

Valutazione dell'iperpressione della p16 come triage della citologia e dell'HPV test

M. Sideri, S. Igidbashian

Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 4 pagg. 03-04

Lo screening contro il carcinoma del collo dell'utero ha utilizzato, fino ad ora, come test di base il Pap test. Tale metodica ha dimostrato con il tempo la sua efficacia nel ridurre l'incidenza e la mortalità per cervicocarcinoma. Il Pap test, però, con i suoi oltre 50 anni di storia, presenta alcune limitazioni, quali la soggettività e variabilità, le relativamente basse sensibilità e specificità, l'alto numero di inadeguati. Il Pap test, inoltre, è stato introdotto quando ancora non si conosceva la causa necessaria del carcinoma al collo dell'utero, il Papillomavirus umano (HPV).

Il riconoscimento della causa di questo tumore ha aperto nuovi scenari preventivi e ha portato allo sviluppo di metodologie atte a riconoscere l'HPV ad alto rischio (HR-HPV) e il suo effetto a livello della cervice uterina. La presenza di un ceppo virale ad alto rischio aumenta di 100 volte il rischio di una donna di sviluppare una lesione pretumorale e tumorale al collo dell'utero. Sappiamo, però, che l'infezione da HPV è comunissima mentre le lesioni pretumorali ed il tumore sono un evento raro. Per questo sono stati sviluppati biomarcatori di infezione persistente o di displasia.

Tra questi biomarcatori c'è la proteina p16^{INK4A}, che è normalmente espressa in quantità molto basse, quasi impercettibili all'immunoistochimica, ma che viene iperespressa in cellule displastiche a causa dell'attività dell'oncogene E7 dell'HR-HPV.

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.

Attualmente i nuovi test molecolari vengono studiati come test da associare al Pap test o che vadano a sostituirlo nello screening.

Mentre, infatti, un risultato citologico lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (H-SIL) presenta un valore predittivo positivo (VPP) sufficientemente alto da giustificare l'invio a colposcopia, risultati di grado inferiore, e quindi SIL di basso grado (L-SIL) o atipie squa-

mose di significato indeterminato (ASC-US) hanno un VPP molto inferiore. Per tale motivo è stato considerato l'aiuto che può essere ottenuto tramite l'HPV test in caso di risultati citologici di basso grado.

Infatti, nel caso di un risultato ASC-US oramai tutte le linee guida internazionali e anche quelle italiane convergono, in seguito ai risultati dello studio ALTS, che dovrebbe essere eseguito l'HPV test per dirimere l'invio a colposcopia o meno. Nel caso, invece, del risultato L-SIL, l'HPV test non risulta così utile.

Visto il ridotto VPP della citologia nelle LSIL e lo scarso contributo dell'HPV test in questo caso, è stato valutato il valore dell'associazione dell'immunocolorazione della p16 con l'HC2. Secondo quanto riscontrato da Carozzi et al(1) l'associazione dei due test in caso di citologia ASC-US o L-SIL porta ad un aumento del VPP e alla riduzione dell'invio a colposcopia del 73.1% rispetto al solo Pap test. È stata, però, rilevata una riduzione della detection rate di lesioni istologiche CIN2+ del 21.5%. Da rilevare, comunque, che nei 158 casi analizzati tutti i CIN 3 sono risultati HPV e p16 positivi. Sarebbe, quindi, interessante capire se i CIN 2 non rilevati (3 HPV negativi e 3 p16 negativi) fossero in effetti tali o se fossero errori diagnostici o semplicemente lesioni non destinate a progredire e quindi non pericolose.

Sicuramente, in un paese come l'Italia, dove il costo di una colposcopia rimane relativamente basso, l'utilizzo di due test molecolari per valutare l'invio o meno alla colposcopia porta ad un aumento dei costi delle analisi per caso di CIN2+. L'esecuzione di uno o due test molto simili al Pap test potrebbe, tuttavia, essere accolto dalle pazienti con un carico di ansia minore rispetto all'invio diretto alla colposcopia.

Inoltre, l'utilizzo della p16 come triage del Pap test o addirittura dell'HPV test potrebbe portare ad un aumento della specificità di entrambi i test, rendendo così lo screening più efficace.

L'HPV test è stato da più parti invocato come test di screening più sensibile della citologia con una ridu-

zione della specificità limitata. Tuttavia, tale perdita di specificità, benché limitata (NTCC trial), porta ad una riduzione del VPP rilevante e rende quindi utile identificare una strategia che aumenti la specificità dell'HPV test mantenendone la sensibilità invariata (2-4).

Proprio dallo studio NTCC ci arriva un aiuto. Infatti, 1137 pazienti inviate alla colposcopia per HPV test positivo sono state testate anche per la p16 (5).

La sensibilità e la specificità della p16 in donne HC2+ sono risultate rispettivamente di 88% e 61% se si considera il CIN2+ come cut-off o del 91% e 59% nel caso di un cut-off pari al CIN3+.

Considerando donne tra i 35 e i 60 anni, quindi, se la sensibilità relativa dell'HPV test rispetto alla citologia risultava pari a 1.63 con un invio alla colposcopia duplicato, l'associazione del triage con la p16 portava ad un lieve decremento della sensibilità relativa (1.52) con un numero di donne inviate alla colposcopia simile a quello della citologia.

Nel gruppo tra i 25 e i 34 anni la sensibilità relativa dell'HPV test da solo rispetto alla citologia risulta 3.5 mentre l'associazione con la p16 riduce tale valore a 3.01 con una referral rate che passa, tuttavia, da 3.64 a 1.15, molto simile, quindi, a quella della citologia.

Il triage con la p16 delle donne HPV positive ha quindi mantenuto l'aumento di sensibilità dato dal solo HC2 rispetto alla citologia, portando a valori di invio alla colposcopia simili a quelli del Pap test. Inoltre i risultati di questo studio sembrano indicare che nelle donne HPV positive l'iperespressione della p16 è fortemente associata alla presenza di CIN2+ istologici, suggerendo che questo biomarcatore sia indicativo della potenzialità progressiva della lesione.

Il follow-up delle donne di questo studio renderà possibile capire se l'iperespressione della p16 predice la progressione a lesioni intraepiteliali di alto grado indicando anche se donne HPV positive ma p16 negative avranno bisogno di controlli ad intervalli più ravvicinati, come avverrebbe nel caso la p16 non fosse testata, o se possono tornare allo screening di routine.

La prevenzione del carcinoma del collo dell'utero è in continuo sviluppo e nuovi test sono a disposizione del ginecologo per identificare la classe di rischio a cui la donna che si sottopone a screening appartiene, per poter valutare quale sia la strategia migliore di prevenzione del caso. Importante è sfruttare al meglio tutte le possibilità preventive ricordando di non nuocere a donne che sono nella maggior parte dei casi sane.

Bibliografia

- Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, Becattini V, Cariaggi MP, Pontenani G, Sani C, Ciatto S. Role of P16(INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer* 2006;108(2):119-23.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pietrotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(7):547-55.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
- Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G; the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) working group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:937-45.