtları sunamamaktadır

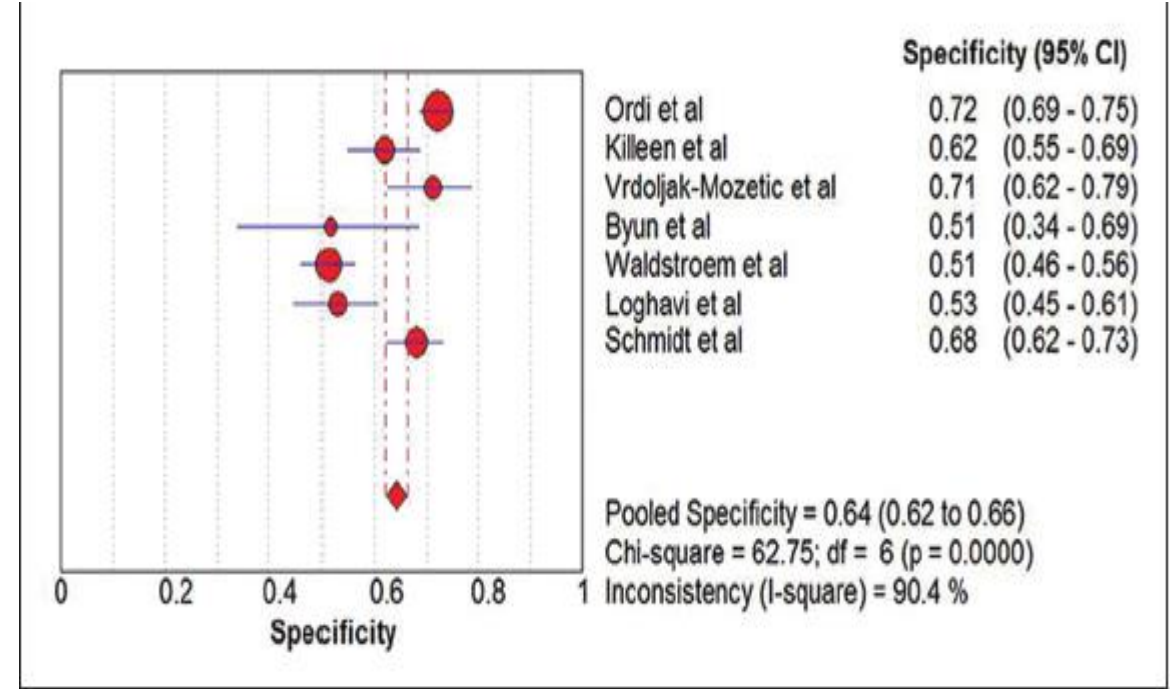
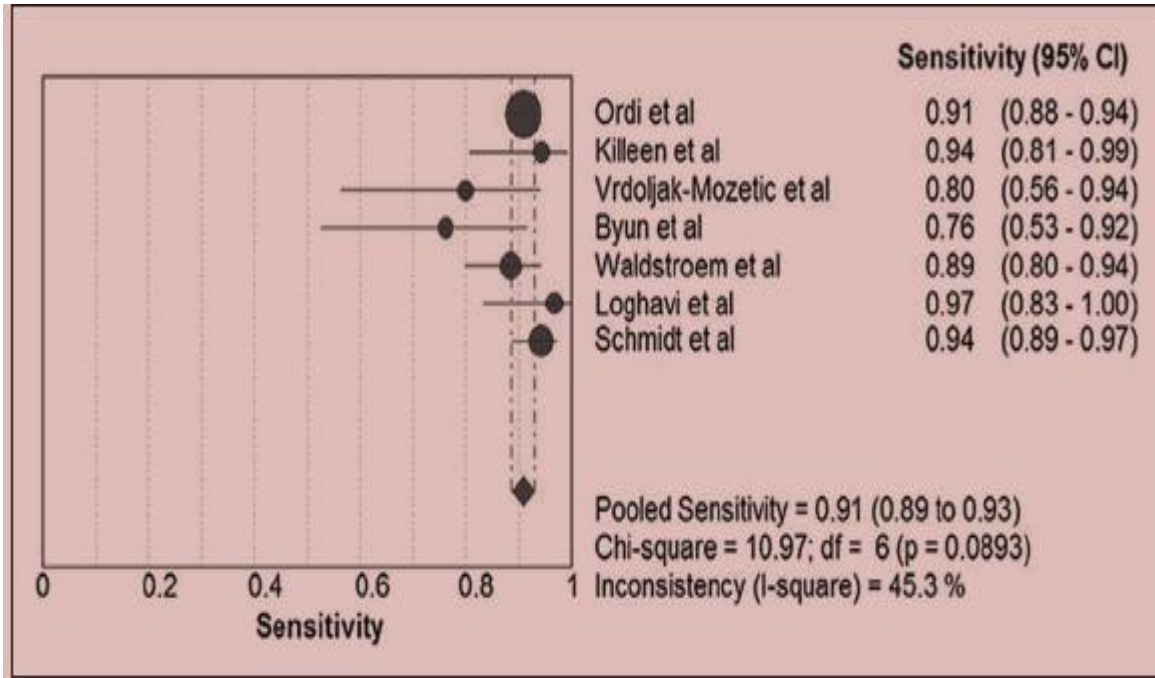
original article

# Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis

Cheng-Chieh Chen,<sup>a</sup> Lee-Wen Huang,<sup>a</sup> Chyi-Huey Bai,<sup>c</sup> Chin-Cheng Lee<sup>a</sup>



- 7 çalışma 2628 hasta değerlendirilmiş. ASCUS ve LGSIL triajı değerlendirilmiş



**Sonuç:** p16-Ki 67 dual immuno histokimya inceleme AUC değeri:0.87 ve Youden indeksi 0.55 ile iyi diyagnostik testler olarak tanımlanmıştır



## Prospective Evaluation of p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology for Managing Women With Abnormal Papanicolaou Cytology: PALMS Study Results

Christine Bergeron, MD, PhD<sup>1</sup>; Hans Ikenberg, MD, PhD<sup>2</sup>; Mario Sideri, MD<sup>3†,‡</sup>; Karin Denton, MD<sup>4</sup>; Johannes Bogers, MD, PhD<sup>5</sup>; Dietmar Schmidt, MD<sup>6</sup>; Francisco Alameda, MD<sup>7</sup>; Thomas Keller, MD<sup>8</sup>; Susanne Rehm, PhD<sup>9</sup>; Ruediger Ridder, PhD<sup>9,10</sup>; and for the PALMS Study Group



- Prospektif dizayn edilmiş 575 ASCUS 529 LGSIL hasta değerlendirilmiş
- P16-ki 67 incelemesi ile HPV DNA pozitifliği karşılaştırılmış
- Ana değerlendirme kriteri CIN 2 & CIN 3 pozitifliği

	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesifite</b>
ASCUS p16/Ki 67	%94	%78
ASCUS HPV DNA	%100	%64
LGSIL p16/Ki 67	%85	%53
LGSIL HPV DNA	%98	%15

## Prospective Evaluation of p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology for Managing Women With Abnormal Papanicolaou Cytology: PALMS Study Results

Christine Bergeron, MD, PhD<sup>1</sup>; Hans Ikenberg, MD, PhD<sup>2</sup>; Mario Sideri, MD<sup>3†,‡</sup>; Karin Denton, MD<sup>4</sup>; Johannes Bogers, MD, PhD<sup>5</sup>; Dietmar Schmidt, MD<sup>6</sup>; Francisco Alameda, MD<sup>7</sup>; Thomas Keller, MD<sup>8</sup>; Susanne Rehm, PhD<sup>9</sup>; Ruediger Ridder, PhD<sup>9,10</sup>; and for the PALMS Study Group



- PALMS çalışmasında alt grup analizi olarak 30 yaş altı grup incelenmiş
- PPV (CIN2-CIN3)

	<b>P16-Ki 67 CIN2/CIN3</b>	<b>HPV-DNA CIN2/CIN3</b>
ASCUS (PPV) %	20/16	11/9
LGSIL (PPV) %	23/7	16/5

- Sonuç olarak p16-Ki 67 özellikle 30 yaş altı ASCUS çıkan kadınlarda HPV DNA ya oranla yüksek spesifite ve yüksek PPV oranları ile tercih edilebilir bir yöntem olarak belirlenmiştir.
- P16-Ki 67 dual boyama ASCUS ve LGSIL yönetiminde kullanılabilir. Kolposkopi gerekliliğini azaltabilir

# SERVİKAL PATOLOJİLERİN YÖNETİMİNDE P16 / Ki 67 YERİ - ÖZET



- Servikal patolojilerden özellikle ASCUS ve LGSIL yönetiminde p16/Ki 67 dual immunohistokimya boyamanın yeri literatürde birçok kez değerlendirilmiştir
- En kapsamlı çalışma PALMS çalışması olup 2015 te yayımlanmıştır
- Bu çalışmalar sonucunda p16/Ki 67 dual immunohistokimya boyamanın CIN2+ lezyon saptamada *HPV DNA kadar sensitivitesi* varken çok daha fazla oranda *spesifitesi* bulunmaktadır
- Bu özellikler sebebi ile iyi tanımlayıcı test olarak tanımlanmaktadır
- Ancak uygulanabilme güçlüğü, daha fazla zaman alabilmesi ve fiyatı HPV DNA ya oranla handikaplarıdır

# SERVİKAL PATOLOJİLERİN TAKİBİNDE İMMUN BOYAMANIN YERİ



- Servikal patolojilerin takibinde immün boyanma özellikleri literatürün ilgi odaklarından biri olmuştur
- Fakat konu ile ilgili prospektif çalışma sayısı azdır.



IJC

International Journal of Cancer

## **p16<sup>INK4A</sup> immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: A prospective study in China**

Guang-Dong Liao<sup>1,2</sup>, John W. Sellors<sup>3</sup>, Hai-Kui Sun<sup>2</sup>, Xun Zhang<sup>4</sup>, Yan-Ping Bao<sup>2</sup>, Jose Jeronimo<sup>3</sup>, Wen Chen<sup>2</sup>, Fang-Hui Zhao<sup>2</sup>, Yan Song<sup>4</sup>, Zhi Cao<sup>4</sup>, Shao-Kai Zhang<sup>2</sup>, Ming-Rong Xi<sup>1</sup> and You-Lin Qiao<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, The West China Second University Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu, China

<sup>2</sup> Department of Cancer Epidemiology, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China

<sup>3</sup> PATH, Seattle, Washington

<sup>4</sup> Department of Pathology, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China

# SERVİKAL PATOLOJİLERİN TAKİBİNDE İMMUN BOYAMANIN YERİ

- Prospektif bir çalışma
- 171 CIN 1 hasta p16 immunohistokimyasal boya ile boyanma özelliğine göre iki gruba ayrılmıştır
- 2 yıl takip süresi
- Servikal displazinin progresyonuna etki eden faktörler araştırılmış



# SERVİKAL PATOLOJİLERİN TAKİBİNDE İMMUN BOYAMANIN YERİ



Table 4. Cumulative incidence and crude RR of CIN2+ during follow-up by HPV and p16<sup>INK4A</sup>

Variables		CIN2+	<CIN2	Cumulative Incidence	Crude RR	95%CI
<b>p16<sup>INK4A</sup></b>						
Negative		1	76	1.30%	--	--
Positive		6	50	10.71%	8.25	1.02-66.62
<b>HPV</b>						
<b>Baseline</b>	<b>Follow-up</b>					
Negative	Negative	0	25	0	--	--
One of them	Positive	1	51	1.92%	--	--
Positive	Positive	5	41	10.87%	5.65	0.69-46.62



# SERVİKAL PATOLOJİLERİN TAKİBİNDE İMMUN BOYAMANIN YERİ

Table 5. Sensitivity and specificity for CIN2+ at follow-up, stratified by HPV and p16<sup>INK4A</sup> at baseline

Variables	Sensitivity		Specificity		
	%	95% CI	%	95% CI	95% CI
HPV	7/7 (100)	58.9–100	27/118 (22.9)	15.7–31.5	
p16 <sup>INK4A</sup>	6/7 (85.7)	42.2–97.6	76/126 (60.3)	51.2–68.9	

**Sonuç:** CIN 1 lezyonların takibinde tanı anındaki p16 boyanması hastalığın progresyonu için bir fikir verebilmektedir



## ONCOLOGY

## Value of p16<sup>INK4a</sup> as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1

Marta del Pino, MD; Sònia Garcia, MD; Victòria Fusté, MD; Immaculada Alonso, MD; Pere Fusté, MD; Aureli Torné, MD; Jaume Ordi, MD

- 138 CIN 1 hasta değerlendirmeye alınmış
- En az takip süresi 1 yıl
- Başlangıçta p16 boyaması pozitif olan *77 hastanın 14 ünde (%18.7)* CIN2+ lezyon gelişmiştir
- Başlangıçta p16 boyaması negatif olan *61 hastanın hiçbirinde (%0)* CIN2+ lezyon gelişmiştir

**Sonuç:** Düşük grade servikal lezyonların aynı triajında olduğu gibi takibinde de p16 boyaması CIN 2-3 saptamada değerli bilgiler vermektedir





## EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJ

- p16 ve Ki 67 protoonkogenleri *servikal displazilerde hücrelerde artış gösterir*
- Servikal displazi yönetiminde özellikle *2* yerde kullanılabilir
- p16-Ki 67 immun boyama düşük grade lezyonların (ASCUS,LGSIL) triajında (CIN 2+ biyopsi tahmininde ) HPV DNA ya oranla *daha az sensitif fakat ciddi oranda daha fazla spesifiktir.*
- Bu durum *30 yaş altı hastalarda* daha belirgindir
- Servikal displazi *takibindedede( follow-up)* progresyonu (CIN2+ lezyon) gösterebilmektedir
- Fakat *uygulanma güçlüğü,maliyeti* gibi dezavantajları bulunmaktadır
- Hiçbir *guideline da* yer almamaktadır
- Bu bulgularla sadece *kısıtlı, seçilmiş hastalarda p16-Ki 67 immun boyama kullanımı kabul edilebilir*



TEŞEKKÜRLER...