

SeAP-IAP



CONSOLIDANDO PUENTES

Zaragoza, 18 a 21 de mayo de 2011
Palacio de Congresos de Zaragoza,
(Recinto de la Exposición Internacional de 2008)

XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía
Patológica
y División Española de la International Academy of
Pathology

XX Congreso de la Sociedad Española de Citología

I Congreso de la Sociedad Española de Patología
Forense

SeAP-IAP



SEPAF

CLUB PATOLOGÍA INFECCIOSA

Coordinador:

Dr Emilio Mayayo

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

CURSO CORTO DE PATOLOGÍA INFECCIOSA

**Doble tinción para determinar
patología de cérvix**

Dr José Mellado

Instituto de Patología Infecciosa (IAMALAB)

Málaga



Colegio oficial de Médicos de Madrid.
C/ Santa Isabel, 51
28013-Madrid. Tlf.:
915385590

INSCRIPCIÓN:
Facultativos especialistas: 70€
DUEs: 60€
Residentes y Becarios: 40€

Plazas limitadas por estricto orden de inscripción.

Créditos solicitados al Consejo General de Colegios Médicos. SEAFORMEC-CGCOM

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES:
INSTITUTO DE PATOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS (IAMA).
Sña. Amalia Martín
952 28 45 04-661 971 987. DE 9,00h A 13,00h.

Colaboran:



Ponentes (por orden de ponencia):

Dr. Fernando Ferrás Guerrero. Centro de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional e Instituto de Patología e Infecciones Infecciosas. Málaga y Granada. Presidente de la Fundación "IO" (International Infectious Diseases Organization). Coordinador del curso.

Dr. Tomás Álvarez Naranga. Servicio de Patología. Hospital Vargo de la Cista de Tortosa.

Dr. Miguel Yebra Bango. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Dr. Adolfo Rivera Jiménez. Especialista en Medicina Interna y en Microbiología. Depto. Médico MSD-Schering Plough. Madrid.

Dr. Fernando Borray Lizaso. Departamento de Parasitología. Universidad Miguel Hernández. Valencia.

Dña. Cristina Berme Moreny. Servicio de Patología. Hospital General de Guadalajara.

Dr. Emilio Mayayo Artal. Coordinador del Club de Patología Infecciosa de la SEAP. Unidad de Patología Infecciosa. Servicio de Patología. Hospital Juan XXIII. Depto. Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad Rovira y Virgili. Tarragona. Coordinador del curso.

Dña. Guadalupe Miel Corralles. Departamento de Parasitología y Enfermedades Parasitarias. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid.

Dña. Virginia Gómez Ansel. Servicio de Patología. Hospital Clínico Universitario. Depto. Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Zaragoza.

Dr. José Mellado Soria. Unidad de Patología. Instituto de Patología e Infecciones de Málaga. Fundación "IO" (International Infectious Diseases Organization).



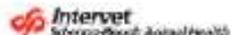
II CURSO DE INFECTOPATOLOGÍA

Lunes 7 y Martes 8 de Junio de 2010

ORGANIZAN:
CLUB DE PATOLOGÍA INFECCIOSA DE LA SEAP
FUNDACIÓN IO
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MICOLOGÍA

SEDE:
COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE MADRID

Patrocina:



II Curso de Infectopatología

ORGANIZAN:

Club de Patología Infecciosa de la SEAP

Fundación Io

Asociación Española de Micología

COORDINAN: Dr. Fernando Fariñas y Dr. Emilio Mayayo

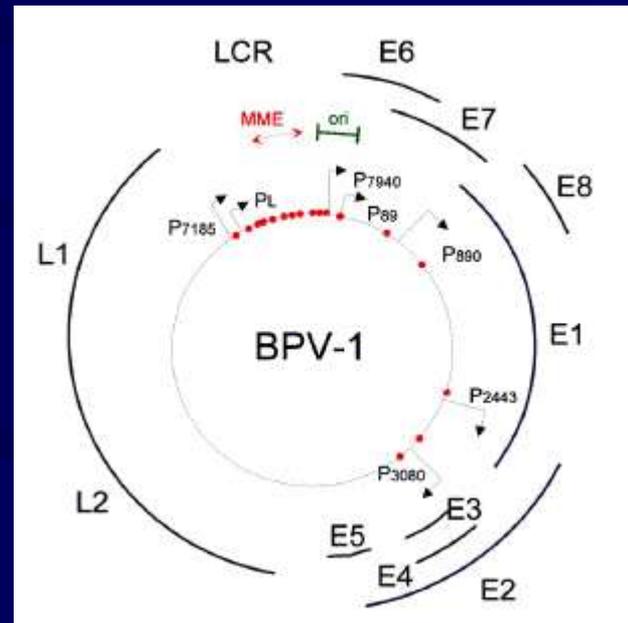
Lunes 7 y Martes 8 de Junio de 2010
Colegio Oficial de Médicos de Madrid

Papillomaviridae

- Virus DNA de doble cadena, pequeños
- Muy parecidos a Polyomaviridae (Familia Papovaviridae)
- 8000 bp
- Cápside 55 nm diámetro

Papillomavirus

- Cápsides icosaédricas no envueltas
- 55 nm
- Dos proteínas estructurales:
 - L1 (major capsid protein)
 - L2 (minor capsid protein)
 - Fragmentos de lectura: proteínas tempranas y tardías



Papillomaviridae

- Muy extendidos en naturaleza
- Mamíferos y aves
- Generalmente específicos de especie (human papillomavirus – HPV, bovine papillomavirus 1 – BPV-1)
- Tipos-genotipos: más de 100 específicos humanos

Papillomaviridae

- Alto riesgo / bajo riesgo
- Carcinoma de cérvix / condiloma región anogenital
- Estilo de vida inusual, lo que favorece la infección persistente y la transmisión

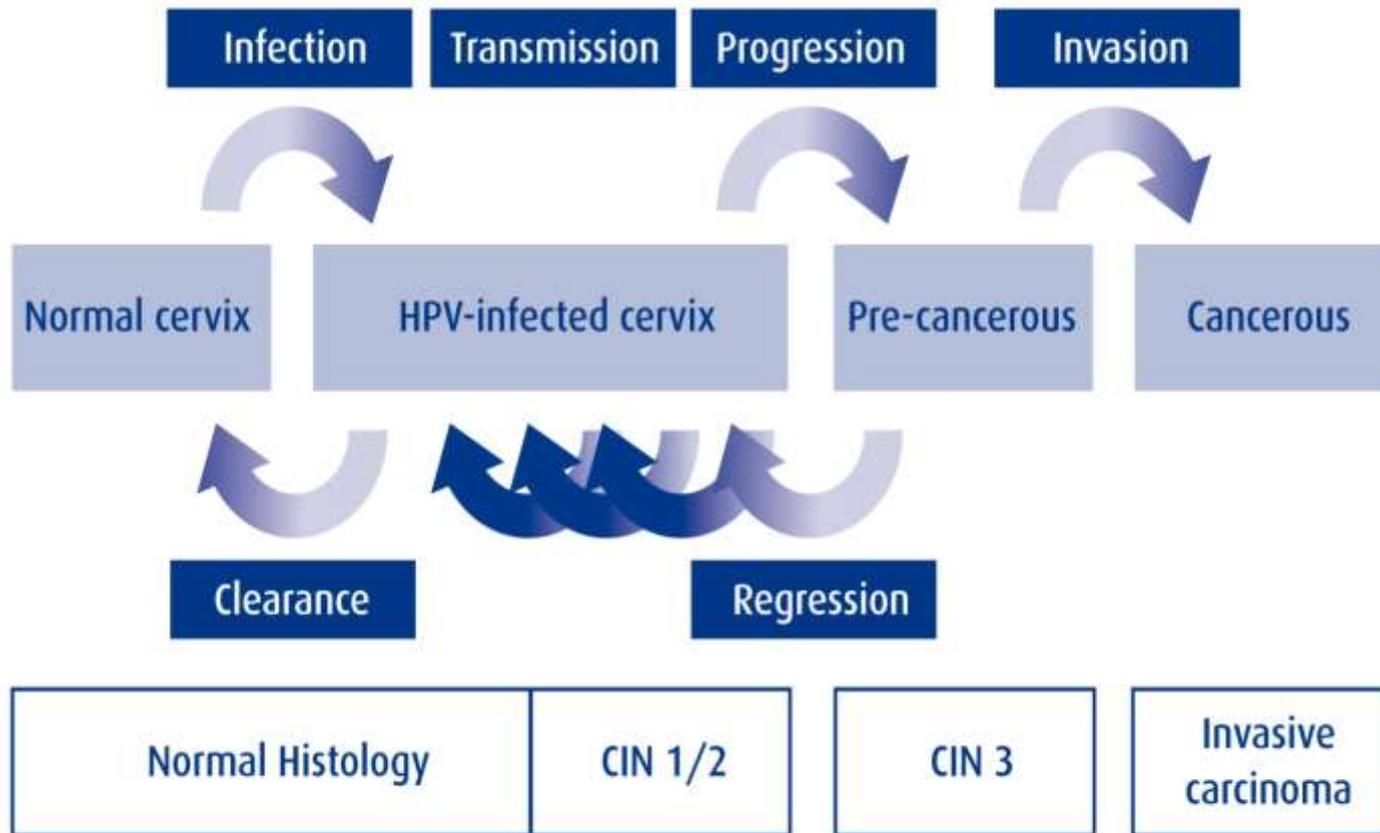
HACERSE CITOLOGÍAS VAGINALES
PERIÓDICAMENTE

Virus carcinogénicos

- Papillomavirus
- Hepatitis C (flavivirus). Hepatocarcinoma
- Hepatitis B (hepadnavirus) “
- Virus de Epstein-Barr (herpesvirus).
 Linfoma de Burkitt y carcinoma
 nasofaríngeo
- Human herpesvirus 8. Sarcoma de Kaposi
- Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1).
 Leucemia de céls. T adultas

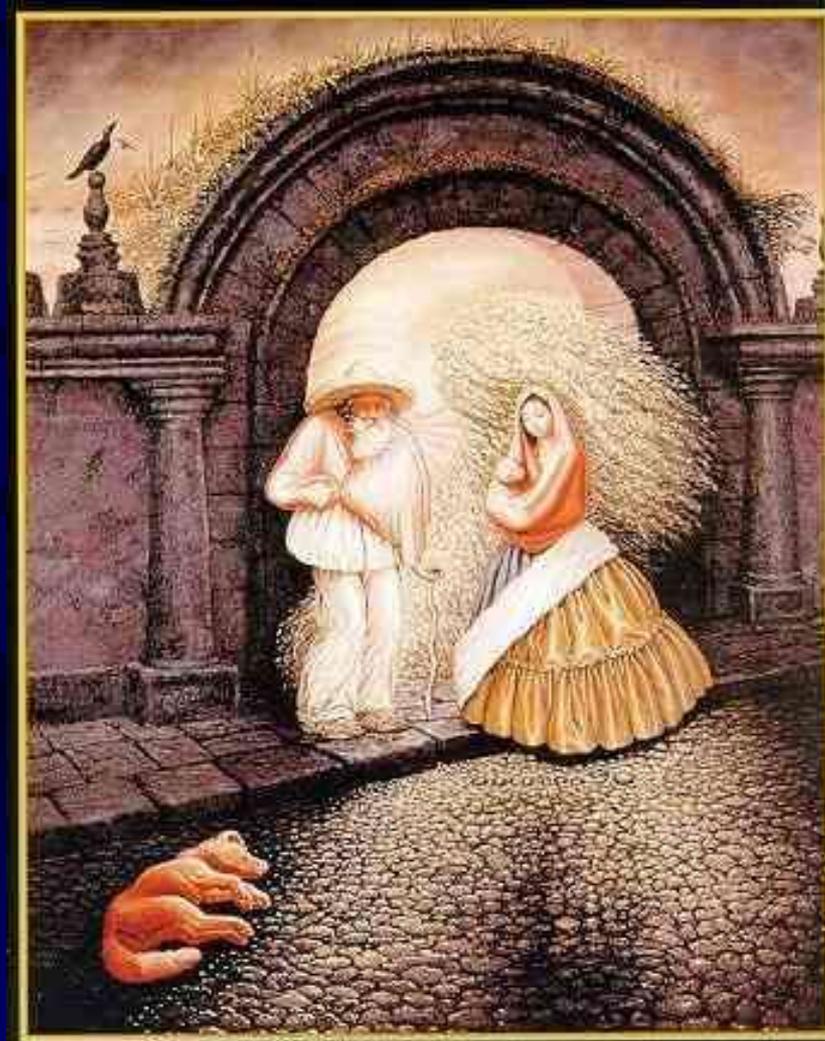
Cancer Cervical

- El Cancer Cervical es
 - típicamente, de los 3 primeros en las prioridades nacionales en cuanto a prevención del cancer en mujeres.
 - el 2° cáncer más común en mujeres en todo el mundo
 - casi 100% prevenible/curable si se detecta tempranamente.
- El cribado con Papanicolau ha mejorado la morbilidad/mortalidad de la enfermedad
 - La mortalidad ha disminuído en un 70 %



mod. nach: Trunk et al., Der Pathologe 2005, 26:283

Cribado y Diagnóstico

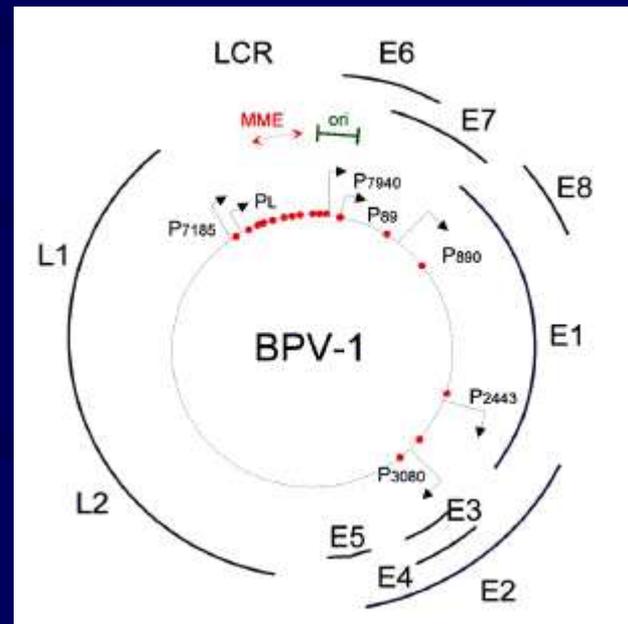


Limitaciones del Cribado Actual

- Método basado en la morfología
 - Método bastante subjetivo
 - Alta variabilidad interobservador
- Dando lugar a
 - Considerable proporción de resultados falsos negativos (Sensibilidad)
 - Frecuentes resultados falsos positivos (Especificidad)
 - Alta variabilidad entre observadores independientes
 - Falta de exactitud en el diagnóstico
- Que clínicamente supone
 - Patologías de alto grado no detectadas
 - Procedimientos diagnósticos de seguimiento innecesarios y sobretatamiento
 - Importantes recursos, costes innecesarios

Papillomavirus

- Cápsides icosaédricas no envueltas
- 55 nm
- Dos proteínas estructurales:
 - L1 (major capsid protein)
 - L2 (minor capsid protein)
 - Fragmentos de lectura: proteínas tempranas y tardías



Detección de VPH; Limitaciones

- VPH es una medida del **RIESGO NO DE ENFERMEDAD**
- Baja especificidad en mujeres jóvenes
 - La alta prevalencia de infección (entre 10% y 30%), especialmente en mujeres jóvenes, hace que la detección VPH sea extremadamente inespecífica
- Falta de tratamiento para infección VPH

EUROGIN

Monte-Carlo, Monaco
Grimaldi Forum
February 17-20

2010

FINAL PROGRAM AND ABSTRACTS

9th INTERNATIONAL
MULTIDISCIPLINARY
CONGRESS

Cervical Cancer Prevention 20 Years of Progress and a Path to the Future

Women Against Cervical Cancer (WACC) Forum

Congress Presidents: E. Franco (Canada) – C. Meijer (The Netherlands)



www.wacc-network.org

www.eurogin.com/2010

WACC
WOMEN AGAINST CERVICAL CANCER



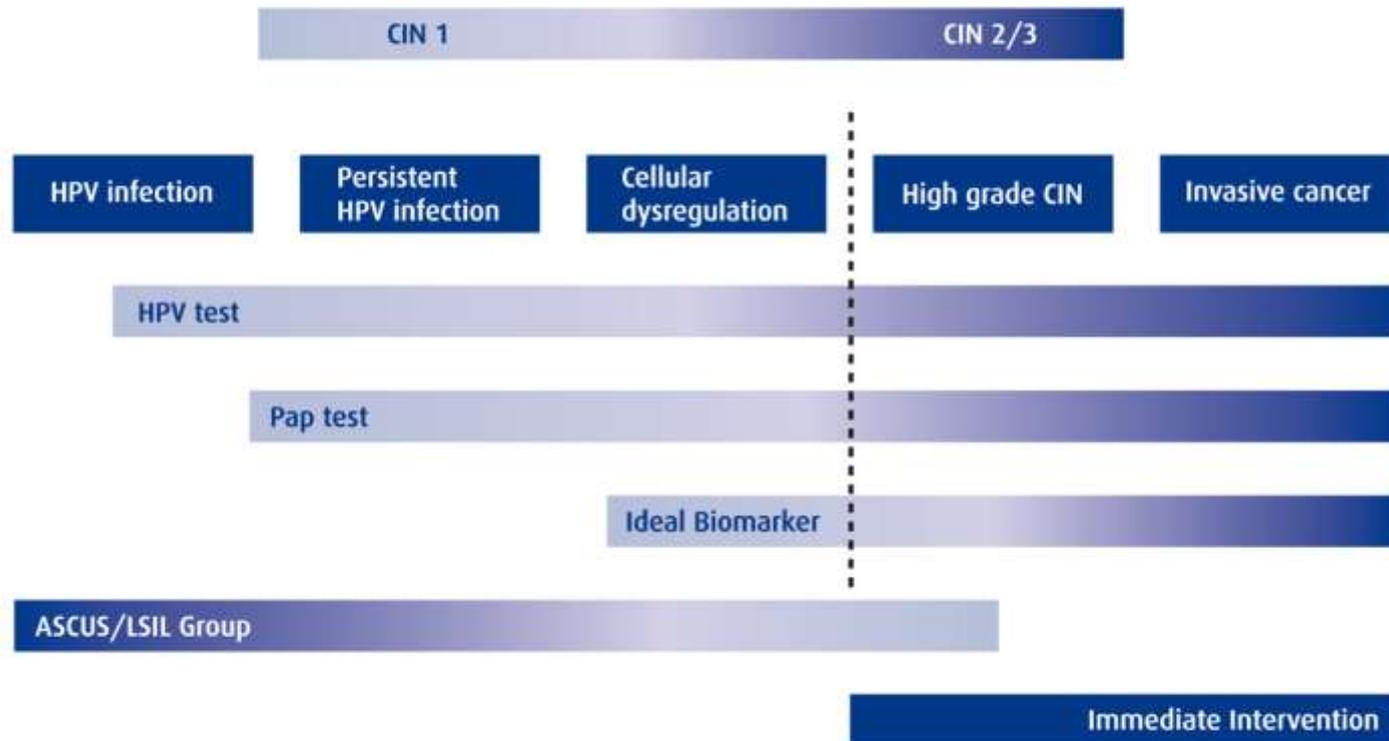
EUROPEAN RESEARCH ORGANIZATION ON GENITAL INFECTION AND NEOPLASIA



Necesidades

- Incrementar la Sensibilidad y Especificidad
 - Cribado y manejo
 - Exactitud del diagnóstico
- Marcador de enfermedad
 - Respuesta celular
 - Independiente de la cepa de VPH
 - Independiente de la edad de la paciente
 - Independiente del observador

Marcador Ideal: Cribado de Cancer de Cérvix



Replicación

- Depende de E1 y E2
- E5, E6 y E7 facilitan, crean el medio idóneo para replicación
- Cáncer: mecanismo molecular HR/LR
 - Salida de G0, aboliendo las proteínas supresoras p53 y pRb y otras
 - Inactiva, y degrada vía ubiquitina/proteosoma, p53 y pRb

One Step Further
in the Prevention of Cervical Cancer



VISIT US
at Booth
#131

NucliSENS[™] EasyQ HPV

- First real-time, highly automated CE-IVD assay
- Streamlines your workflow
- Offers stress-less, state-of-the-art technology
- Detects mRNA of E6 and E7
- Discriminates between genotypes 16, 18, 31, 33 and 45
- Provides greater Medical Predictive Value

www.biomerieux.com
www.biomerieux-usa.com



Clear focus on the key risk factor: Active HPV Oncogenes

HPV Virus



HPV DNA Tests



DNA indicates presence of HPV

NucliSENS EasyQ HPV



E6/E7 mRNA indicates activity of HPV oncogenes

E6 E7
E7 E6
E6 E7

E6/E7 oncoproteins induce cell transformation

NucliSENS EasyQ HPV
Added value with mRNA-based testing
Ref. 290001



APTIMA HPV

It's time to look at
HPV testing
in a whole
new way



THE APTIMA HPV ASSAY

Detects mRNA from the viral E6/E7 oncogenes. Studies show this test is highly sensitive, yet significantly more specific for cervical disease compared to HPV DNA assays. Are you ready to look at HPV testing in a whole new way?

Visit us at Stand #B3

WWW.GEN-PROBE.COM/GLOBAL

Gen-Probe Deutschland GmbH | Ockenfurterstraße 10 | 65203 Wiesbaden | +1 858 410 8032



HPV OncoTect E6, E7 mRNA Kit

"Quantitative Analysis of HPV E6 / E7 mRNA Expression in Cells Using Flow Cytometry (HPV OncoTect) Improves Positive Predictative Value for Lesions on Biopsy"

"Downregulation of E6, E7 mRNA in Cervical Cancer Cells by **Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Quantified Using HPV OncoTect**"

"**Intracellular HPV E6, E7 mRNA Quantification (HPV OncoTect)** Predicts CIN 2 / 3 in Biopsies Better than PAP Screening for Women Regardless of Age"



SCIENTIFIC SESSIONS

SS 6 - The role of screening and pathology in the vaccine era

Camille Blanc Auditorium

Chair: M. Stoler (USA) / E. Mc Googan (UK)

14:00 - 15:30

SS 6-1	• The true meaning of Bethesda system diagnoses. Correlating cytology and HPV testing in predicting CIN 3	M. Stoler	USA
SS 6-2	• Update on ASCCP guidelines - How will they affect clinical management	T. Cox	USA
SS 6-3	• Frontiers in the management of cervical cancer precursors using new biomarkers	N. Wentzensen	USA
SS 6-4	• Are CIN2 lesions overdiagnosed? Selected immunopanel can prevent unnecessary cervical excisions	R. Karabakhtsian	USA

Coffee Break

15:30 - 16:00

SS 7 - Recent progress in cyto-pathology

Camille Blanc Auditorium

Chair: A. Herbert (UK) / M. Stoler (USA)

16:00 - 17:30

SS 7-1	• Results of the randomized German Rhine - Saar - study: the Thinprep [®] - imaging system is superior to conventional cytology	H. Ikenberg	Germany
SS 7-2	• Routine use of the Thinprep [®] imaging system in a German high volume laboratory improves screening quality and productivity	C. Börsch	Germany
SS 7-3	• Use of automated image analysis to discriminate cervical neoplasias	R. Wolters	USA
SS 7-4	• Molecular cytology with FISH as a complement to HPV DNA testing	C. Depuydt	Belgium
SS 7-5	• Significantly improved predictive value provided by ProExC [®] staining of Pap smears diagnosed as HSIL or ASC-H warrants leap to leap	T. Morgan	USA
SS 7-6	• Novel histochemical stain for cervical neoplasia diagnosis in biopsies and cytological specimens	A. Fishman	Israel
SS 7-7	• Cytoactiv [®] - prognostic significance of L1 capsid protein detection in an international multicenter study of 3000 early dysplastic lesions	R. Hilfrich	Germany
SS 7-8	• Dual Stain for p16 / Ki67 co-expression as a highly efficient tool to triage Pap negative, HPV positive cervical cancer screening results	K. Petry	Germany
SS 7-9	• Utility of dual-stain for p16 and Ki-67 in the interpretation of abnormal pap cytology results: a prospective study	M. Chivukula	USA

SS 8 - Performance and clinical value of HPV DNA testing and genotyping

Genevoix Room

Chair: P. Snijders (The Netherlands) / J. Cuzick (UK)

14:00 - 15:30

SS 8-1	• Triage of HPV positive women by non morphological methods	D. Heideman	The Netherlands
SS 8-2	• Comparison of HPV high-risk assays for high-grade CIN in women with abnormal smears	P. Halfon	France
SS 8-3	• Comparison of HPV detection technologies; Hybrid Capture 2, full-spectrum HPV, molecular beacon real-time HPV assay with genotyping by linear array and HPV Elisa genotyping assay in an Irish colposcopy population	H. Keegan	Ireland
SS 8-4	• Comparison of Papillocheck DNA micro-array HPV detection assay with HC2 and PCR-Enzyme Immunoassay (GPS/6+)	S. Hibbitts	UK
SS 8-5	• Comparison of HPV DNA detection technologies; hybrid capture II, Cervista [™] HPV HR in a northern Irish screening population	J. O'Leary	Ireland
SS 8-6	• Follow-up after conization: when does HPV test work the best?	Y. Drean	France
SS 8-7	• HPV DNA viral load and E6 promoter methylation in liquid-based cytology samples stratified by disease stage	L. Marongiu	UK
SS 8-8	• The European RealTime high risk HPV experience: results	P. Naucler	Sweden

Coffee Break

15:30 - 16:00

SS 7-8 • Dual Stain for p16 /Ki67 co-expression as a highly efficient tool to triage Pap negative, HPV positive cervical cancer screening results

K. Petry Germany

SS 7-9 • Utility of dual-stain for p16 and Ki-67 in the interpretation of abnormal pap cytology results: a prospective study

M. Chivukula US

P16/KI-67 DUAL-STAINED CYTOLOGY IN PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL CANCER AND AS TRIAGE TOOL IN PAP NEGATIVE / HPV POSITIVE CASES

**Ikenberg H1, Petry W2, Angeloni,C3, Bergeron C4, Dachez R5,
Griesser H6, Tintore L7, Schmidt D8, Ridder R9**

1 MVZ Cytomol, Frankfurt, Germany;

2 Womens Hospital, Wolfsburg, Germany;

3 Ospedale Atri, Italy;

4 Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise, France;

5 Institut Alfred Fournier, Paris, France;

6 ZPZ, Cologne, Germany;

7 University of Barcelona, Spain;

8 Institute for Pathology, Mannheim, Germany;

9 mtm laboratories, Heidelberg, Germany

TRIAGE OF ASC-US AND LSIL CYTOLOGY RESULTS WITH P16/KI-67 DUAL-STAINED CYTOLOGY

Bergeron C1, Schmidt D2, Denton KJ3, Ridder R4

1 Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise, France;

2 Institute for Pathology, Mannheim, Germany;

3 Department of Cellular Pathology, Southmead Hospital, Bristol, UK;

4 mtm laboratories, Heidelberg, Germany

p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology

Results from the European Equivocal or
Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology Study

Dietmar Schmidt, MD; Christine Bergeron, MD,
PhD;

Karin J. Denton, MD; Ruediger Ridder, PhD;
for the European CINtec Cytology Study Group

Cancer Cytopathology

DOI: 10.1002/cncy.20140



Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology

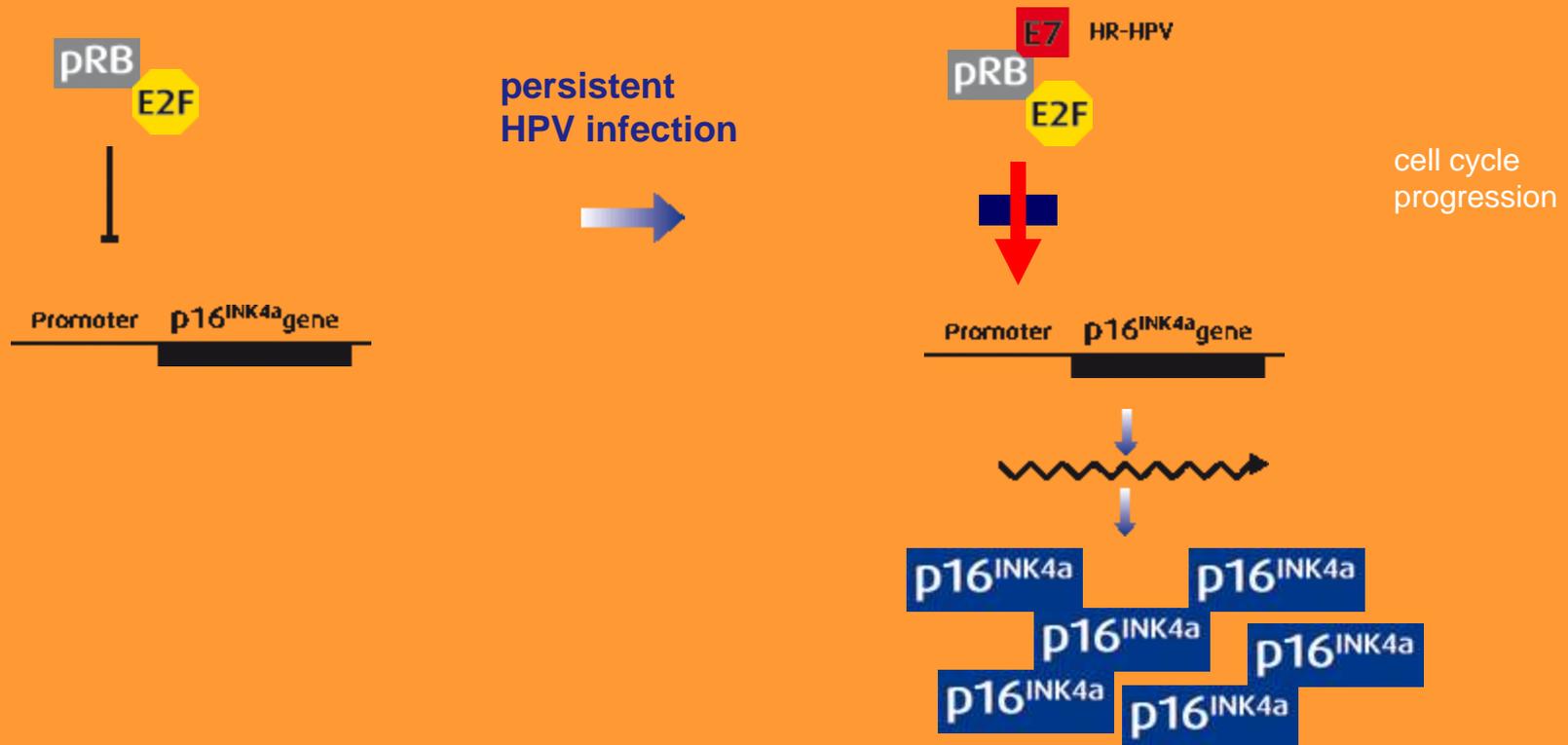
K. Ulrich Petry, Dietmar Schmidt, Sarah Scherbring, Alexander Luyten, Axel Reinecke-Lüthge, Christine Bergeron, Friedrich Kommoss, Thomas Löning, Jaume Ordi, Sigrid Regauer, Ruediger Ridder

Gynecologic Oncology

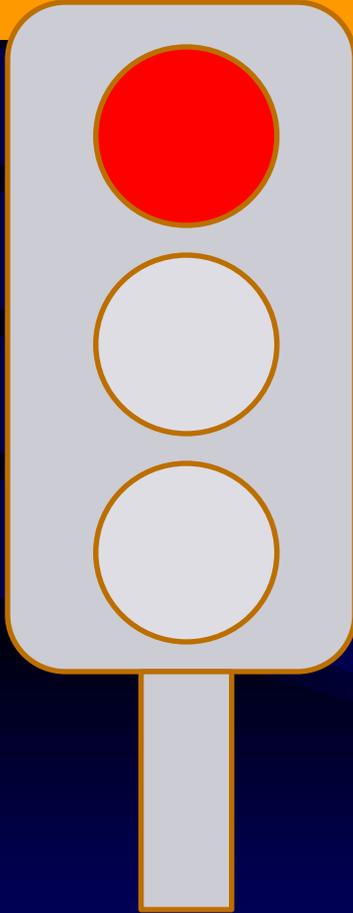
DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.033



Mecanismo Molecular

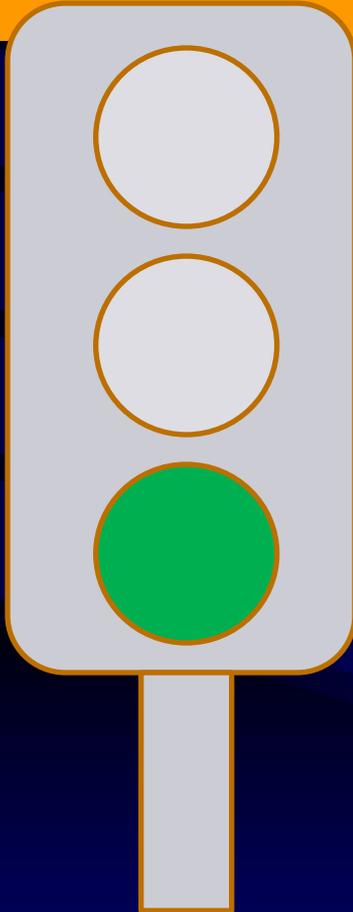


Expresión de p16



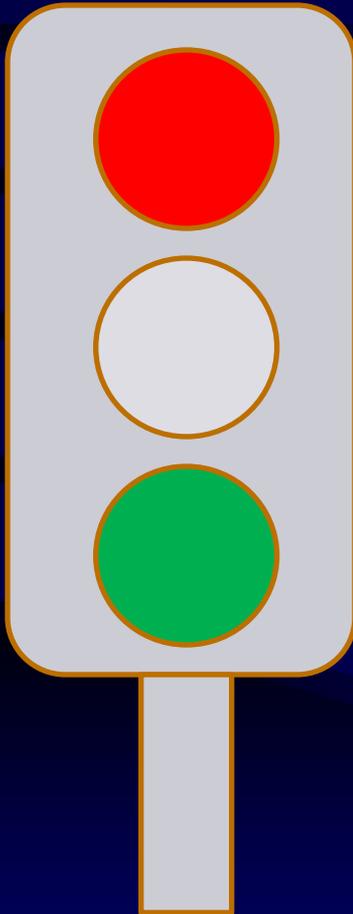
- Da lugar a una parada del ciclo celular cuando ocurre en células normales

Expresión de Ki-67



- Indica progresión del ciclo celular y proliferación celular

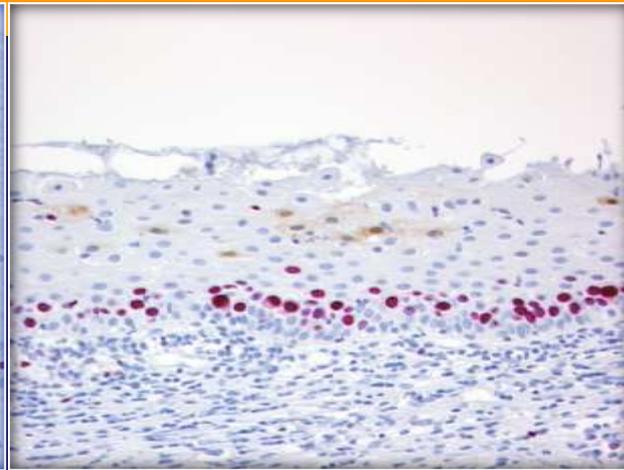
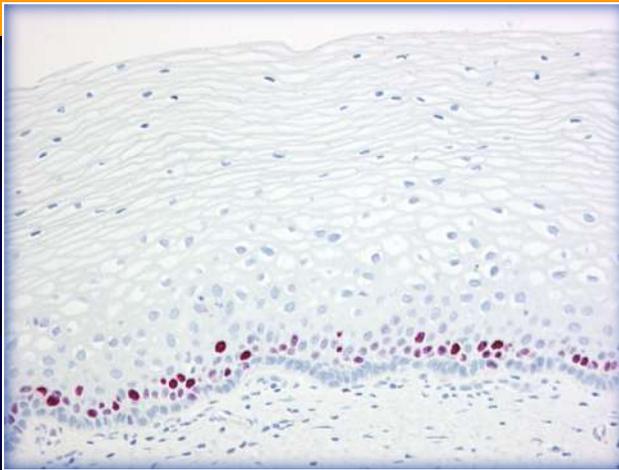
Expresión simultánea de p16 y Ki-67



- En las lesiones cervicales se puede encontrar la co-expresión de p16 y Ki-67, ya que el control del ciclo celular está alterado por la inactivación del pRB producida por la oncoproteína E7.
- Una tinción doble (Tinción Dual) es un indicador de desregulación del ciclo celular

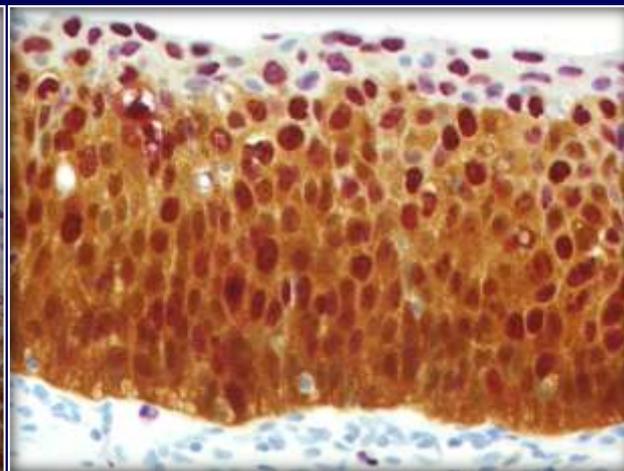
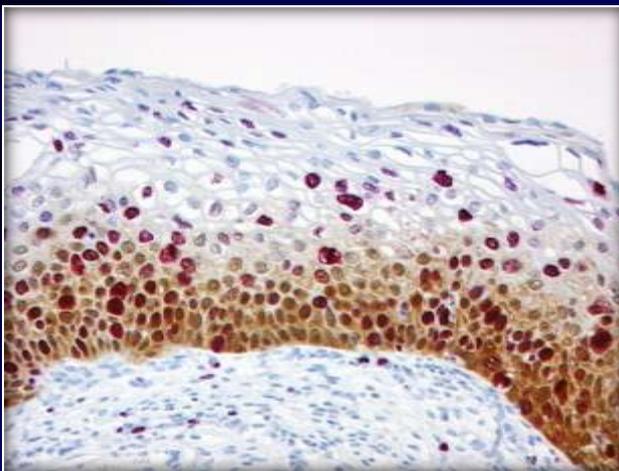
Confirmación en Histología Cervical

Epitelio normal



Metaplasia Escamosa

CIN1



CIN-AG

CINtec[®] *PLUS*
Principios Técnicos

Test CINtec[®] PLUS

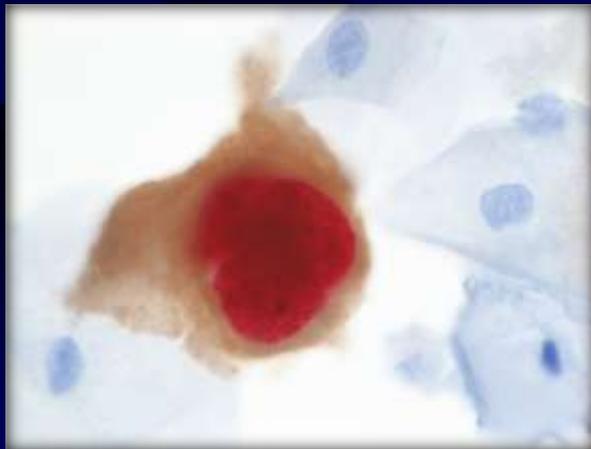
- Protocolo de doble tinción p16/Ki-67
- Reactivos del kit basados en un cocktail de
 - Cocktail de anticuerpo primario
 - Anticuerpo p16 monoclonal específico de ratón (clon E6H4)
 - Anticuerpo Ki-67 monoclonal específico de conejo
 - Dos reactivos de visualización y los sets de sustrato-cromógeno
- Diseñado para la detección simultánea de la sobreexpresión de p16 (DAB marrón) y Ki-67 (AP-Fast Red)

Protocolo de la Tinción Dual

1. Paso de recuperación antigénica
2. Bloqueo de la Peroxidasa endógena; 5 min
3. Incubación del coctail de anticuerpo p16/ Ki-67; 30 min
4. Incubación secuencial del reactivo secundario (polímero) anti-ratón HRP seguido del anti-conejo AP
5. Pasos de incubación secuencial del sustrato: DAB (10 min) seguido de Fast Red (15 min)

CINtec[®] PLUS

- Es una combinación de p16 + Ki 67 en un solo test
- Puede aplicarse sobre citología convencional o sobre citología líquida
- Las células con una tinción positiva para ambas proteínas muestran:

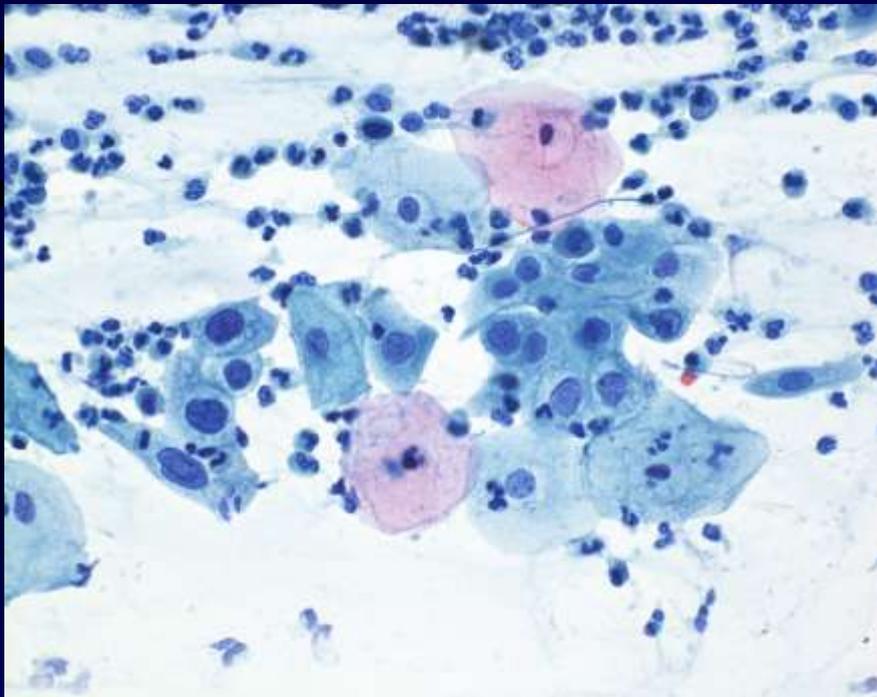


> Tinción marrón del citoplasma, indicando sobreexpresión de p16

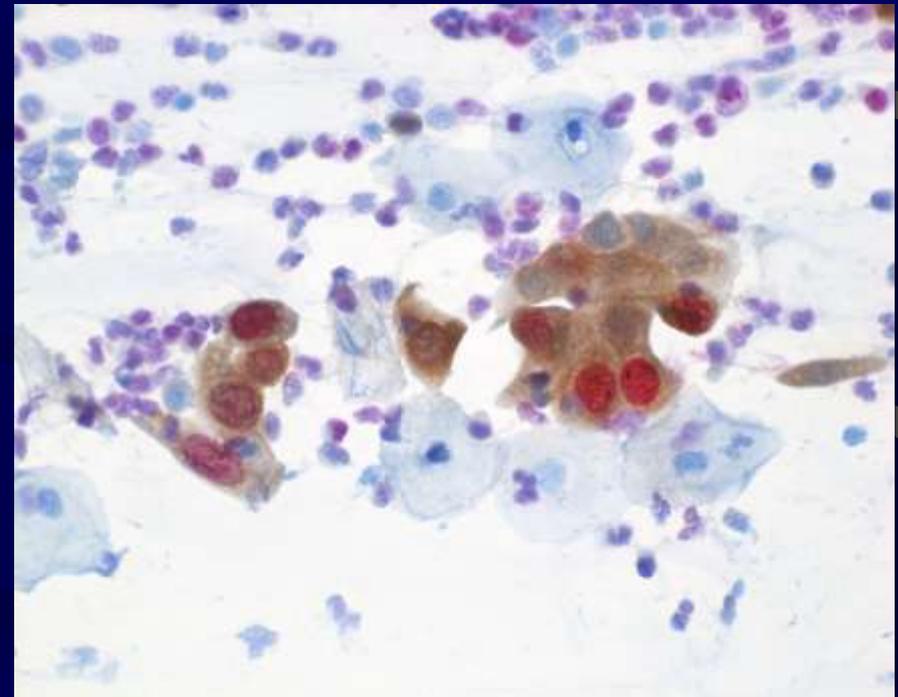
> Tinción roja del núcleo, indicando sobreexpresión de Ki67

CINtec® PLUS tras destinción de Papanicolaou

- La tinción Dual para p16/Ki-67 puede realizarse en citologías convencionales destiñendo la tinción de Papanicolaou
- Permite hacer test reflejos de los resultados de citologías anormales (no se necesita visita adicional de la paciente para tomar otra muestra)



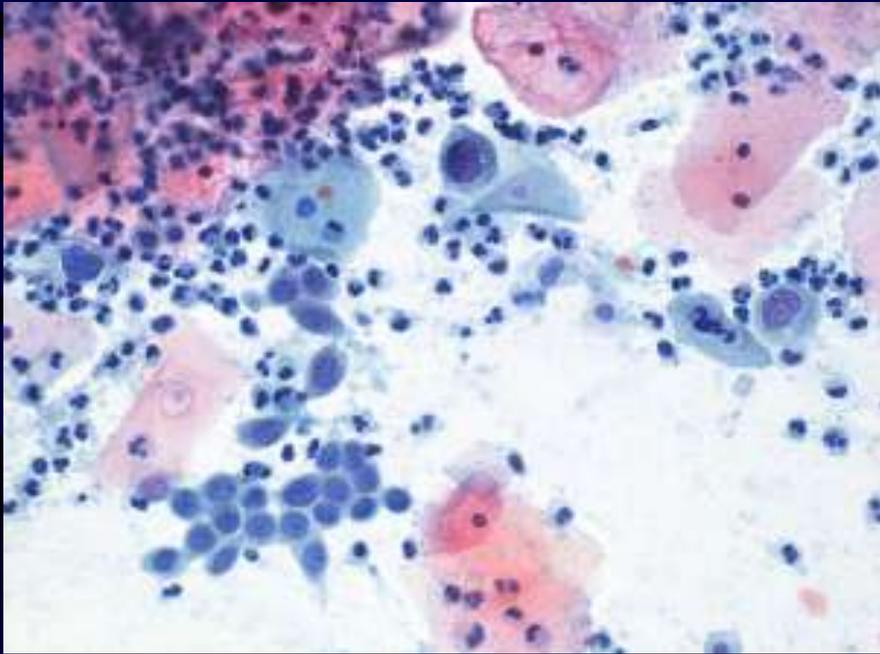
Tinción de Papanicolaou



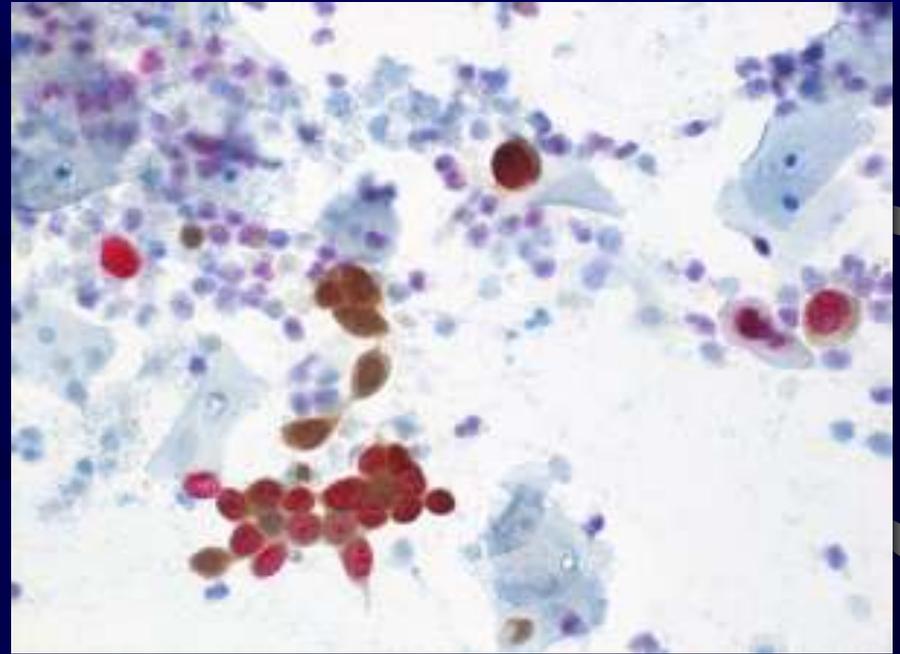
CINtec® PLUS después de desteñir

CINtec® PLUS tras destinción de Papanicolaou

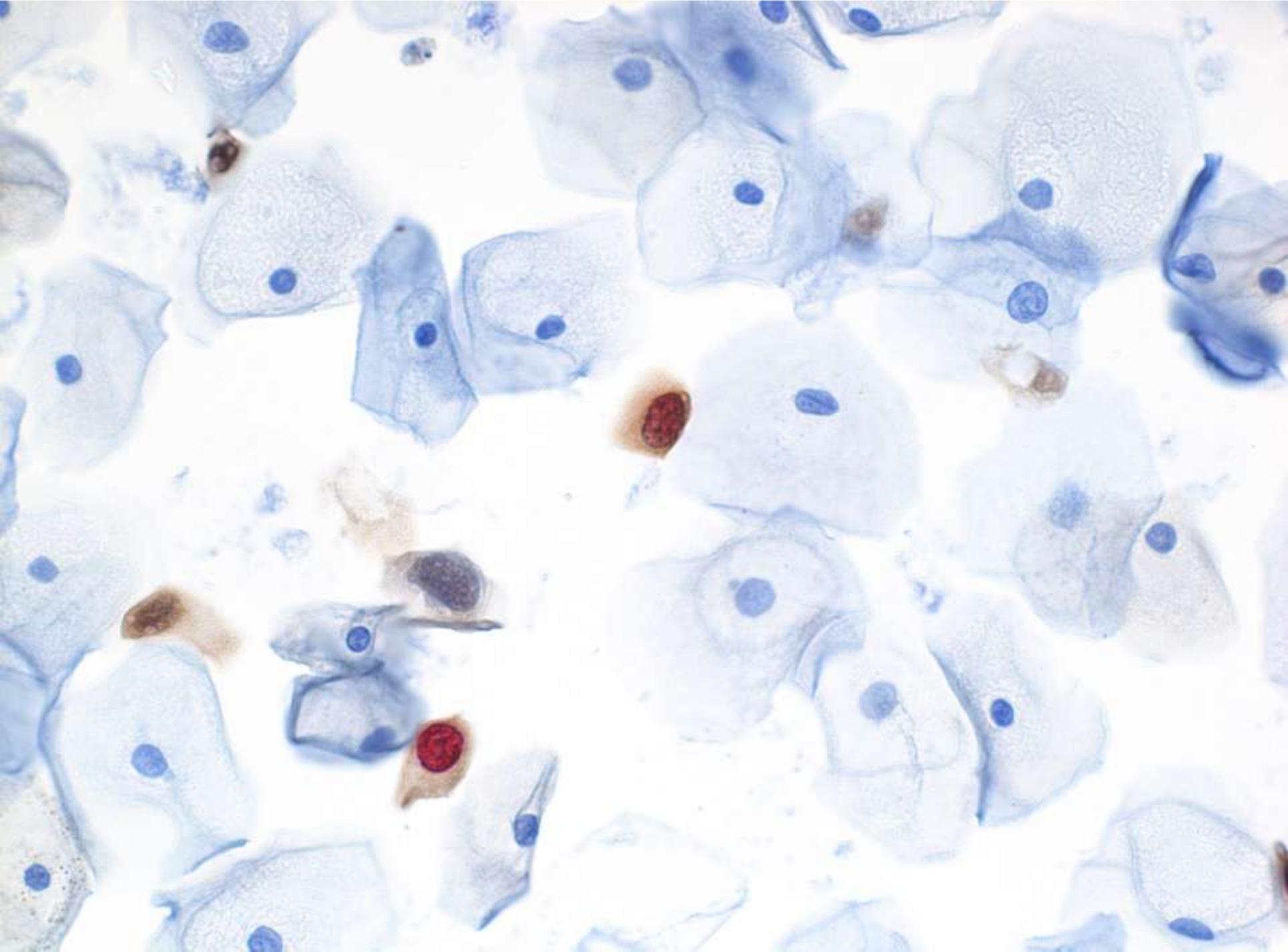
Ejemplos de Tinción

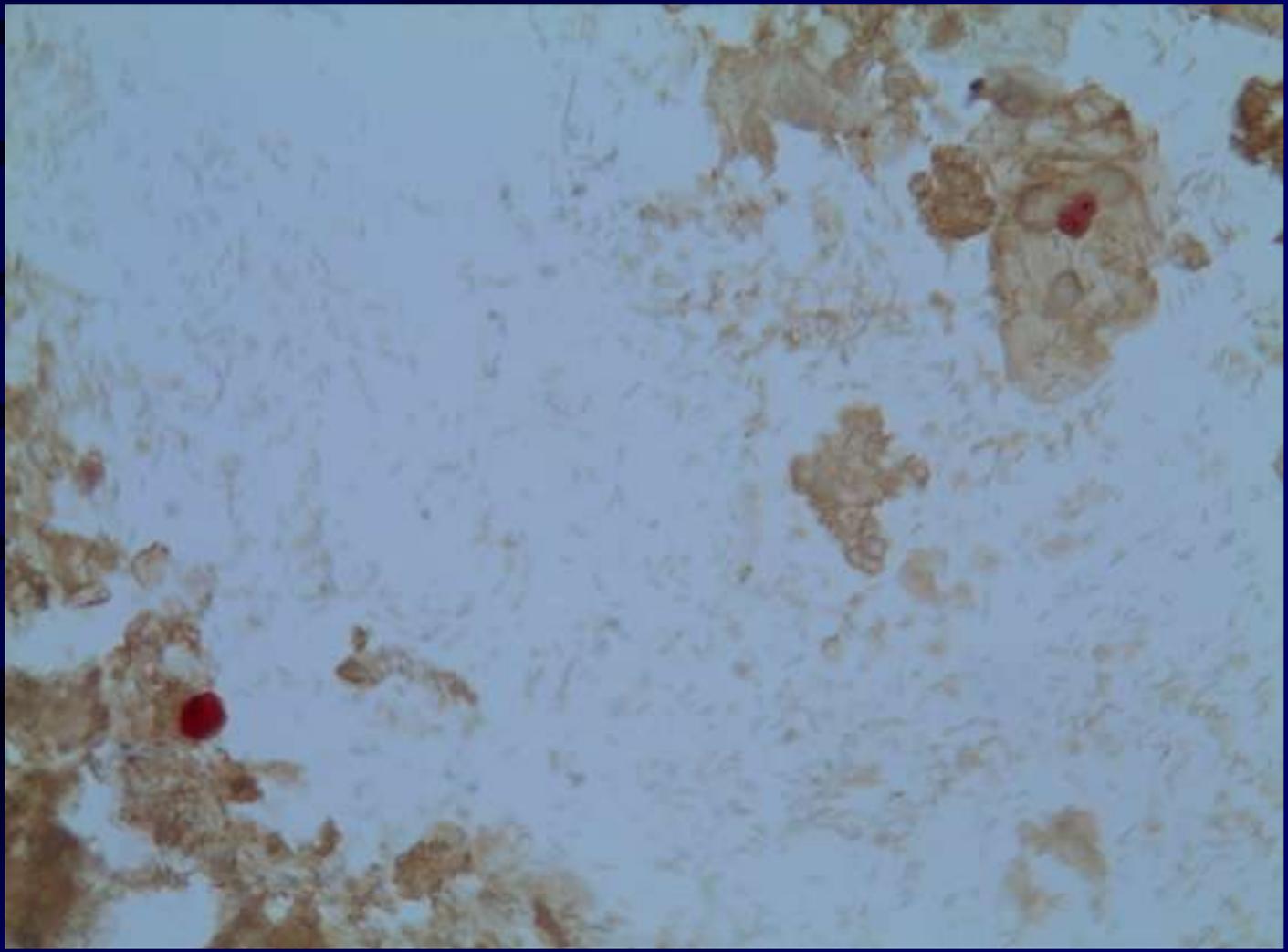


Papanicolaou



CINtec® PLUS después de desteñir

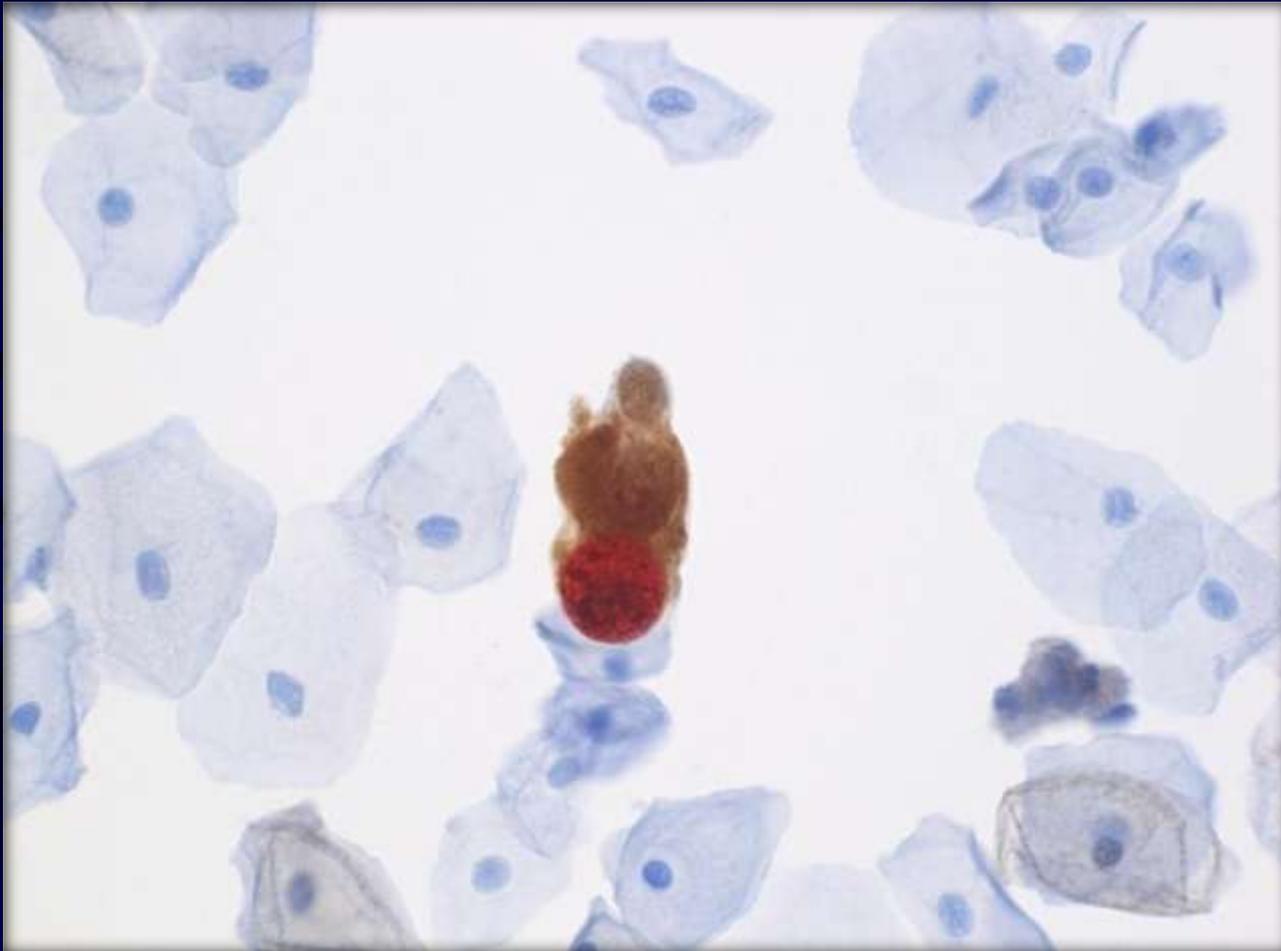


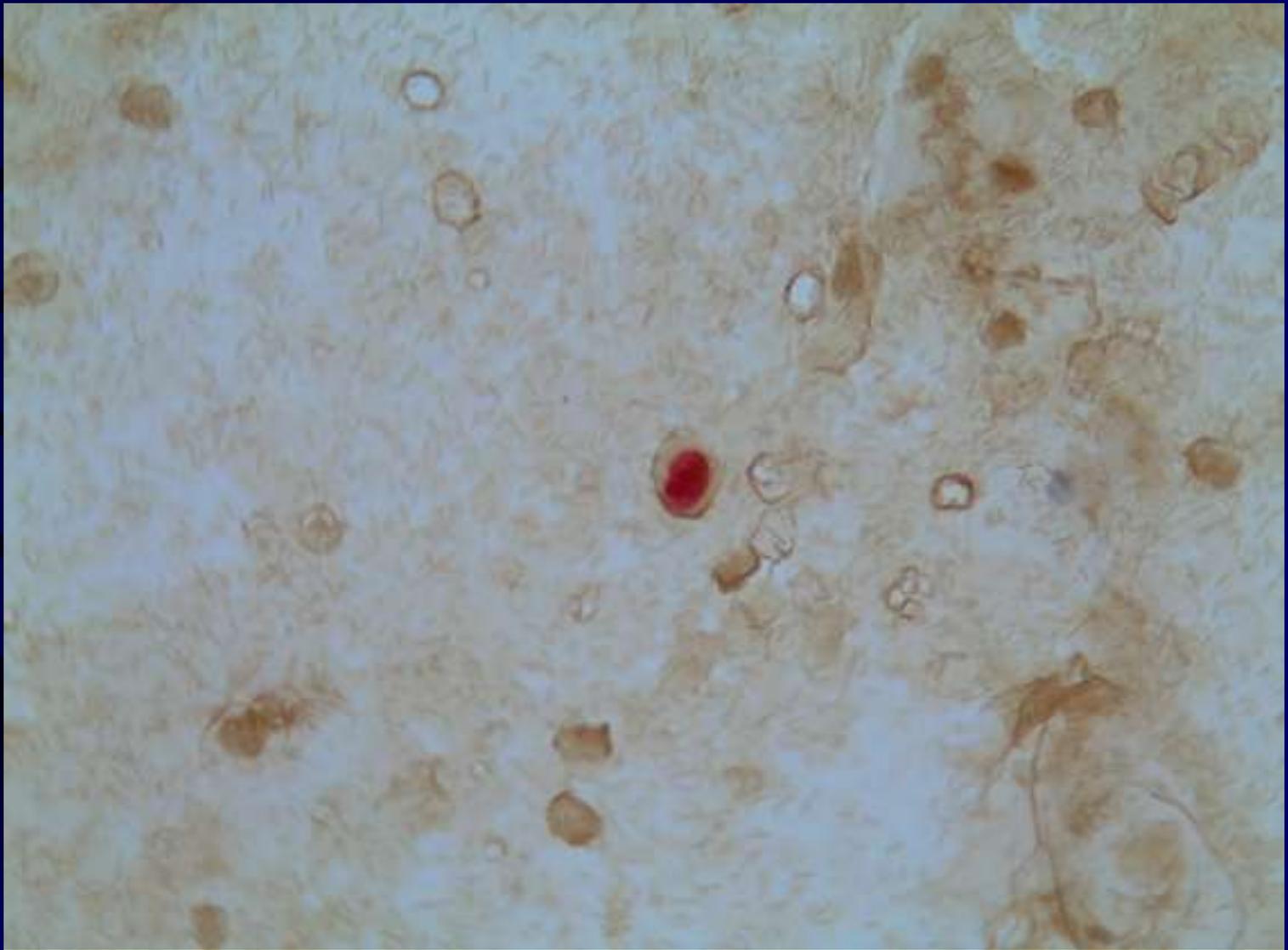


Célula individual con Tinción Dual

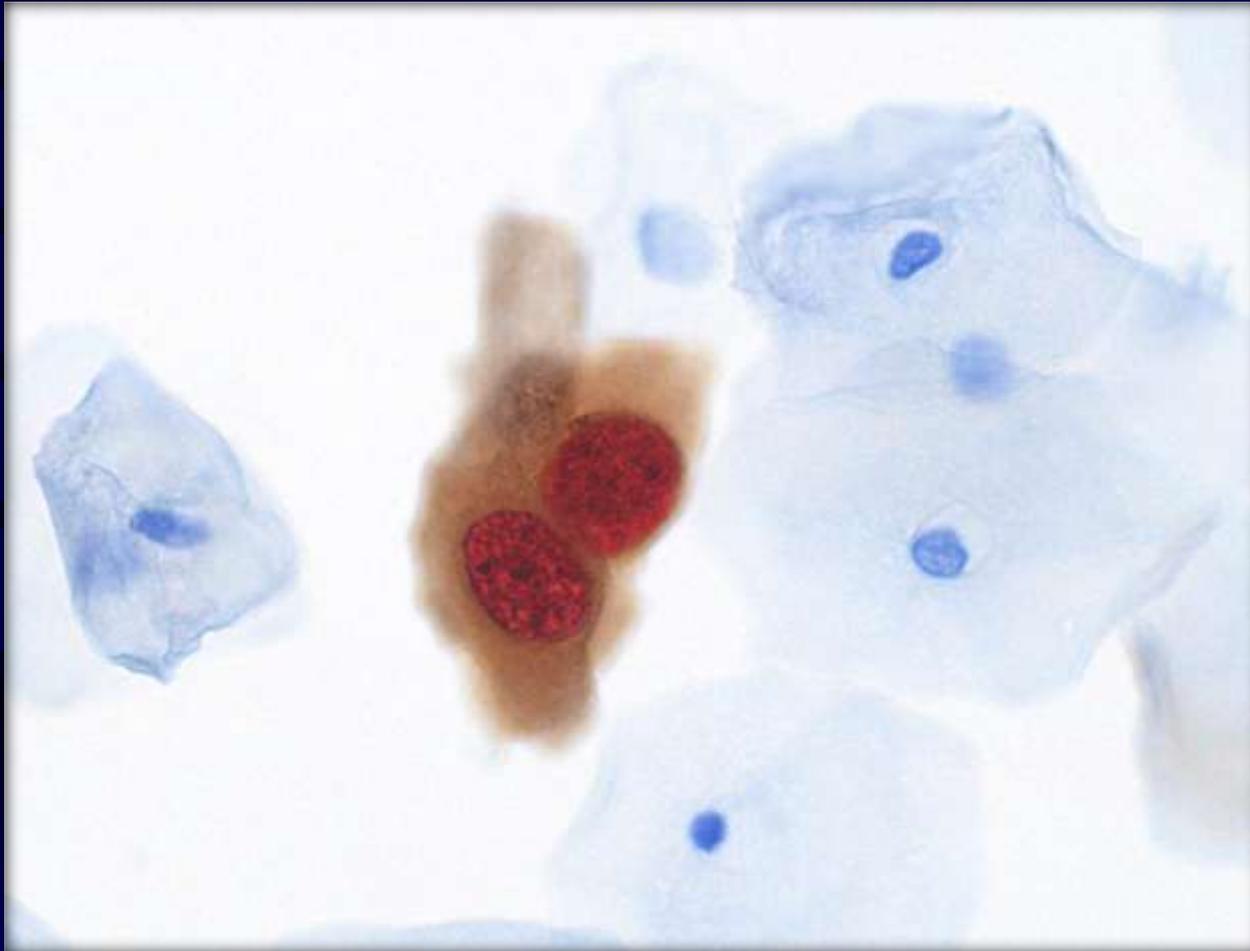


Célula con Tinción Dual

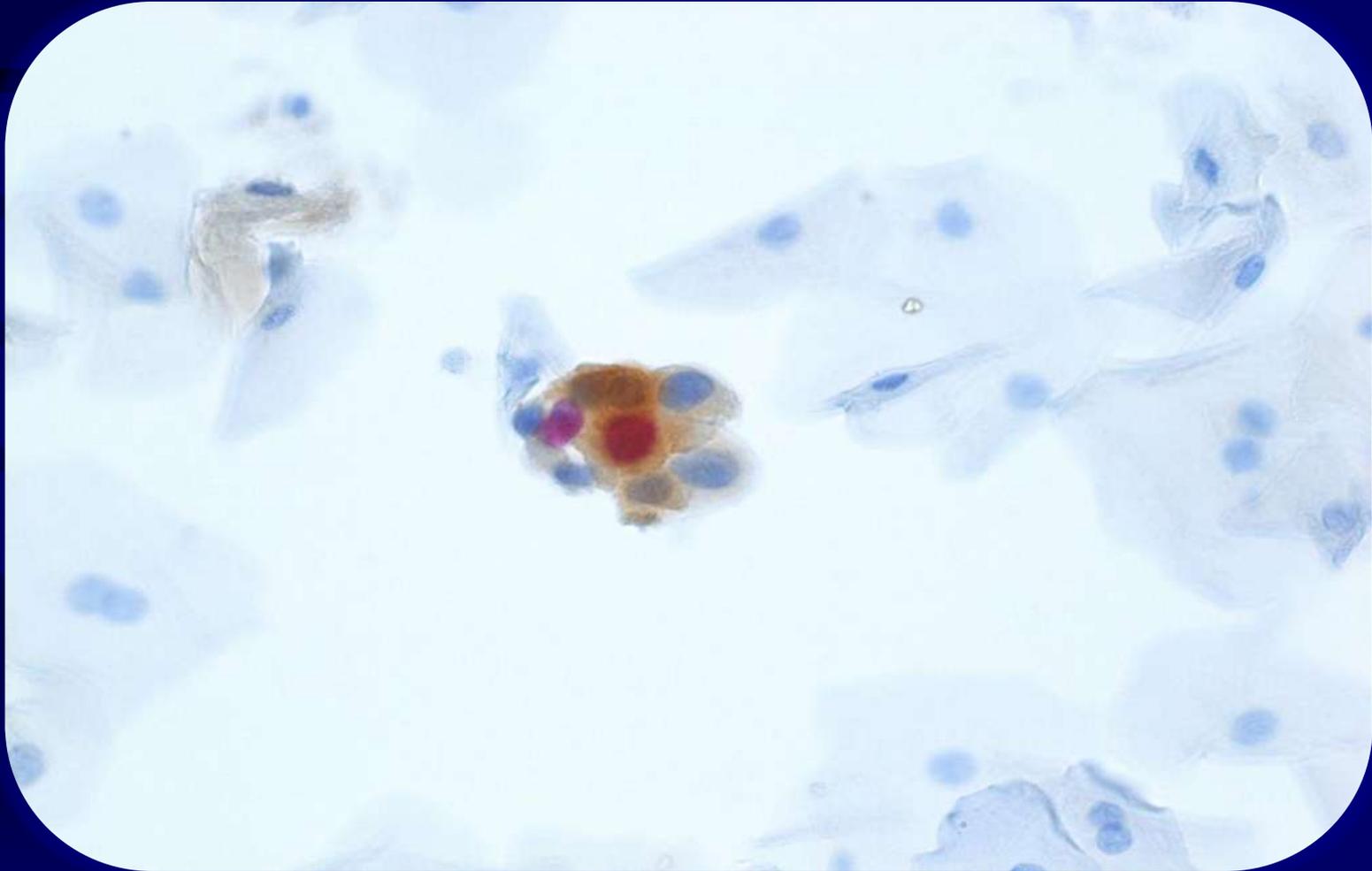




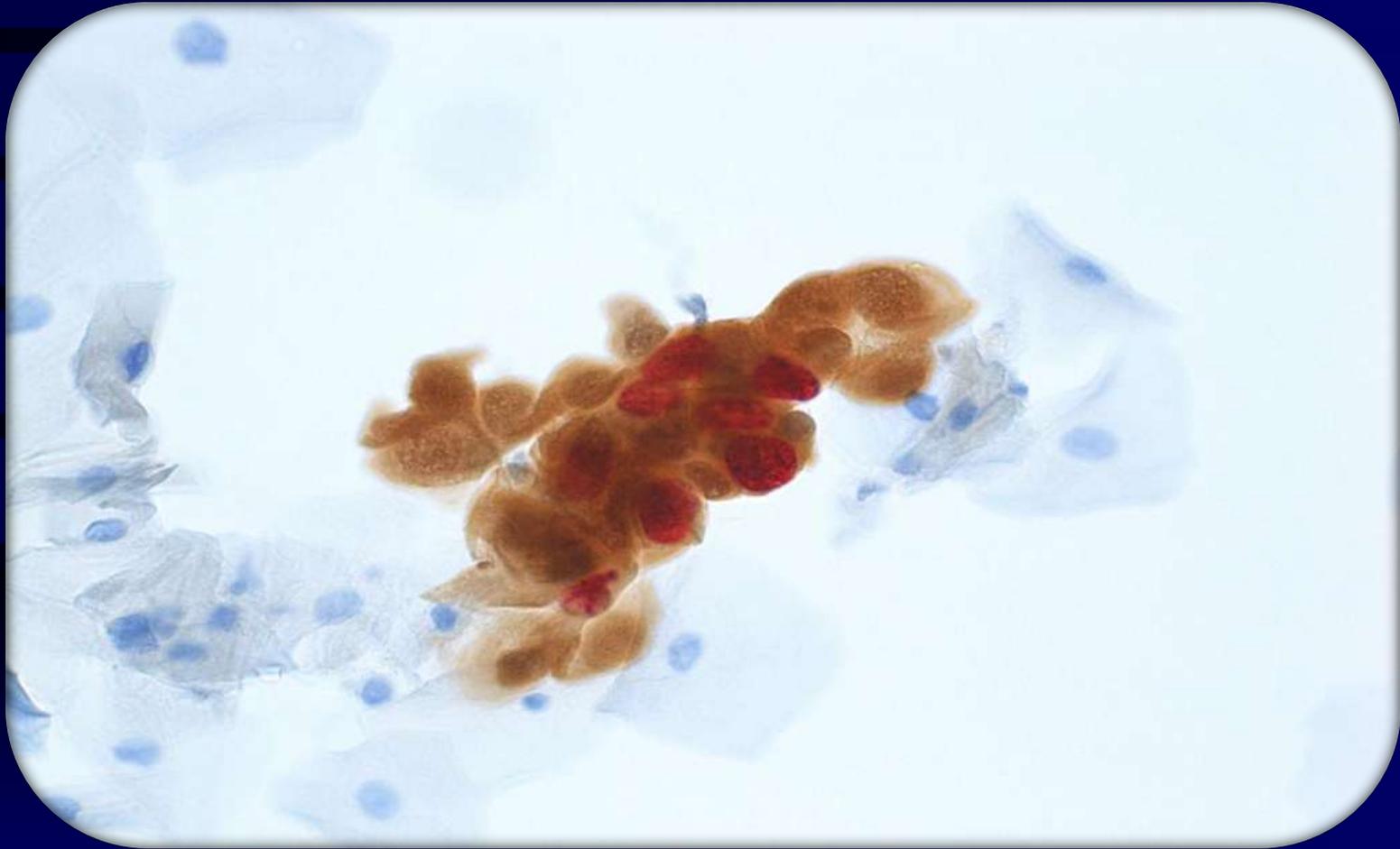
Dos células con Tinción Dual

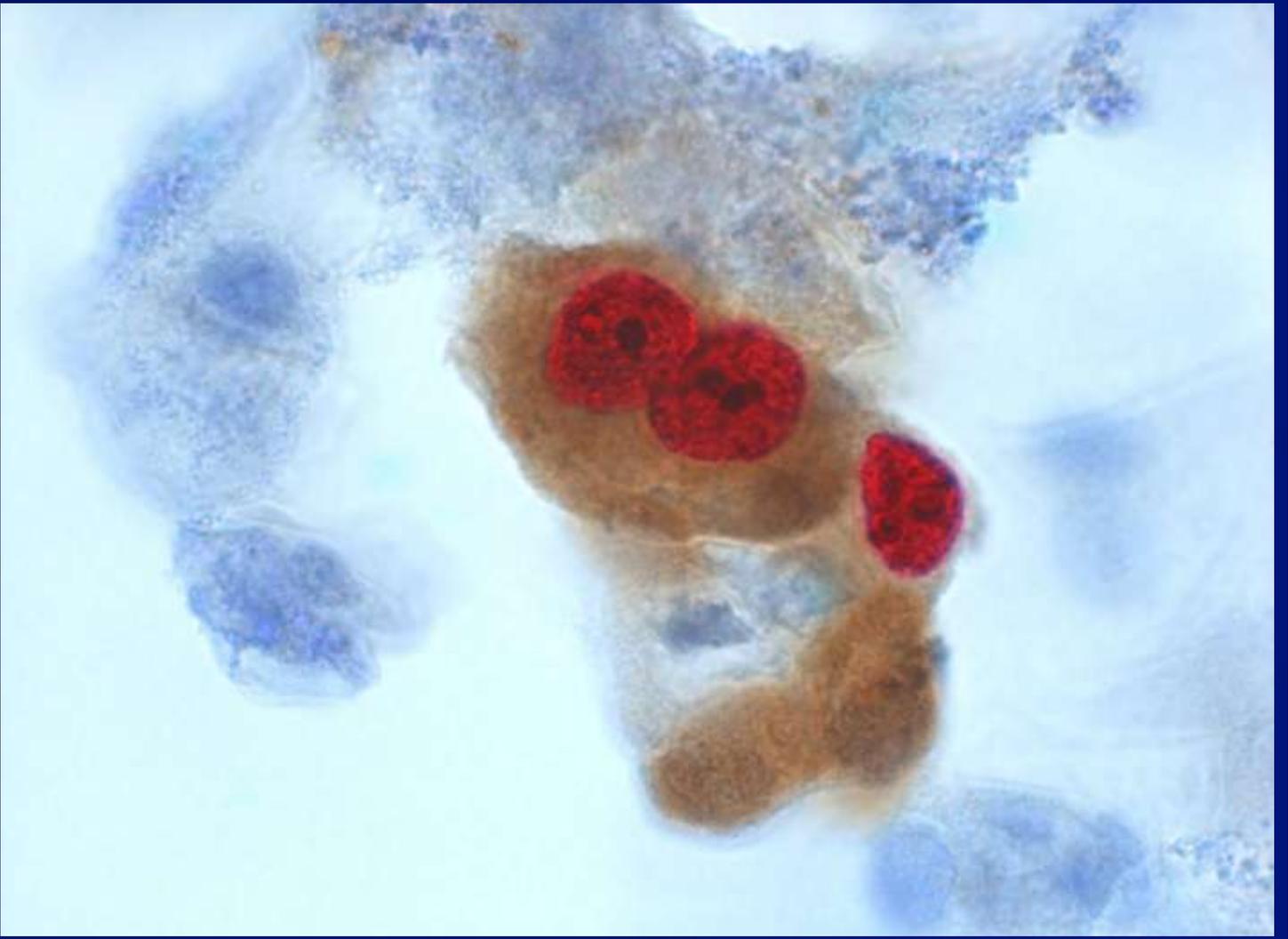


Celulas con tinción Dual en un grupo
20x

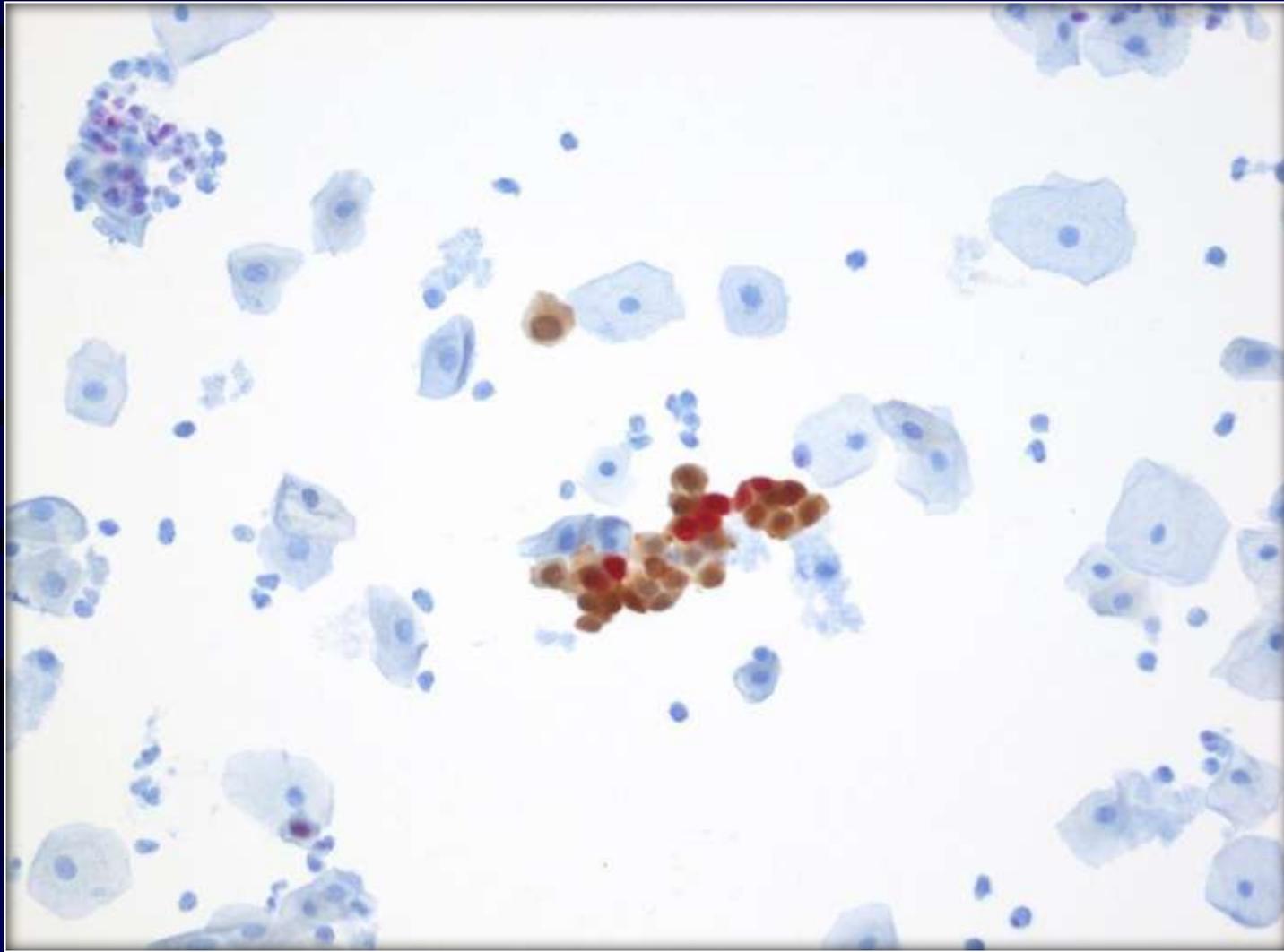


Grupo con células con Tinción Dual
40x

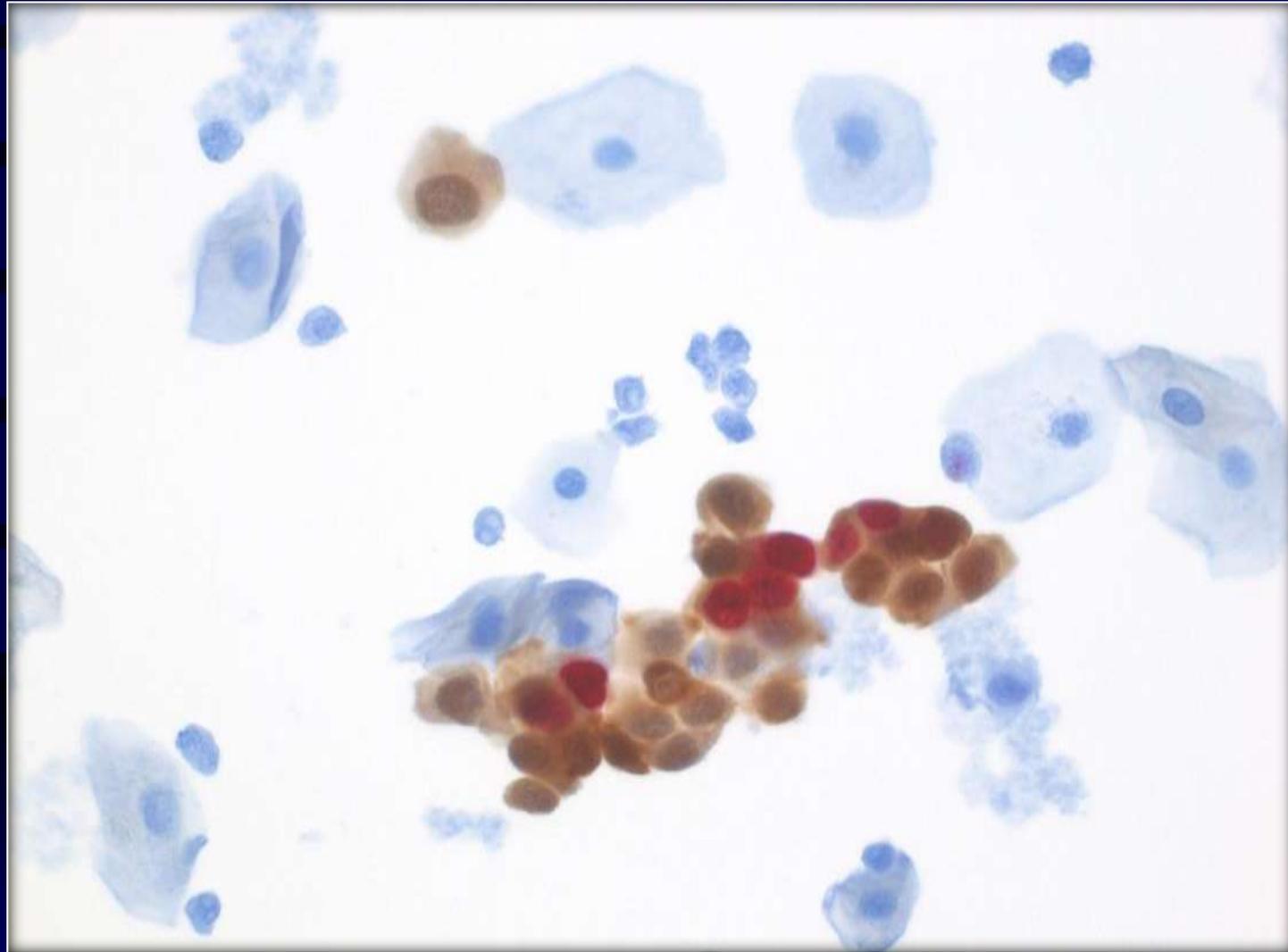




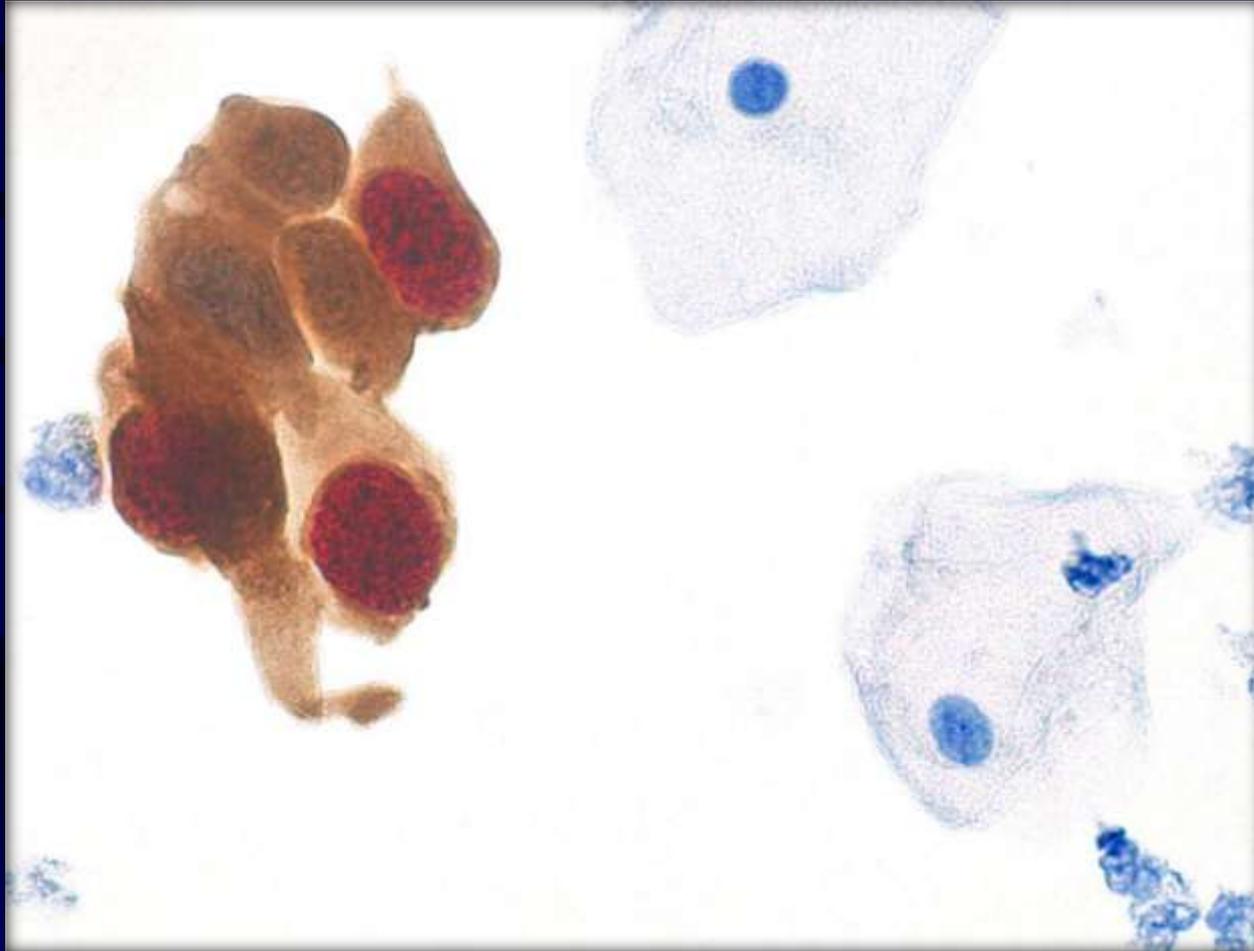
Grupo con células con Tinción Dual



Grupo con células con Tinción Dual

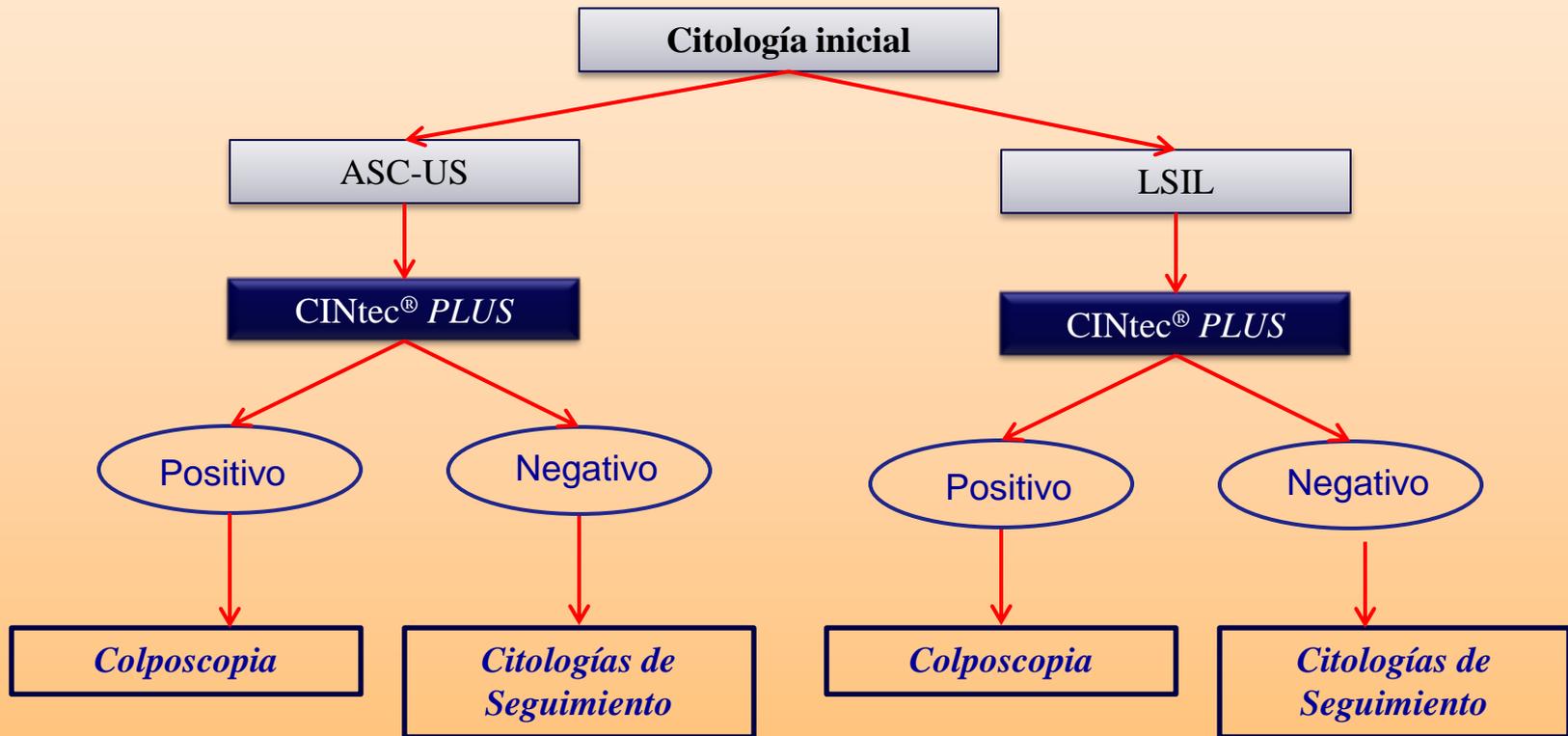


Grupo con células con Tinción Dual



Algoritmo Clínico potencial

Triaje de citologías ASC-US y LSIL



Gracias.

Jose Mellado

mesola@hotmail.com





LSIL

Problemas

- **Citologías LSIL**
 - Representan el 2-3% de todas las interpretaciones citológicas
 - 15-20% de las mujeres con LSIL son portadoras de un CIN2+
- **Limitaciones del manejo actual**
 - La colposcopia directa basada sólo en la interpretación citológica da lugar a sobreintervención y a resultados falsos positivos
 - Una positividad del 85% al test de VPH-AR en LSIL, significa que los test de VPH son una herramienta ineficaz para el triaje
- **Opciones de Manejo actuales no optimas:**
 - Directo a Colposcopia
 - Repetir citología

Manejo de citologías LSIL

- **CINtec® PLUS** es la primera tecnología que proporciona una alta sensibilidad y una alta especificidad para el manejo de mujeres con un resultado citológico de LSIL



CINtec® PLUS podría reducir el número de colposcopias innecesarias

ASC-US

Problemas

- **Citologías ASC-US**
 - Representan el 2-5% de todas las interpretaciones citológicas
 - 6-10% de la mujeres con ASC-US son portadoras de un CIN2+
- **Opciones de Manejo**
 - Repetir citología
 - Directo a Colposcopia
 - Triage con test VPH-AR
- **Triage con VPH en citologías con resultado ASC-US**
 - 40-50% de positividad a VPH-AR en ASC-US en mujeres ≥ 30 años
 - 50–70% de positividad a VPH-AR en ASC-US en mujeres < 30 años



Existe margen para reducir el ratio de resultados falsos positivos

Manejo de citologías ASC-US

- **CINtec® PLUS** tiene una sensibilidad equivalente a los test de VPH-AR con una especificidad significativamente superior en todos los grupos de edad



CINtec® PLUS podría reducir el número de colposcopias innecesarias

Manejo de resultados VPH positivos

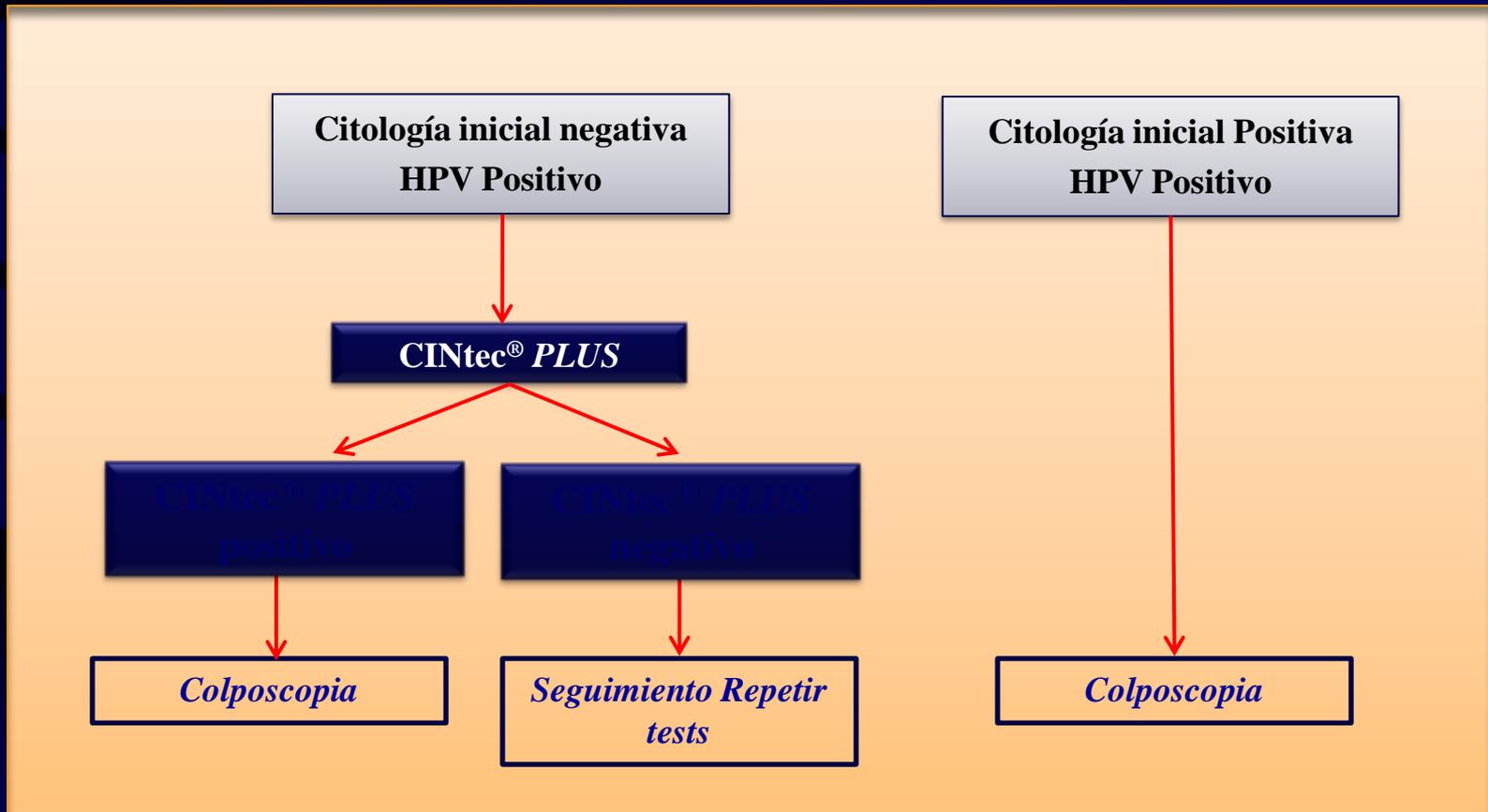
Cribado con VPH de alto riesgo

VPH-AR (HR-HPV)

- **Aplicaciones actuales**
 - En paralelo con la citología
 - En investigación como test de cribado primario
- **Reto Clínico: cómo manejar las mujeres con test de VPH-AR positivo y con test de Papanicolau en la citología negativo**
 - Seguimiento con citología y VPH
 - o
 - Remitir directamente a Colposcopia

Algoritmo Clínico potencial

Triaje de mujeres con citología negativa / VPH positivo



CINtec[®] PLUS

- **Aumenta la precisión para detectar lesiones de alto grado en comparación con la citología**
- **Es la primera herramienta realmente útil para el manejo eficiente de mujeres con citología de LSIL**
- **Reduce el porcentaje de falsos positivos en el manejo de mujeres con citología ASC-US, independientemente de su edad**
- **Es una opción eficaz para el manejo inmediato de mujeres con citología negativa y VPH positivo**