

Wyniki badań cytologicznych i immunocytochemiczna identyfikacja białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródnabłonkową neoplazją i rakiem szyjki macicy

Results of pap smears and immunocytochemical detection of the p16 and Ki67 proteins in women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer

Rokita Wojciech¹, Skawiński Dariusz¹, Zmelonek-Znamirowska Anna², Kędzia Witold³, Karowicz-Bilińska Agata⁶, Spaczyński Robert⁴, Spaczyński Marek⁵

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

² Oddział Położniczo-Ginekologiczny Szpital Kielecki Św. Aleksandra, Kielce, Polska

³ Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁴ Klinika Niepłodności i Endokrynologii i Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁵ Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁶ Klinika Patologii Ciąży i Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem badań była ocena wartości diagnostycznej badania cytologicznego oraz oznaczenia białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy (CIN).

Materiał i metody: Badaniem objęto 630 kobiet w wieku 25-65 lat, u których w ramach badań profilaktycznych stwierdzono nieprawidłowy wynik badania cytologicznego i podejrzewano u nich zmiany dysplastyczne szyjki macicy. U każdej pacjentki pobrano kontrolny rozmaz cytologiczny oraz wykonano biopsję celowaną pod kontrolą kolposkopu oraz wyłóżczkowano kanał szyjki macicy. Obecność białka p16 i Ki67 oznaczano za pomocą testu CINtecPlus™. Wyniki badań opracowano statystycznie przy użyciu programu Statistica ver. 8, 1.

Wyniki: Nieprawidłowy wynik rozmazu cytologicznego stwierdzono u 82,5% (520/630) objętych badaniami kobiet. W 40% (252/630) przypadków rozpoznano zmiany o charakterze LSIL. Rozpoznanie ASC-US dotyczyło 35,2% (222/630) badanych, a rozmaz z wynikiem HSIL stwierdzono u 7,3% (46/630) kobiet.

U 17,5% (110/630) objętych badaniami pacjentek wynik rozmazu cytologicznego był prawidłowy. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego występował istotnie statystycznie częściej ($p < 0,0001$) u kobiet ze zmianami dysplastycznymi szyjki macicy. Wynik testu CINtecPlus™ był dodatni u 68,4% kobiet ze stwierdzonym CIN oraz u 33,3% badanych pacjentek bez zmian patologicznych na szyjce macicy.

W grupie kobiet z rzeczywistymi stanami przedrakowymi (HGSIL/CIN2+) dokładność diagnostyczna rozmazu cytologicznego wyniosła 41% dla wyników cytologicznych ASC-US, 56% dla LSIL i 73% dla rozpoznania HSIL. Immunocytochemiczna detekcja białka p16 i Ki67 osiągnęła najwyższą dokładność (78%) w rozpoznaniu rzeczywistych stanów przedrakowych.

Adres do korespondencji:

Rokita Wojciech
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Polska, 25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
tel./fax: + 41 34 96 960
e mail: rokita@kielce.com.pl

Otrzymano: 20.06.2012
Zaakceptowano do druku: 10.10.2012

Rokita W, et al. Wyniki badań cytologicznych i immunocytochemiczna identyfikacja białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródnaślukową neoplazją i rakiem szyjki macicy.

Wnioski:

1. Rozpoznanie cytologiczne ASC-US i LSIL mają małą dokładność w diagnostyce stanów przedrakowych (CIN2+) i raka szyjki macicy.
2. Rozpoznanie cytologiczne HSIL ma najwyższą dokładność w rozpoznawaniu zmian o charakterze CIN2+.
3. Immunocytochemiczna detekcja białka p16 i Ki67 ma większą dokładność w rozpoznawaniu stanów przedrakowych i raka szyjki macicy niż badanie cytologiczne.
4. Immunocytochemiczna detekcja białka p16 i Ki67 może być wykorzystywana do selekcji pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego.

Słowa kluczowe: **rozmaz cytologiczny / immunocytochemia / CIN /**

Summary

Objective: The aim of the study was to assess the diagnostic value of pap smears and detection of the p16 and Ki67 proteins in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Materials and method: 630 women, aged between 25 and 65, with abnormal pap smears were included into the study. All patients had a control pap smear and in each case punch biopsy with endocervical curettage were performed under the control of a colposcope. The presence of p16 and Ki67 proteins was detected using the CINtecPlus test. The results of the research were statistically assessed.

Results: Abnormal pap smears were found in 82.5% (520/630) of the studied women. In 40% (252/630) of the cases the LSIL changes were found. The recognition of ASC-US concerned 35.2% (222/630) of the patients, and pap smears with the HSIL result were found in 7.3% (46/630) of the women. In 17.5% (110/630) of the patients the result of the cytological examination was normal. Abnormal results of the pap smears were found significantly more frequently ($p < 0,0001$) in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The results of the CINtecPlus test were positive in 68,4% of women with CIN and in 33,3% of patients with normal cervix. In the group of women with precancerous lesions (HGSIL/CIN2+) the diagnostic accuracy of the pap smear was 41% for the cytological results ASC-US, 56% LSIL and 73% for detection of HSIL. Immunocytochemical detection of p16 and Ki67 proteins gained the highest accuracy (78%) in recognition of cervical precancerous lesions.

Conclusion:

1. ASC-US and LSIL cytological recognition has low accuracy in the diagnosis of CIN2+ cervical changes.
2. Cytological recognition of HSIL has the highest accuracy in the diagnosis of CIN2+ changes.
3. Immunocytochemical detection of p16 and Ki67 proteins is more accurate in recognizing precancerous states and cervical cancer than cytological examination.
4. Immunocytochemical detection of the p16 and Ki67 proteins can be used to triage patients with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesions.

Key words: **Papanicolau smear / immunocytochemistry /
/ cervical intraepithelial neoplasia /**

Wstęp

Śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (CIN) jest powszechnie uznawana za stan przednowotworowy i stanowi ważny etap w procesie karcynogenezy raka szyjki macicy (rszm). Rozpoznawanie i leczenie stanów przedrakowych jest głównym zadaniem programów badań profilaktycznych rszm i prowadzi do obniżenia wskaźników zapadalności i śmiertelności z powodu tego nowotworu w objętych badaniami populacjach kobiet [1].

Rozmaz cytologiczny jest wciąż podstawowym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w skriningu rszm. Badanie cytologiczne ma jednak niską czułość i specyficzność, co powoduje że wysoki odsetek badań stanowią wyniki fałszywie negatywne, fałszywie pozytywne oraz niejednoznaczne (ASCUS, ASC-H, rozmazy nienadające się do oceny), co generuje wysokie koszty skriningu [2]. Istnieje zatem pilna konieczność poszukiwania nowych metod diagnostycznych, które poprawiłyby efektywność i obniżyły koszty skriningu rszm.

Cel pracy

Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej badania cytologicznego oraz oznaczenia białka p16 i Ki67 za pomocą metod immunocytochemicznych u kobiet ze śródnaślukową neoplazją szyjki macicy.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto 630 kobiet w wieku 25-65 lat, które w latach 2008-2010 w ramach prowadzonych badań profilaktycznych zostały skierowane do Pracowni Patologii Szyjki Macicy GPSK w Poznaniu i Oddziału Położniczo-Ginekologicznego Szpitala Kieleckiego w Kielcach z powodu podejrzenia u nich patologii szyjki macicy na podstawie nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego. U każdej pacjentki pobrano kontrolny rozmaz cytologiczny oraz wykonano biopsję celowaną i wyłuszczone kanał szyjki macicy pod kontrolą kolposkopu. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego kobiety kwalifikowano do grupy badanej lub kontrolnej.

Rokita W, et al. Wyniki badań cytologicznych i immunocytochemiczna identyfikacja białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródnaślenną neoplazją i rakiem szyjki macicy.

Pacjentki ze stwierdzoną w badaniu histopatologicznym śródnaślenną neoplazją szyjki macicy, stanowiły grupę badaną, a kobiety u których nie wykazano zmian patologicznych na szyjce macicy zaliczono do grupy kontrolnej.

Diagnostykę immunocytochemiczną (detekcja białka p16 i Ki67) przeprowadzono w Pracowni Patofizjologii Szyjki Macicy GPSK w Poznaniu przy użyciu komercyjnego testu CINtecPlus™ (dystrybucja na terenie Polski firma Rovers Polska). Badania immunocytochemiczne wykonano u 68 kobiet. Jedynym kryterium kwalifikującym pacjentki do wykonania immunocytochemicznej detekcji białka p16 i Ki 67 była dostępność tej metody na poszczególnych etapach badań. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica v.8.1.

Wynik badań i ich omówienie

Średnia wieku badanych kobiet wyniosła 45 lat (+/- SD) (25-65 lat). Do grupy I badanej zakwalifikowano 64,8% (408/630) kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania histopatologicznego. Do grupy II kontrolnej włączono 35,2% (222/630) kobiet, u których wynik badania histopatologicznego był prawidłowy. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego stwierdzono u 82,5% (520/630) objętych badaniem kobiet. U 40% (252/630) przypadków rozpoznano zmiany o charakterze LSIL. Rozpoznanie ASC-US dotyczyło 35,2% (222/630) badanych, a rozmaz z wynikiem HSIL stwierdzono u 7,3% (46/630) kobiet. U 17,5%

(110/630) objętych badaniami pacjentek wynik cytologii był prawidłowy. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego istotnie statystycznie częściej ($p < 0,0001$) występował u kobiet ze zmianami dysplastycznymi szyjki macicy. Siłę związku pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, a występowaniem zmian patologicznych w nabłonku określono za pomocą współczynnika V Cramera. Wartość tego współczynnika wyniosła 0,25, co świadczy o bardzo małej sile związku pomiędzy nieprawidłowym wynikiem rozmazu cytologicznego, a występowaniem zmian patologicznych w nabłonku szyjki macicy. Analiza wyników badań immunocytochemicznych i oznaczenie ekspresji białek p16 i Ki67 w teście CINtecPlus™ wykazała, że był on dodatni w 68,4% przypadków w grupie kobiet ze stwierdzoną patologią szyjki macicy oraz u 33,3% badanych pacjentek bez zmian patologicznych na szyjce macicy. (Tabela I). Dodatni wynik testu CINtecPlus™ stwierdzono u 37,5% pacjentek ze zmianami koilocytnymi, u 71,4% badanych z CIN 1 oraz u wszystkich kobiet z CIN 2, CIN 3 i rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy. Dodatni wynik testu CINtecPlus™ był istotnie statystycznie związany z występowaniem patologii szyjki macicy, a wartość współczynnika V Cramera wyniosła 0,55. Wartość współczynnika V Cramera u kobiet ze zmianami dysplastycznymi szyjki macicy była ponad dwukrotnie wyższa w odniesieniu do dodatniego wyniku testu CINtecPlus™ niż w przypadku nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego. (Tabela II).

Tabela I. Analiza statystyczna związku pomiędzy wynikami badania histopatologicznego a wynikiem kontrolnego badania cytologicznego oraz testu p16 Ki67 (CINtecPlus™) w całej badanej populacji.

Rodzaj badania	Wynik	Wynik badania histopatologicznego		Analiza statystyczna
		prawidłowy	nieprawidłowy	
Cytologia	w normie	51 (23,0%)	59 (14,5%)	$\chi^2=36,98$ $p < 0,00001$ $V=0,25$
	ASC-US	102 (46,0%)	120 (29,4%)	
	LSIL	61 (27,4%)	191 (46,8%)	
	HSIL	8 (3,6%)	38 (9,3%)	
P16 Ki67 (CINtecPlus™)	dodatni	10 (33,3%)	26 (68,4%)	$\chi^2=8,28$ $p=0,004$ $V=-0,35$
	ujemny	20 (66,7%)	12 (31,6%)	

Tabela II. Szczegółowa analiza statystyczna związku pomiędzy wynikami badania histopatologicznego a wynikami badania cytologicznego oraz badań immunocytochemicznych (p16 Ki67).

Rodzaj badania	Wynik	Wynik badania histopatologicznego						Analiza statystyczna
		prawidłowy	koilocytoza	CIN1	CIN2	CIN3	ca colli uteri	
Cytologia	norma	51 (23,0%)	8 (8,8%)	31 (16,7%)	19 (21,3%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	$\chi^2=118,85$ $p < 0,00001$ $V=0,25$
	ASC-US	102 (46,0%)	25 (27,5%)	62 (33,3%)	16 (18,0%)	10 (31,3%)	7 (70%)	
	LSIL	61 (27,4%)	50 (54,9%)	89 (47,9%)	43 (48,3%)	9 (28,1%)	0 (0,0%)	
	HSIL	8 (3,6%)	8 (8,8%)	4 (2,1%)	11 (12,4%)	12 (37,5%)	3 (30,0%)	
P16 Ki67 (CINtecPlus™)	dodatni	10 (33,3%)	6 (37,5%)	5 (71,4%)	6 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	$\chi^2=20,45$ $p < 0,001$ $V=0,55$
	ujemny	20 (66,7%)	10 (62,5%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Rokita W, et al. Wyniki badań cytologicznych i immunocytochemiczna identyfikacja białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródhablonkową neoplazją i rakiem szyjki macicy.

Najwyższą dokładność cytologicznej diagnostyki zmian o charakterze LGSIL (koilocytoza/CIN1) stwierdzono w odniesieniu do rozpoznania cytologicznego LSIL, a najniższą dla ASC-US. Dokładność testu CINtec Plus™ wyniosła 58% w grupie kobiet z LSIL. (Tabela III).

W grupie kobiet z rzeczywistymi stanami przedrakowymi (HGSIL/CIN2+) dokładność diagnostyczna rozmazu cytologicznego wyniosła zaledwie 41% dla rozpoznania cytologicznego ASC-US, 56% dla LSIL i 73% dla rozpoznania HSIL. Immunocytochemiczna detekcja białka p16 i Ki67 osiągnęła najwyższą dokładność (78%) w rozpoznaniu rzeczywistych stanów przedrakowych, a najwyższa wartość wskaźnika wiarygodności testu świadczy o bardzo dużej przydatności tego testu w rozpoznawaniu zmian CIN2+. (Tabela IV).

Dyskusja

Doświadczenia związane z prowadzeniem badań skriningowych rasm opartych o rozmaz cytologiczny jednoznacznie pokazują, że możliwości dalszego rozwoju badań profilaktycznych w obecnym kształcie są ograniczone [3]. Wiąże się to przede wszystkim z niską czułością pojedynczego badania cytologicznego. Powoduje to konieczność cyklicznego powtarzania kolejnych

rozmazów cytologicznych, co generuje dodatkowe koszty i obniża efektywność skriningu. Pomimo zwielokrotniania liczby pobieranych rozmazów cytologicznych i podejmowania starań nad poprawą ich jakości technicznej oraz jakości oceny materiału komórkowego, nie obniża się relatywnie wysoki odsetek wyników fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych. Wyniki fałszywie pozytywne podważają opłacalność ekonomiczną działań profilaktycznych, ponieważ zobowiązują do przeprowadzenia ich weryfikacji na etapie pogłębionym skriningu (kolposkopia, badanie histopatologiczne). Znacznie poważniejszy problem stanowią jednak wyniki fałszywie negatywne rozmazów cytologicznych, gdyż powodują zagrożenie zdrowia i życia kobiet uczestniczących w skriningu mylnie informowanych o braku konieczności podjęcia dalszej diagnostyki i poszukiwania u nich patologii na szyjce macicy [4]. Skala zjawiska występowania fałszywie negatywnych wyników oceny rozmazów cytologicznych nie jest do końca poznana. Znaczenie tego ważnego problemu pokazują badania przeprowadzone przez Asbury i wsp, którzy ocenili odsetek fałszywie negatywnych wyników rozmazów cytologicznych na 15% do nawet 50% [5]. W badaniach Franco i wsp. czułość cytodiagnostyki w wykrywaniu rzeczywistych stanów przedrakowych (CIN2+) została oceniona na 53% [6]. W doniesieniach

Tabela III. Wartości wskaźnika czułości (SENS), specyficzności (SPEC), dodatniej (PPV) i ujemnej (NPV) wartości predykcyjnej oraz dokładności (ACC) i wskaźników wiarygodności (LR+, LR-) dla badania cytologicznego oraz detekcji białek p16 i Ki67 (CINtecPlus™) u kobiet ze zmianami małego stopnia (koilocytoza/CIN1).

Zmiany małego stopnia (Koilocytoza/CIN1)	TP	FP	FN	TN	SENS (%)	SPEC (%)	LR+	LR-	PPV (%)	NPV (%)	ACC (%)
Rozpoznanie cytologiczne ASC-US	87	102	39	51	69	33	1,04	0,93	46	57	49
Rozpoznanie cytologiczne HSIL	12	8	39	51	24	86	1,74	0,88	60	57	57
Rozpoznanie cytologiczne LSIL	139	61	39	51	78	46	1,43	0,48	70	57	66
Rozmaz cytologiczny	238	171	39	51	86	23	1,12	0,61	58	57	58
P16 Ki67 CINtecPlus™	11	10	12	20	48	67	1,43	0,78	52	63	58

TP-wynik pozytywny, FP-wynik fałszywie pozytywny, FN-wynik fałszywie negatywny, TN-wynik negatywny.

Tabela IV. Wartości wskaźnika czułości (SENS), specyficzności (SPEC), dodatniej (PPV) i ujemnej (NPV) wartości predykcyjnej oraz dokładności (ACC) i wskaźników wiarygodności (LR+, LR-) dla badania cytologicznego oraz detekcji białek p16 i Ki67 (CINtecPlus™) u kobiet ze zmianami dużego stopnia (HGSIL/CIN2+).

Zmiany dużego stopnia (HGSIL/CIN2+)	TP	FP	FN	TN	SENS (%)	SPEC (%)	LR+	LR-	PPV (%)	NPV (%)	ACC (%)
Rozpoznanie cytologiczne ASC-US	33	102	20	51	62	33	0,93	1,13	24	72	41
Rozpoznanie cytologiczne HSIL	26	8	20	51	57	86	4,17	0,50	76	72	73
Rozpoznanie cytologiczne LSIL	52	61	20	51	72	46	1,33	0,61	46	72	56
Rozmaz cytologiczny	111	171	20	51	85	23	1,12	0,66	39	72	46
P16 Ki67 CINtecPlus™	15	10	0	20	100	67	3,00	0,00	60	00	78

TP-wynik pozytywny, FP-wynik fałszywie pozytywny, FN-wynik fałszywie negatywny, TN-wynik negatywny.

Rokita W, et al. Wyniki badań cytologicznych i immunocytochemiczna identyfikacja białek p16 i Ki67 u kobiet ze śródnałonkową neoplazją i rakiem szyjki macicy.

innych autorów czułość pojedynczego badania cytologicznego w wykrywaniu zmian o charakterze CIN2+, w zależności od ośrodka, wynosi od 30% do 75% [7, 8]. Niska czułość cytologii skutkuje niewielkim spadkiem zachorowalności i umieralności kobiet, które nawet korzystając regularnie z badań cytologicznych wciąż będą zapadały na raka szyjki macicy. Niska swoistość cytologii wpływa na znaczne zwiększenie kosztów profilaktyki, które wynikają z prowadzenia kosztownych badań etapu pogłębionego u kobiet zdrowych, z fałszywie dodatnimi wynikami rozmazu cytologicznego. W trakcie badań szczególną uwagę zwrócono na rozpoznania cytologiczne ASC-US i LSIL, które w powszechnej opinii specjalistów decydują o wartości diagnostycznej skriningu cytologicznego gwarantując wysoką jakość profilaktyki raka szyjki macicy. W badanym materiale czułość rozpoznania cytologicznych ASC-US wynosiła 67%, a swoistość 33%. Również dla rozpoznania cytologicznego LSIL sformułowanego u 252 kobiet, czułość i swoistość cytodiagnostyki nie była w 100% satysfakcjonująca. Należy jednak podkreślić, że zarówno czułość jak i swoistość rozpoznania cytologicznego LSIL miały wyraźnie wyższe wartości w porównaniu do przedstawionych powyżej parametrów wykrywających rozpoznania cytologiczne ASC-US. Dla LSIL czułość wykrywania szeroko pojętej patologii szyjki macicy wyniosła 76%, a swoistość 46%. Dokładność badania cytologicznego, która zgodnie z definicją jest odsetkiem nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego u kobiet rzeczywiście chorych i zarazem prawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego u kobiet bez patologii szyjki macicy zmieniała się wraz z zaawansowaniem poszczególnych rozpoznania cytologicznych. Ogólna dokładność cytodiagnostyki w wykrywaniu lub wykluczaniu obecności szeroko pojętej patologii szyjki macicy wyniosła w przeprowadzonych badaniach 63%. Znamienne jest to, że najniższą (52%) dokładność cytodiagnostyki odnotowano dla rozpoznania cytologicznego ASC-US. Była to wartość znacznie odbiegająca od dokładności cytodiagnostyki w wykrywaniu patologii szyjki macicy opisanej odpowiednio dla: LSIL – 67% i HSIL – 57%.

Odkryciem ostatnich lat jest opracowanie metody identyfikacji zmian dysplastycznych szyjki macicy na zasadzie połączenia rozmazu cytologicznego z immunocytochemiczną detekcją białka p16 i Ki67 (komercyjny test CINtecPlus™). W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że ta metoda diagnostyczna odznacza się bardzo wysoką (78%) dokładnością w identyfikacji zmian CIN2+, czyli rzeczywistych stanów przedrakowych szyjki macicy, których wykrycie jest głównym celem skriningu rszm. Dodatkowo wykazano, że metoda ta ma bardzo wysoką dokładność (100%) w identyfikacji zmian dużego stopnia (HGSIL). Należy podkreślić, że jako metoda tzw. etapu pośredniego, który doprecyzowuje wskazania do wykonania kolposkopii u kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego może służyć jako podstawowe narzędzie selekcji w tej grupie pacjentek. Metoda ta oparta o detekcję białka p16 i Ki67 wykazała się maksymalną (100%) czułością w identyfikacji przypadków kobiet ze zmianami o charakterze CIN 2+ na szyjce macicy. Analiza aktualnego piśmiennictwa dotyczącego praktycznego wykorzystania testu CINtecPlus™ w skriningu rszm jednoznacznie wskazuje, że istnieje realna szansa na szerokie wprowadzenie w najbliższej przyszłości tej przydatnej metody diagnostycznej do programów badań profilaktycznych raka szyjki macicy [9, 10, 11].

Wnioski:

1. Rozpoznanie cytologiczne ASC-US i LSIL mają małą dokładność w diagnostyce stanów przedrakowych (CIN2+) i raka szyjki macicy.
2. Rozpoznanie cytologiczne HSIL ma najwyższą dokładność w rozpoznawaniu zmian o charakterze CIN2+.
3. Immunocytochemiczna detekcja białka p16 i Ki67 ma większą dokładność w rozpoznawaniu stanów przedrakowych i raka szyjki macicy niż badanie cytologiczne.
4. Immunocytochemiczna identyfikacja białka p16 i Ki67 może być wykorzystywana do selekcji pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego.

Piśmiennictwo

1. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012, 21, 1423-1433.
2. Rokita W. Wartość diagnostyczna cytologii i kolposkopii u kobiet ze śródnałonkową neoplazją szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 607-611.
3. Rokita W, Kędzia W, Gaj A, Kulig B. Aspekt ekonomiczny wykorzystania wybranych biomarkerów w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy. *Ginek Pol.* 2010, 81, 774-777.
4. Spaczyński M, Kotarski J, Nowak-Markwitz E. Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania cytologicznego. Rekomendacje Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 134-138.
5. Asbury K, Martin C, Ring L, [et al.]. Future molecular aspects of cervical cytology. *Cur Diagn Pathol.* 2006, 12, 104-111.
6. Franco L, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine.* 2008, 26, 16-23.
7. Geldenhuis L, Murray M. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *Acta Cytol.* 2007, 51, 47-50.
8. Nam E, Kim J, Hong J, [et al.]. Expression of the p16 and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. *J Gynecol Oncol.* 2008, 9, 162-168.
9. Loghavi S, Walts A, Bose S. CINtec® plus dual immunostain: A triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol.* 2012, Jul 26. doi: 10.1002/dc.22900.
10. von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16(INK4a) to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics.* 2012, 9, 149-163.
11. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna R, [et al.]. Performance of p16/Ki-67 Immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* 2012, 18, 4154-4162.