

Lo screening per il cervico-carcinoma

Applicazioni cliniche della proteina p16^{ink4a} come marker diagnostico delle lesioni cervicali

di **Silvano Costa, Martina Pesaresi, Adriana Falasca**
Clinica Ginecologica e Ostetrica, Asl Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

Nonostante i notevoli progressi compiuti nell'ambito della prevenzione, ancora oggi si registra, anche nei Paesi con consolidate procedure di screening, un incremento dell'incidenza del cancro cervicale. In Europa ad esempio, quest'ultima è stimata intorno a 8-12/100.000, mentre la mortalità è di 5-6/100.000. Appare chiaro quindi che i risultati incoraggianti ottenuti grazie allo screening organizzato non devono far passare in secondo piano le imperfezioni relative a questo sistema, legate sia alle fasi organizzative che a quelle operative, fra cui ricordiamo: la difficoltà nel raggiungere le fasce più a rischio della popolazione, le incertezze nel gestire il follow-up dei casi con citologia anormale e i falsi negativi citologici. Di fatto, sebbene la maggior parte delle forme invasive venga diagnosticata in pazienti che non si sono mai sottoposte al Pap test, in circa il 30-40% dei casi la neoplasia si manifesta in donne che hanno eseguito in modo più o meno regolare uno striscio cervico-vaginale. Una recente metanalisi che includeva solo studi non influenzati da verification bias ha evidenziato che, nonostante il Pap-test abbia una specificità adeguata, la sensibilità per la diagnosi delle lesioni CIN 2+ mostra una notevole variabilità (18-92%), con

■ Negli ultimi decenni, l'introduzione dello screening citologico ha ridotto la mortalità per il carcinoma cervicale del 70% nei Paesi occidentali. Questo risultato è stato ottenuto grazie all'incremento della diffusione dello screening citologico che permette la diagnosi precoce sia della neoplasia invasiva che, soprattutto, l'identificazione delle lesioni che ne anticipano lo sviluppo, come la neoplasia cervicale intraepiteliale o CIN

Tabella 1. Positività di p16^{INK4A} nelle citologie borderline e nei casi HPV DNA positivi a prescindere dalla diagnosi citologica

	Sensibilità per CIN2+	Specificità per CIN2+
Pap test ASC-US	94%	67%
Pap test LSIL	92%	37%
HPV DNA test pos	88%	61%

una media che non supera il 50-60% (1, 2, 3). Pertanto l'elevata quota di falsi negativi alla citologia rappresenta il limite più importante nell'applicazione del Pap test ad ampio raggio sulla popolazione, determinando, quindi, sia importanti ripercussioni sulla salute della donna che, a livello sociale, un incremento delle spese clinico-sanitarie e delle implicazioni medico legali. Poiché il Pap test ha mostrato limiti difficili da superare, alcuni Autori hanno suggerito l'introduzione di test alternativi o di supporto al Pap test, per raggiungere due obiettivi fondamentali: a) aumentare la portata diagnostica dello screening nei confronti dei precursori o degli stadi precoci della neoplasia e b) ridurre il tasso dei

falsi negativi al Pap test. È in quest'ultimo contesto che si inserisce la proteina p16^{INK4a} come marker del processo displastico cellulare.

p16^{INK4a} come marker del processo displastico cellulare

La p16^{ink4a} è una proteina fisiologicamente presente nelle cellule e viene espressa da un gene onco-soppressore che regola il normale funzionamento del ciclo cellulare. p16^{ink4a} viene iper-espressa in cellule cervicali trasformate dai papillomavirus umani ad alto rischio oncogeno (HR-HPV) e tale sovraespressione è strettamente associata all'inattivazione dei regolatori fondamentali del ciclo cellulare da parte dell'oncoproteina E7 di HR-HPV. Essa se-

gna l'inizio del processo displastico cellulare e rappresenta quindi un utile biomarcatore per le cellule in cui vi sia un'intensa espressione degli oncogeni legati agli HPV HR (2,3). Nella patogenesi del carcinoma della cervice è infatti richiesta l'espressione degli oncogeni E6 ed E7 di HPV HR per avviare e mantenere lo sviluppo del genotipo trasformato delle cellule epiteliali squamose. Il legame diretto tra iper-espressione della p16^{INK4a} e patogenesi cervicale autorizza l'ipotesi che l'individuazione anticorpo-mediata della proteina p16^{INK4a} possa essere un promettente biomarcatore della patologia cervicale. Sui preparati istologici la sensibilità per CIN3 è risultata del 100% mentre la specificità 95% (4-7). Non solo le lesioni squamose ma anche gli adenocarcinomi in situ e invasivi presentano un tasso comparabilmente elevato di immunoreattività alla p16^{INK4a} (2-7). L'immunostochimica per p16^{INK4a} può quindi migliorare la capacità diagnostica per le lesioni di alto grado aumentando altresì la concordanza interservatore nella diagnosi della neoplasia intraepiteliale cervi-

Per saperne di più

- Costa S, Costa S, Syrjanen K. Gestione delle pazienti con Pap test anormale. Vol 1, Athena Medica Ed Modena, 2005, pag 1-350
- Wang SS, Trunk M, Schiffman M, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1355-60
- Agoff SN, Lin P, Morihara J, et al. p16INK4a expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Modern Pathol* 2003; 16:665-73
- Schorge JO, Lea JS, Elias KJ, et al. p16 as molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:668-73
- Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, et al. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:187-93
- Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surgical Pathol* 2002; 26:1389-99
- Behmaram B, Kotov P, Basir Z, et al. Comparison of inter and intra-observer reproducibility of evaluating cervical dysplasia in HE stained and p16 immunostained sections. *Abstract USCAP 95th Annual Meeting; Atlanta, February 2006*

cale (5,6). Nelle donne HPV positive, l'iper-espressione di p16^{INK4a} sembra quindi fortemente associata alla presenza di CIN2+ istologici, suggerendone quindi l'utilità diagnostica nel triage delle donne positive al test virale (Tabella 1).

p16^{INK4a} e rischio di progressione di LSIL/CIN1

La proteina p16^{INK4a} si è dimostrata di notevole utilità anche per quanto riguarda le lesioni di basso grado; studi di follow-up hanno rilevato come lesioni CIN 1 positive per p16^{INK4a} hanno una probabilità significativamente più elevata (40-60%) di progredire verso lesioni di alto grado rispetto alle lesioni CIN1 p16^{INK4a}-negative (7-10) (Figura 1). Analoghi risultati si sono ottenuti utilizzando p16^{INK4a} su esfoliati citologici cervicali borderline (ASC-US o LSIL). Secondo quanto riscontrato da Carozzi et al (10) l'associazione dei due test in caso di citologia ASC-US o L-SIL porta a un aumento del VPP e alla riduzione dell'invio a colposcopia del 73% rispetto al solo Pap test. È già stato dimostrato che l'immunocolorazione della p16^{INK4a} fornisce una precisa identificazione delle cellule epiteliali cervicali displastiche su vetrino istologico e sul Pap Test.

FIGURA 1. Positività alla p16^{ink4a} come marker di progressione delle lesioni cervicali

