Il contributo dell'immunocitochimica nelle lesioni borderline.

Alberto Bellomi

Centro di diagnostica istocitopatologica

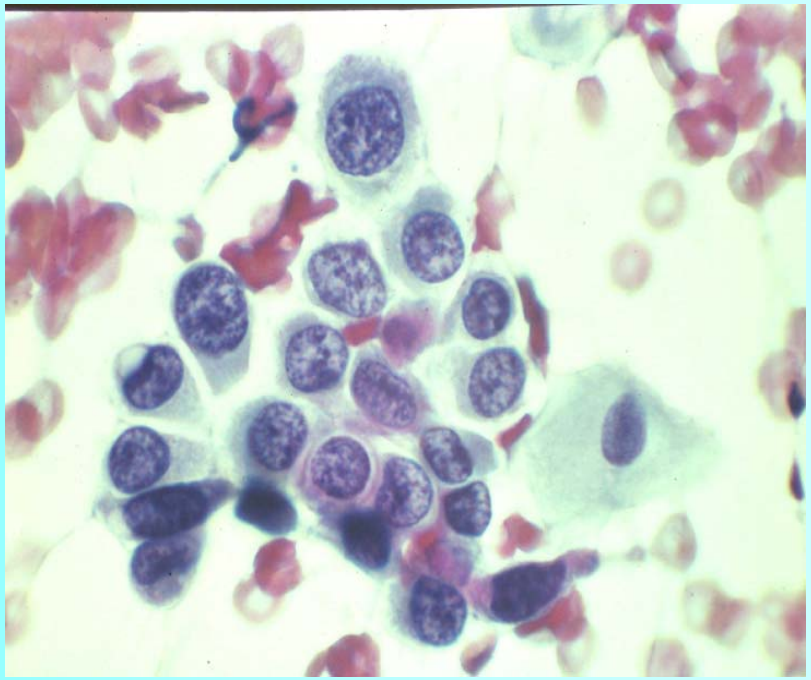
Azienda Ospedaliera Carlo Poma
MANTOVA

L’Istituto di Anatomia Patologica dell’Ospedale C.Poma di Mantova

Convegno Annuale GISCI 2002
Mantova

La diagnosi citoistologica a Mantova

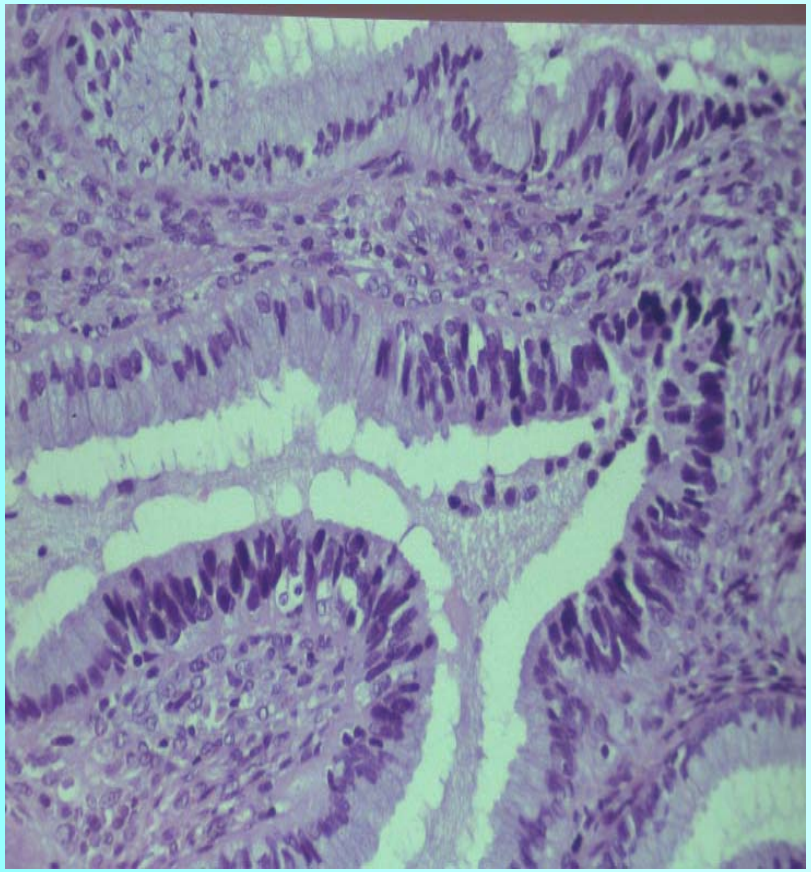
- La citopatologia oncologica è una branca dell'istologia che individua nelle cellule le alterazioni della malattia neoplastica e preneoplastica



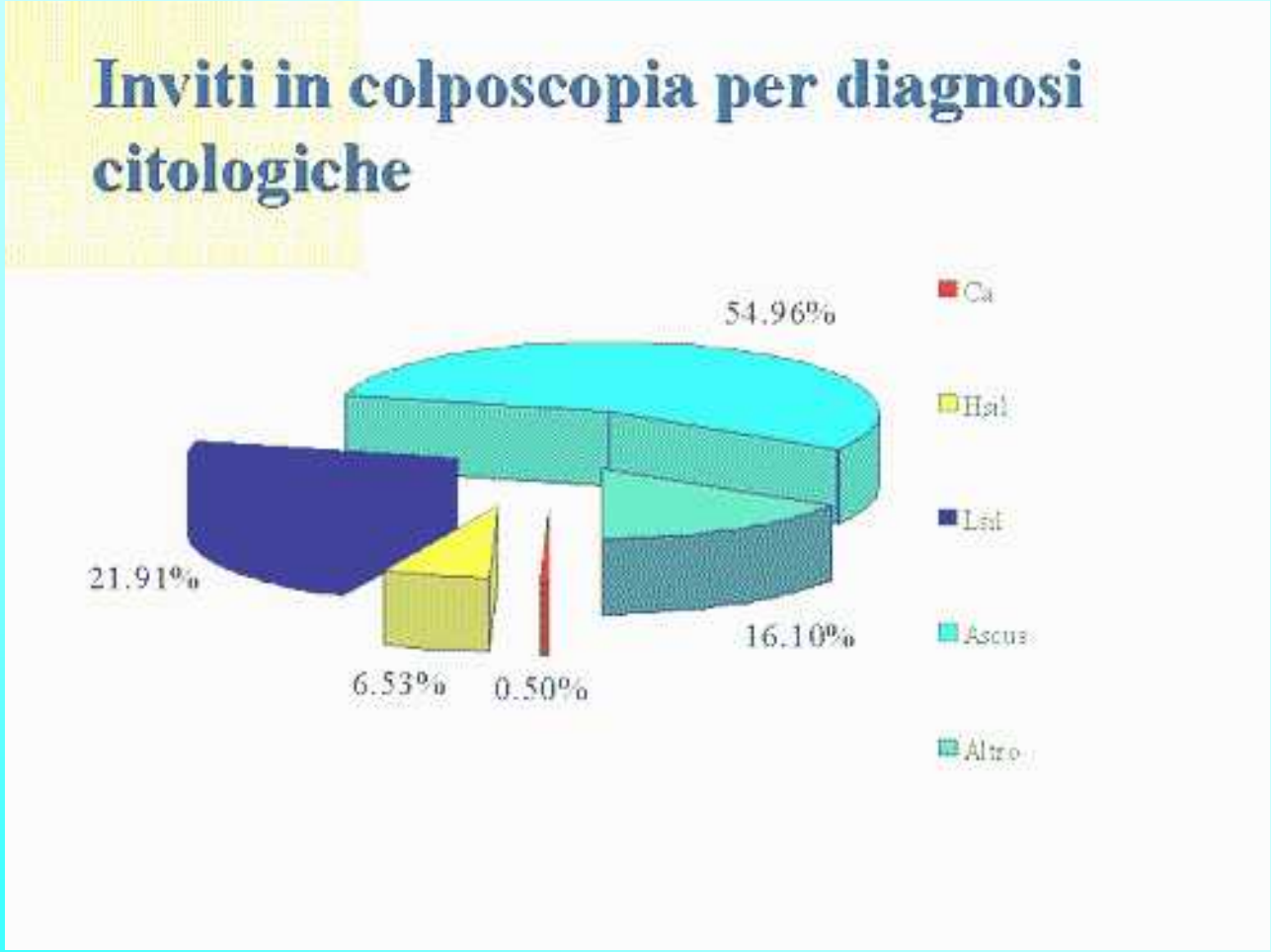
La diagnosi istologica a Mantova

***Nei confronti della patologia neoplastica la cervice può essere*:**

- normale
- con patologia preneoplastica
- con carcinoma invasivo



SURVEY GISCI 2001



71,06 %

di inviti a colposcopia sono da attribuire a diagnosi citologica incerta tra NEGATIVO e SIL o meglio CIN di ogni grado

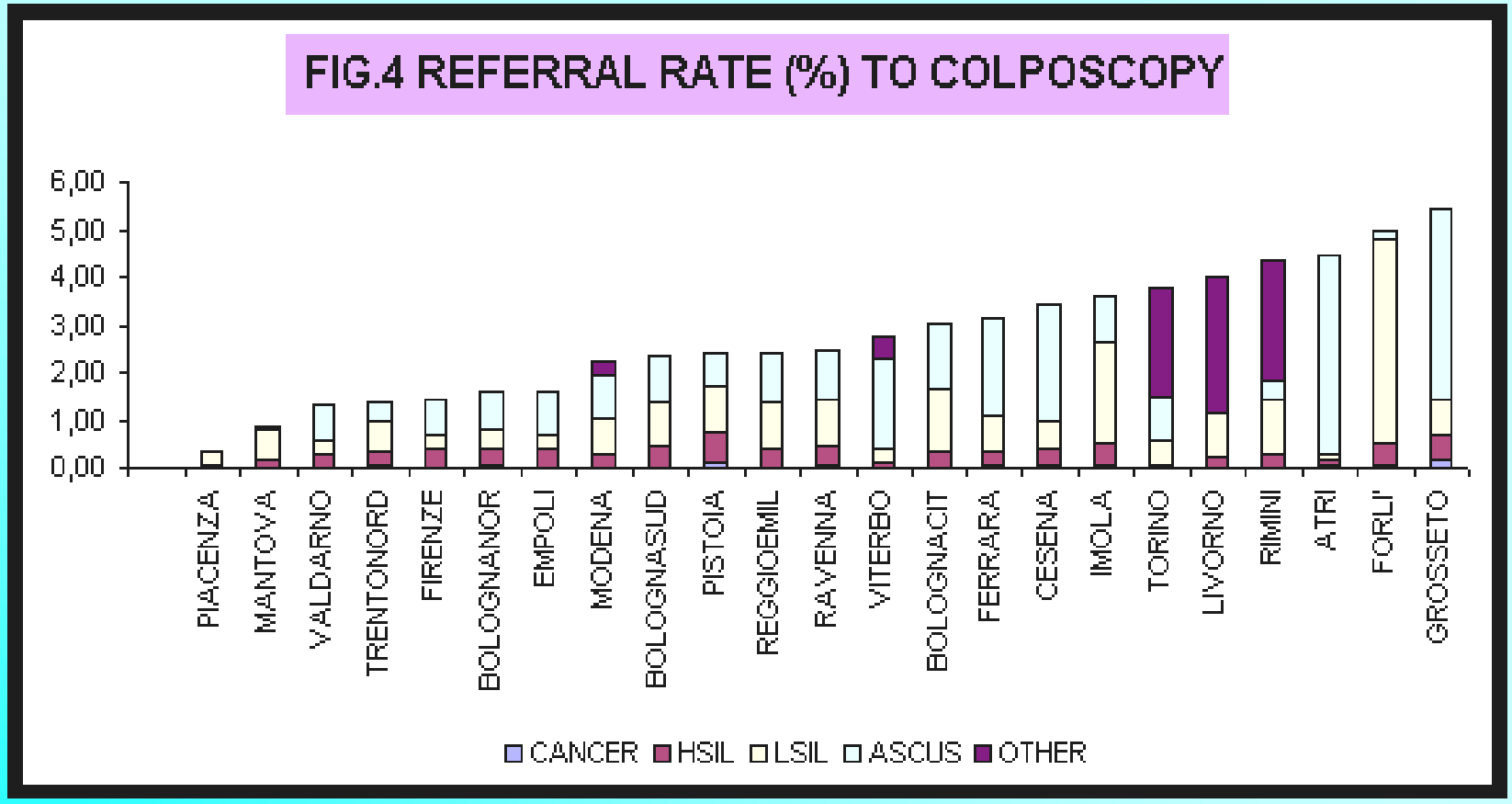
Come migliorare la diagnosi citologica e ridurre i costi?

- Lettura automatica : costosa e problematica
- LBC (strato sottile) : costosa e problematica
- Ricerca HPV (IC) : costosa e inutile
- Immunocitochimica: ?

Gestione casi problematici a Mantova

- Diagnosi di negativo con controllo citologico ravvicinato (1 anno)
- Diagnosi citologica di condilomatosi distinta dal CIN I con invio alla colposcopia
- Utilizzo indagini immunocitochimiche su citologico (Mib1-p16)
- Rivalutazione dei precedenti citoistologici

Survey 2000 GISCI



Immunocito(isto)chimica

- Applicata alla morfologia cellulare
- Ampiamente diffusa e collaudata
- Relativamente economica
- Scientificamente validata

Immunocitochimica su Pap test

- Ricerca virus oncogeni ad alto rischio
- Ricerca iperespressione proteina p16
- Valutazione indice proliferativo Mib1(Ki67)

Immunocitochimica su Pap test

- Immunocitochimica su LBC (strato sottile)
- Immunocitochimica su Pap convenzionale

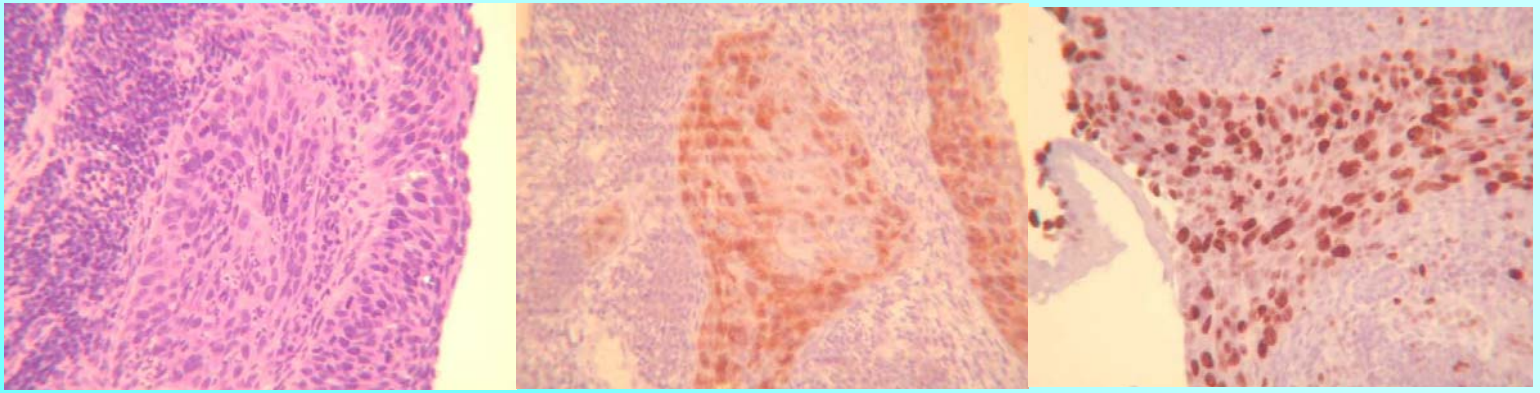
Vantaggi e svantaggi

- Per poter disporre di preparati citologici aggiuntivi nella LBC è necessario effettuare tutti i prelievi in fase liquida o richiamare le donne per un secondo prelievo.
- L'esecuzione dell'immunocitochimica sullo stesso Pap di screening è invece immediata, senza necessità di ulteriori procedure.

Il costo di una colorazione ICC è uguale nei due tipi di prelievo, la differenza sono i costi di allestimento della LBC o del nuovo prelievo

Immunocitochimica

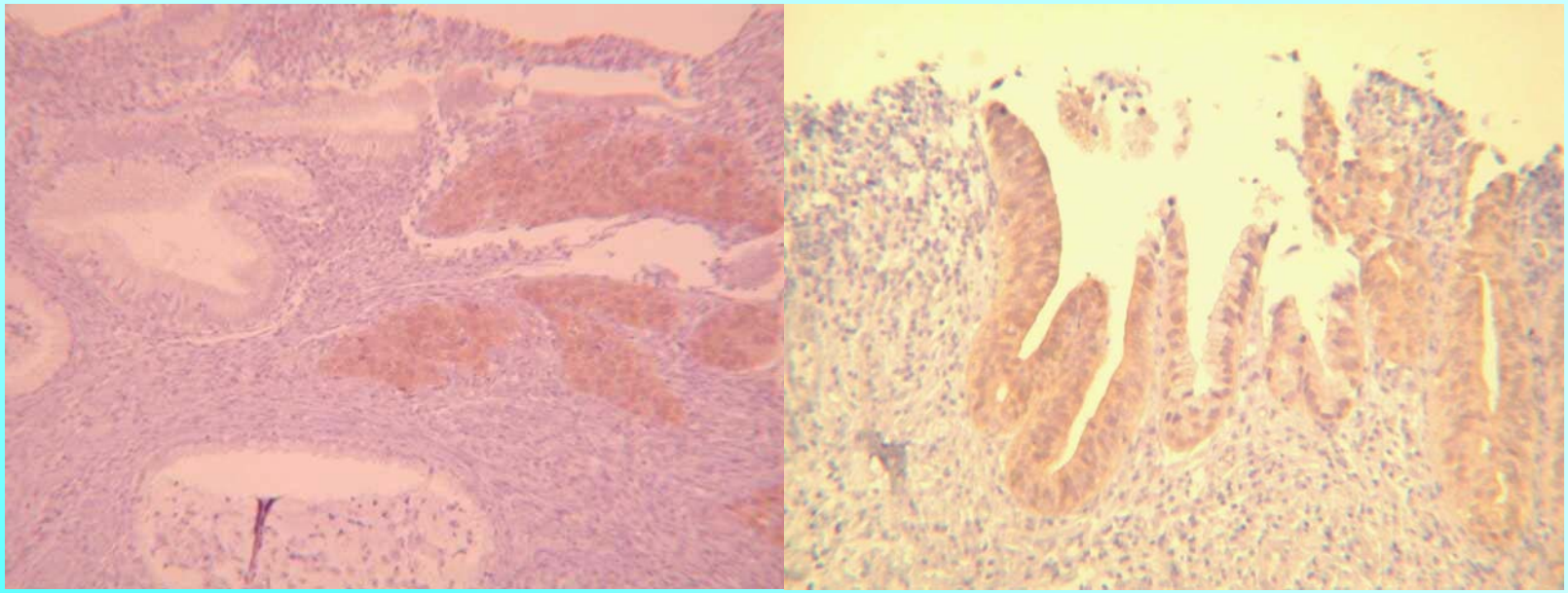
Taratura della metodica



EE p16 Mib1

Carcinoma squamoso invasivo

Immunocitochimica
Taratura della metodica

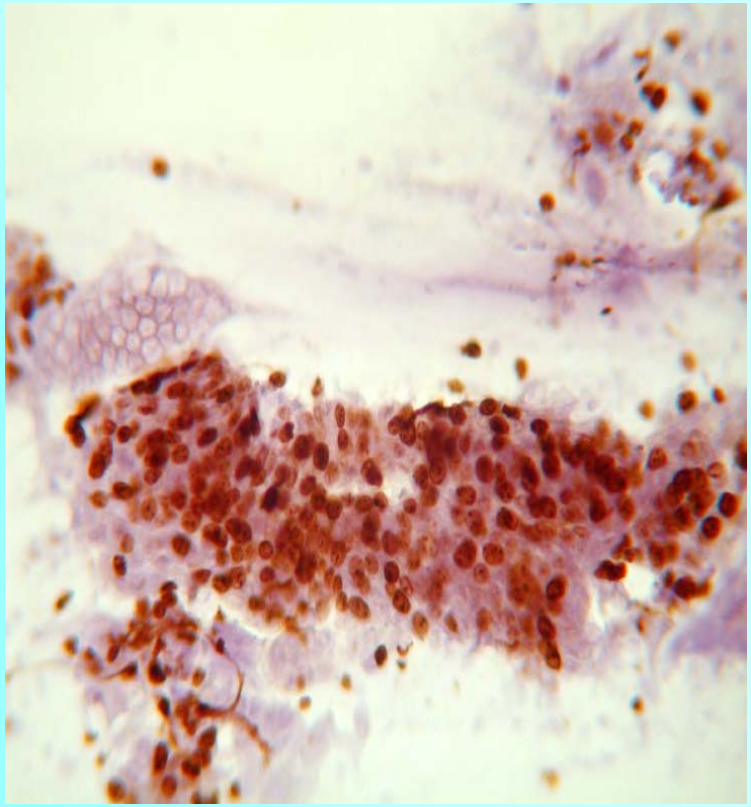


p16
Adenocarcinoma cervicale

Invasivo In situ

Mib1 (Ki67)

- anticorpo monoclonale Ki67 che identifica un antigene nucleare presente nelle cellule proliferanti nella fasi attive del ciclo riproduttivo

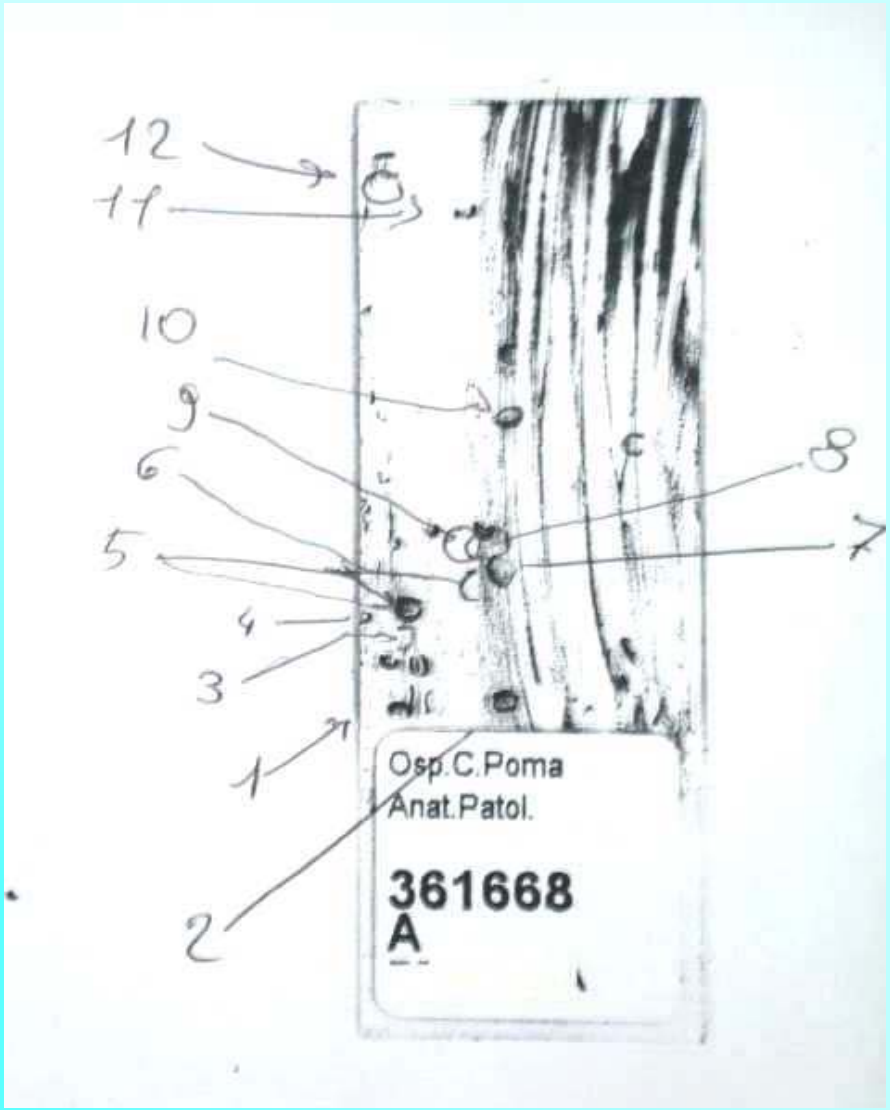


p16 (ink4a)

- inibitore della chinasi ciclina-dipendente (cdki), iperespressa nel citoplasma delle cellule immortalizzate dagli oncogeni E6 ed E7 a seguito di infezione da HPV.

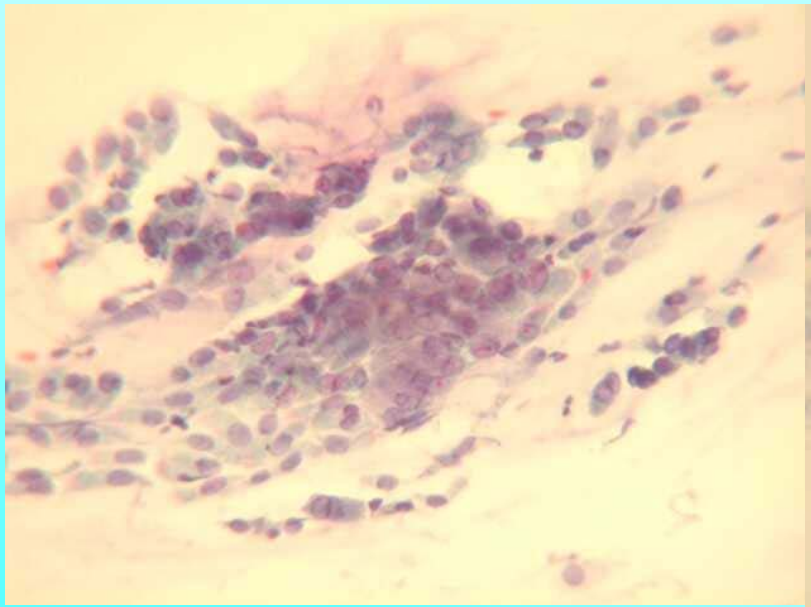
p16

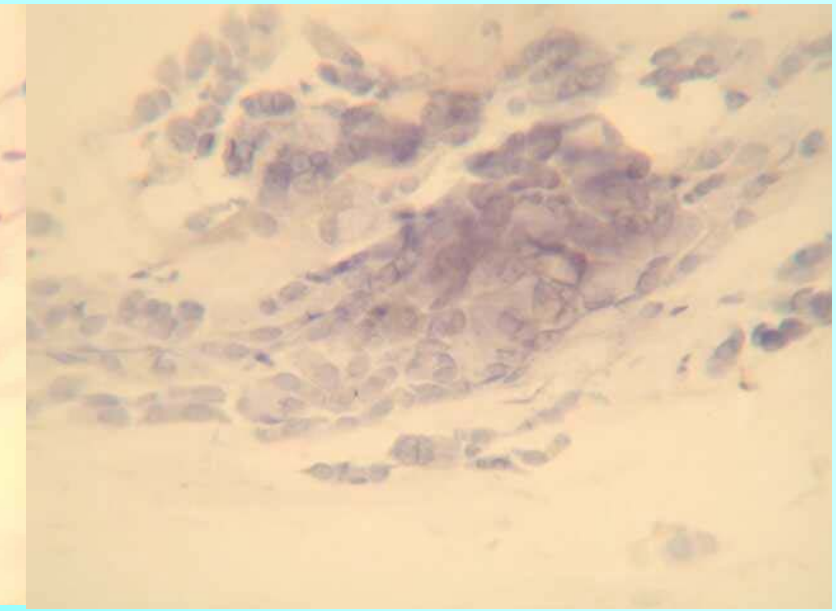
Riteniamo che la valutazione della p16 fornisca ulteriori elementi che chiariscono il dubbio tra alterazioni reattive (**comprese quelle da HPV**) e le alterazioni da neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN 1) nelle cellule squamose e ancora di più nelle cellule cilindriche.



Convegno Annuale GISCI 2002
Mantova

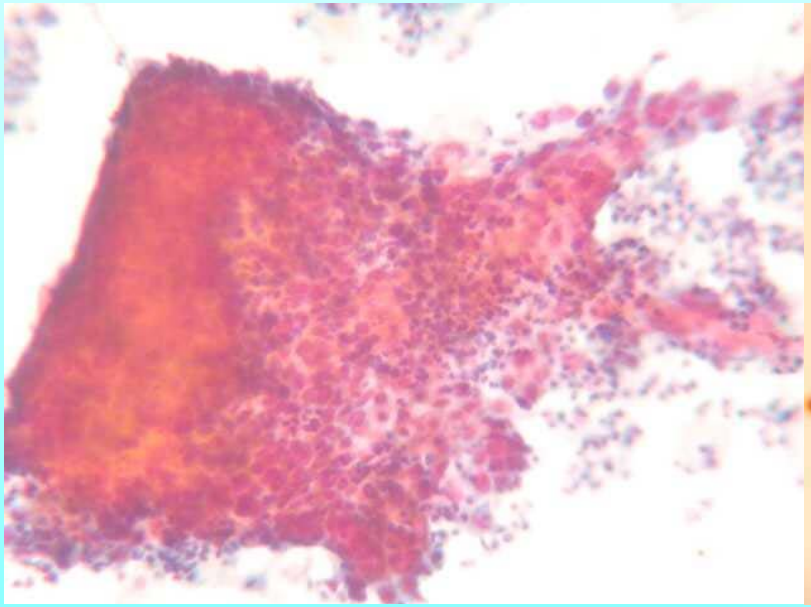
Confronto fotografico digitalizzato sullo stesso campo

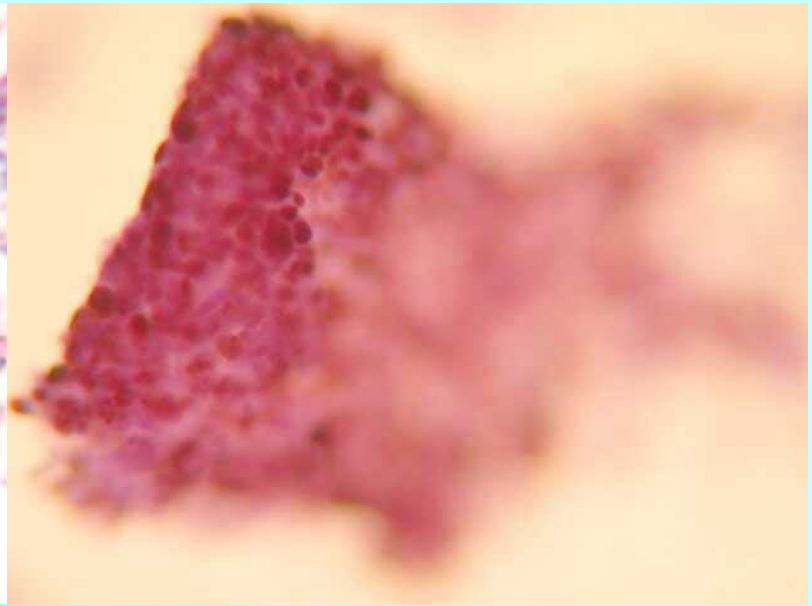




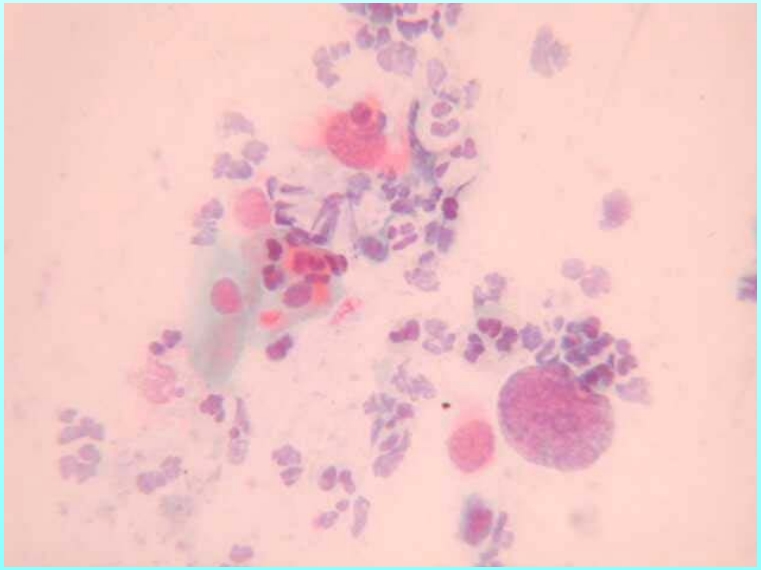
Papanicolaou

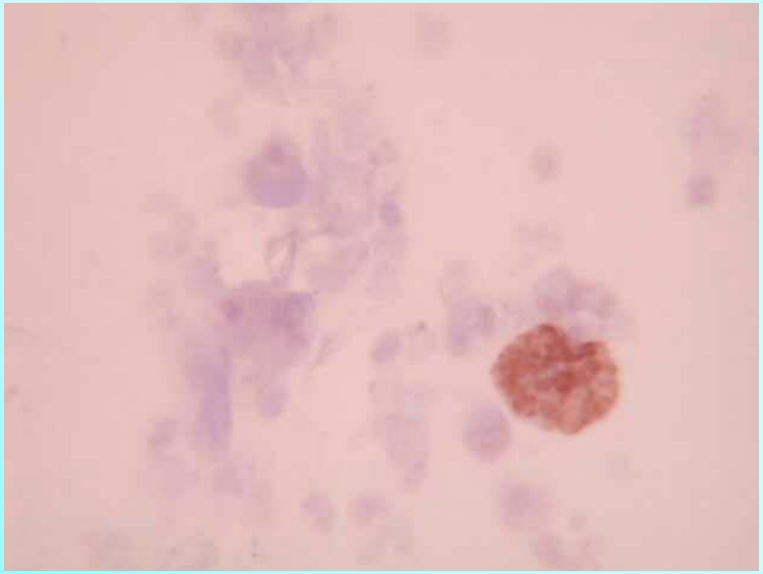
p16



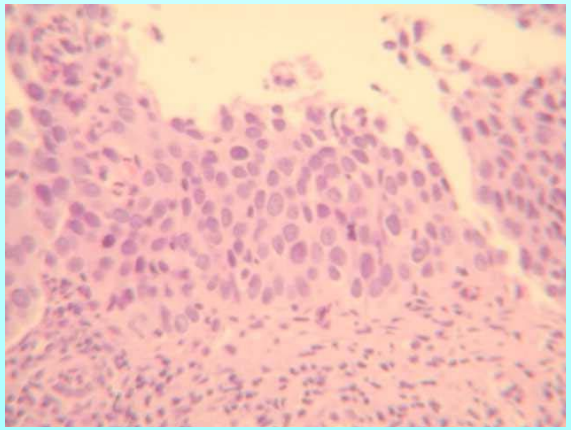


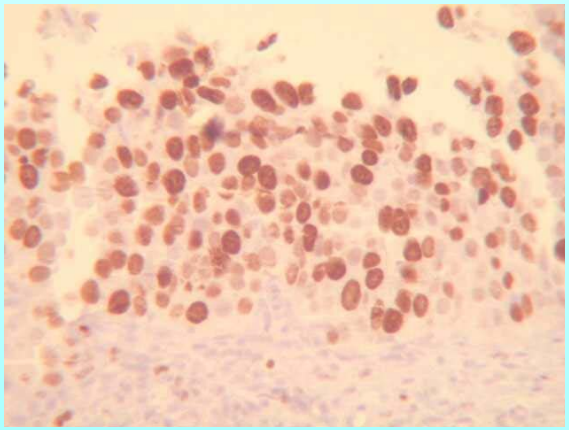
La presenza di positività per Mib1 sul Pap test deve essere valutata negli aggregati cellulari piuttosto che su singole cellule.

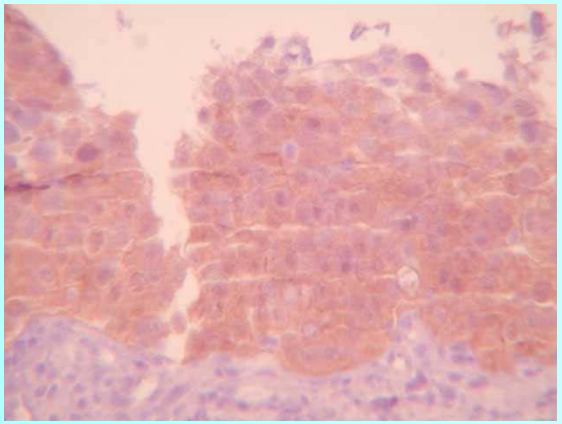




..anche se la positività in singole cellule atipiche è talora molto utile.



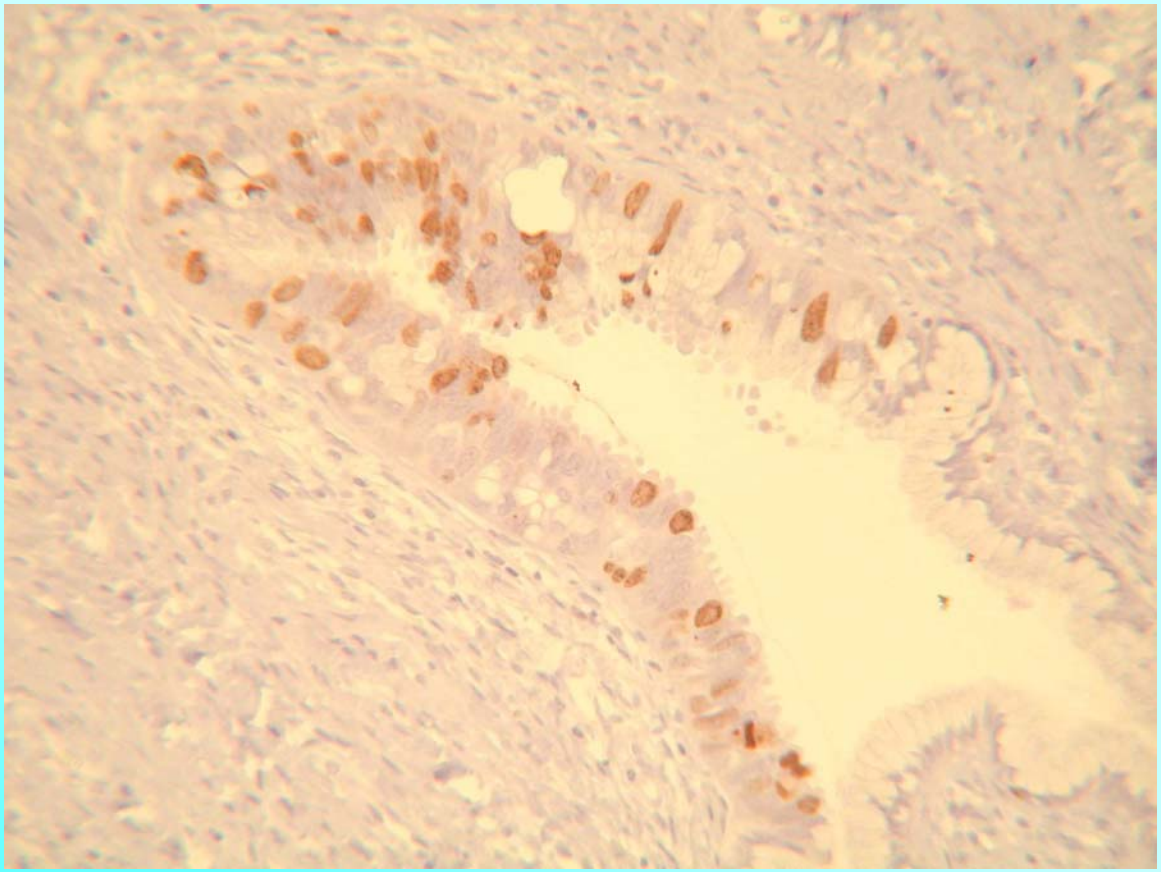




EE Mib1 p16

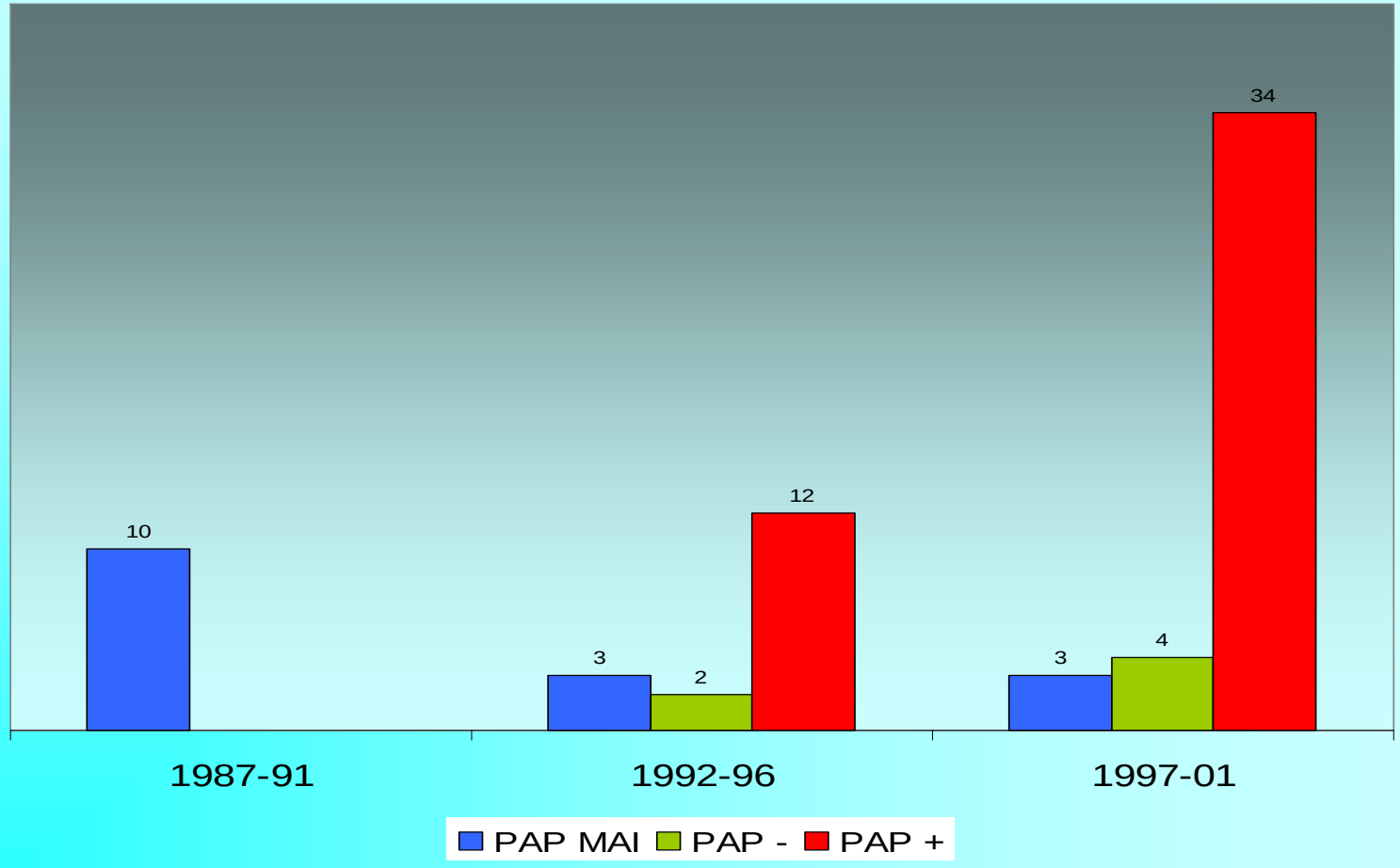
CIN 3

Nei preparati istologici la valutazione deve essere condotta sugli strati più alti dell'epitelio squamoso, per cui servono biopsie ben orientate o sezioni seriate in grado di rivelare l'orientamento del taglio microtomico



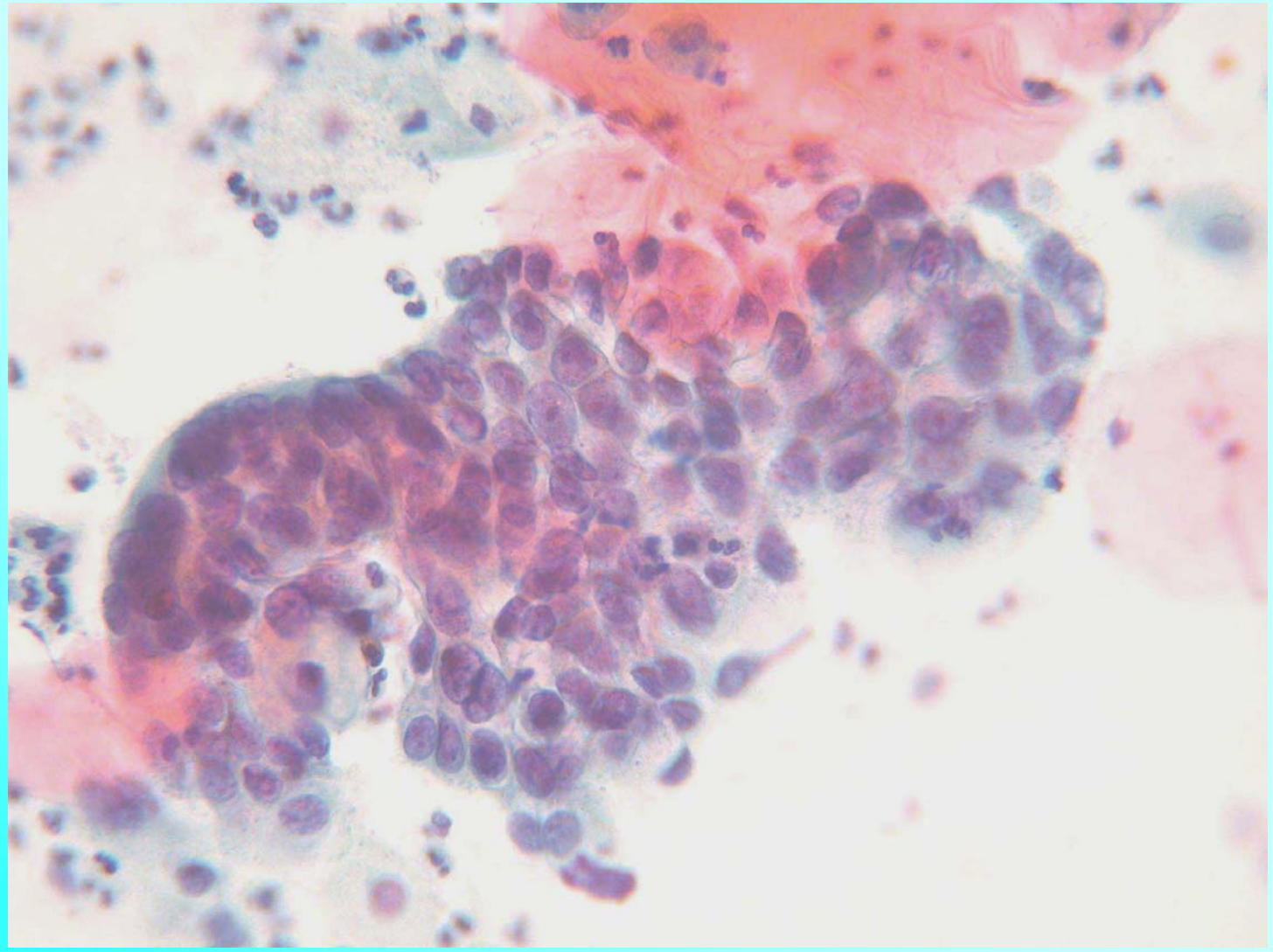
Nell'epitelio cilindrico normale la positività per Mib1 è praticamente nulla e ciò consente agevolmente di valutarne la rilevanza sia sugli strisci che sulle sezioni.

ADENOCARCINOMA CERVICALE
SENSIBILITA' DEL PAP TEST A MANTOVA

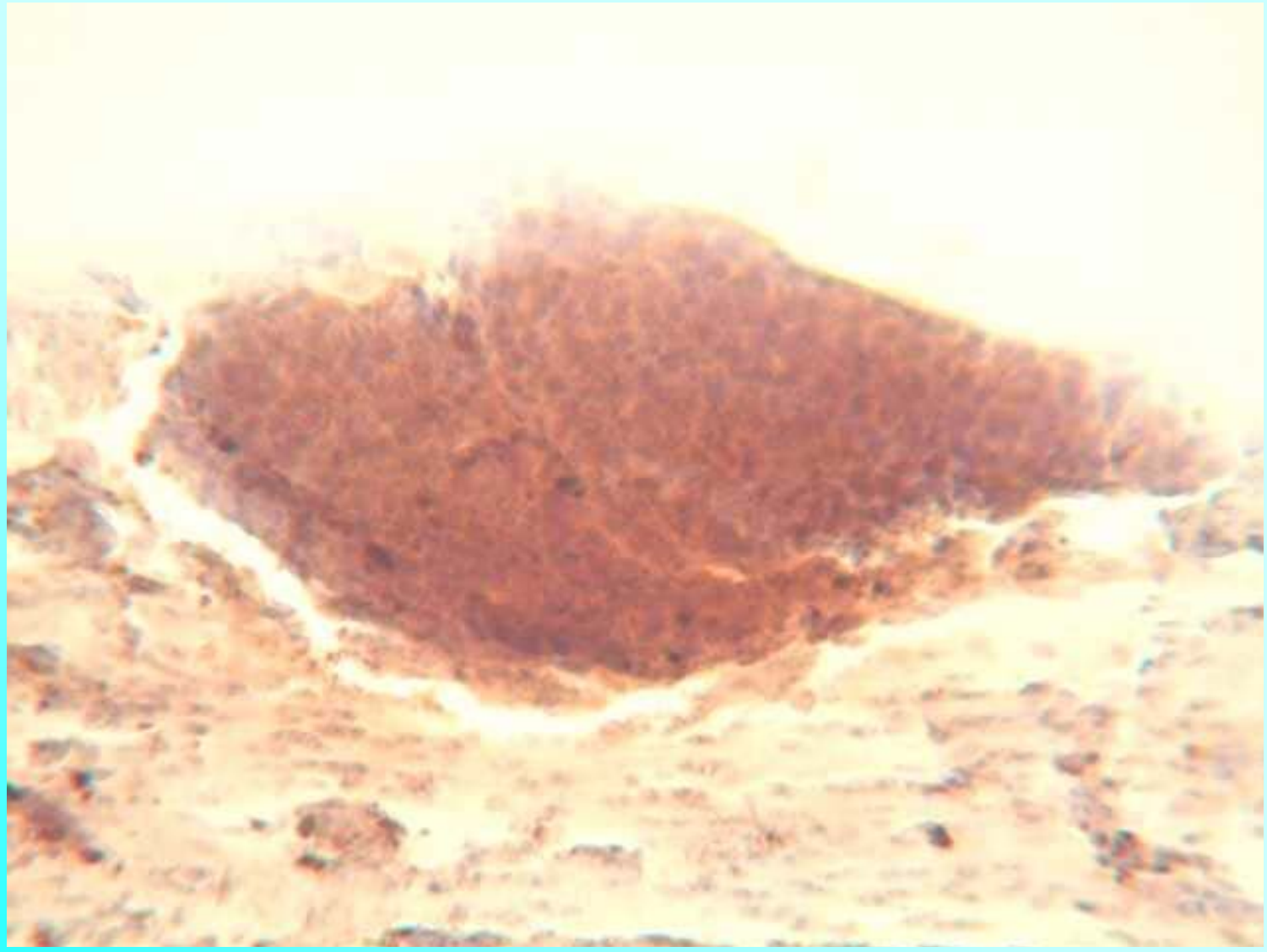


Convegno Annuale GISCI 2002
Mantova

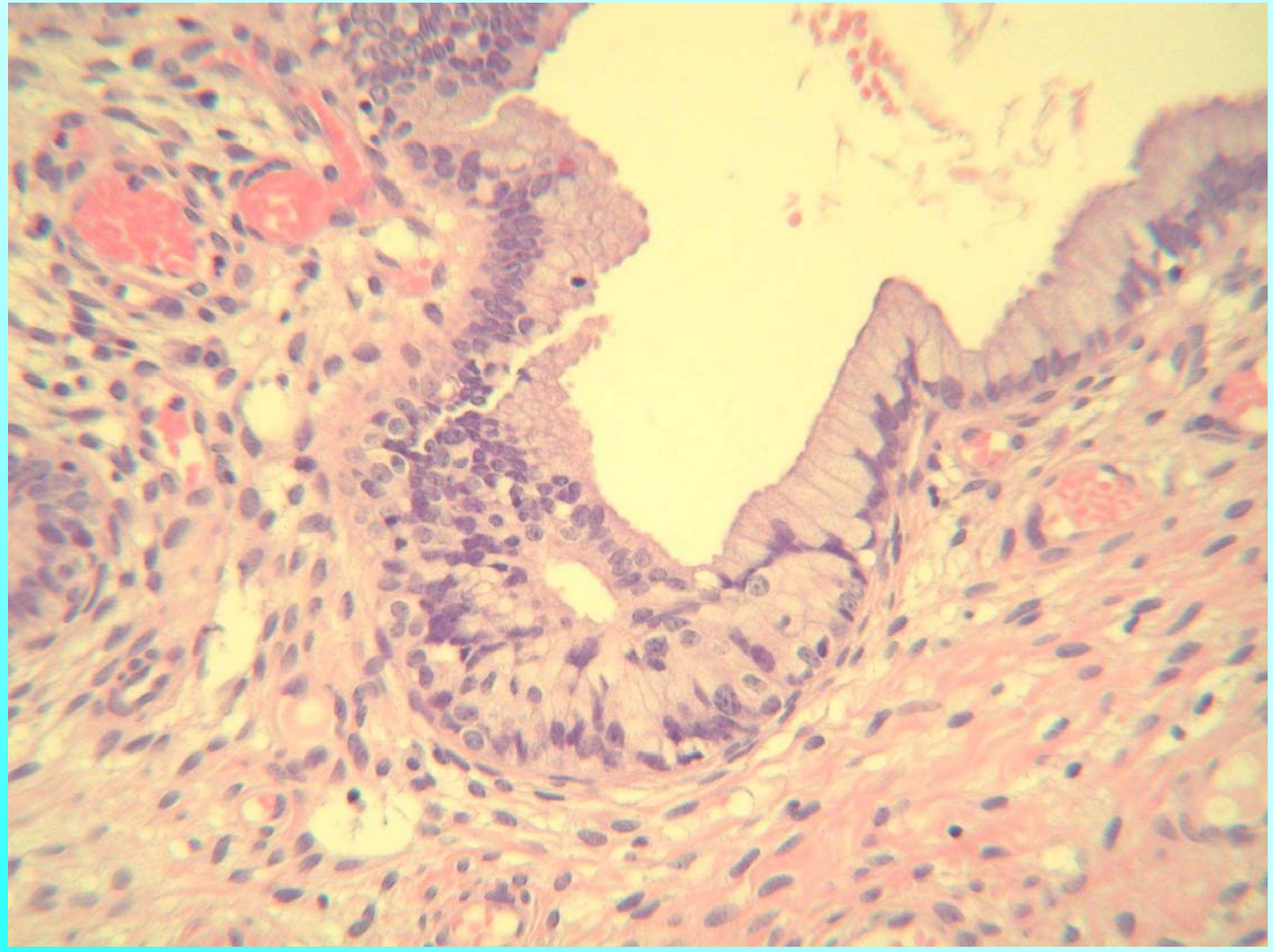
M.P. anni 38 Adenocarcinoma in situ Pap



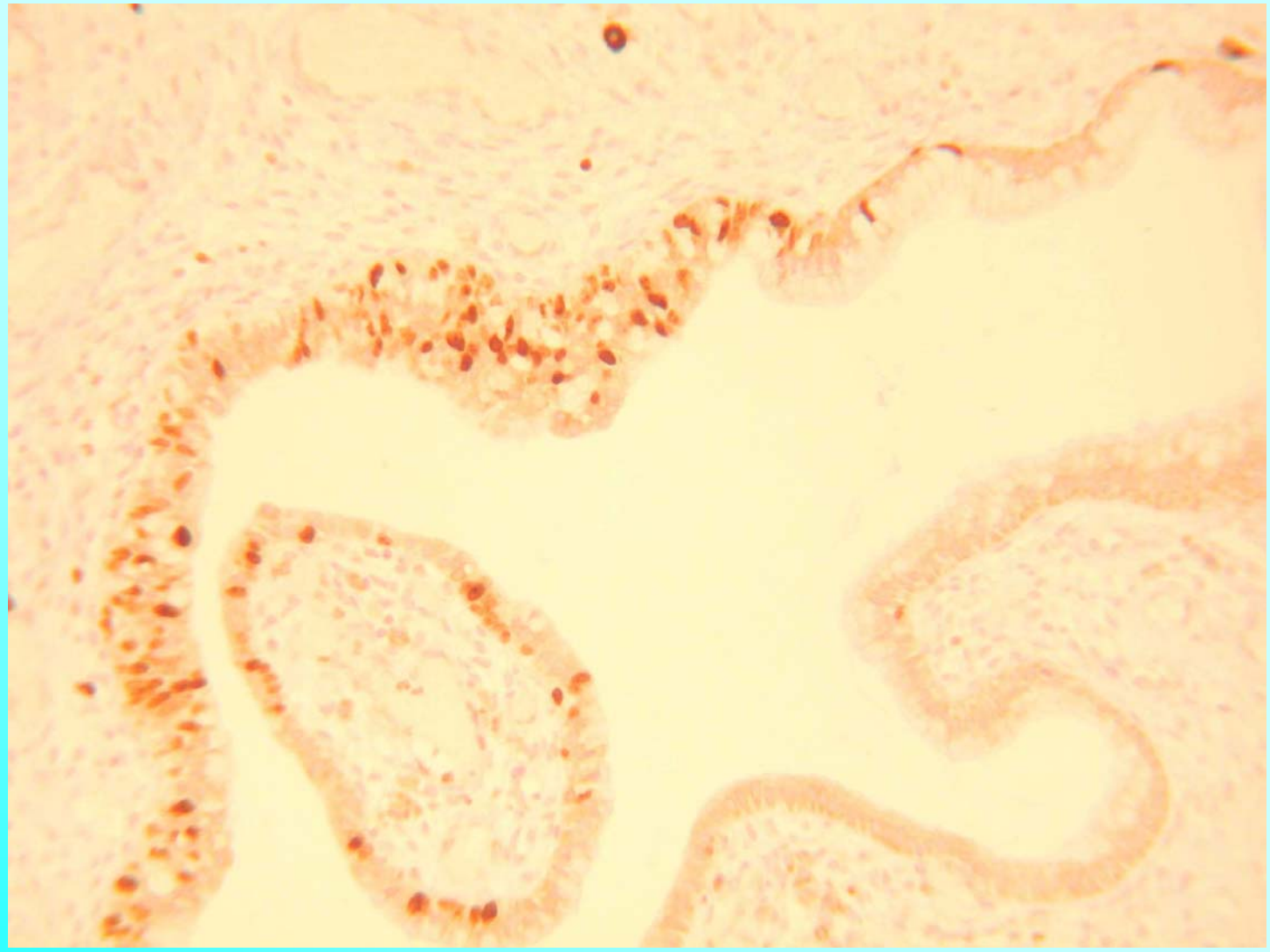
p16 M.P. anni 38 Adenocarcinoma in situ Pap



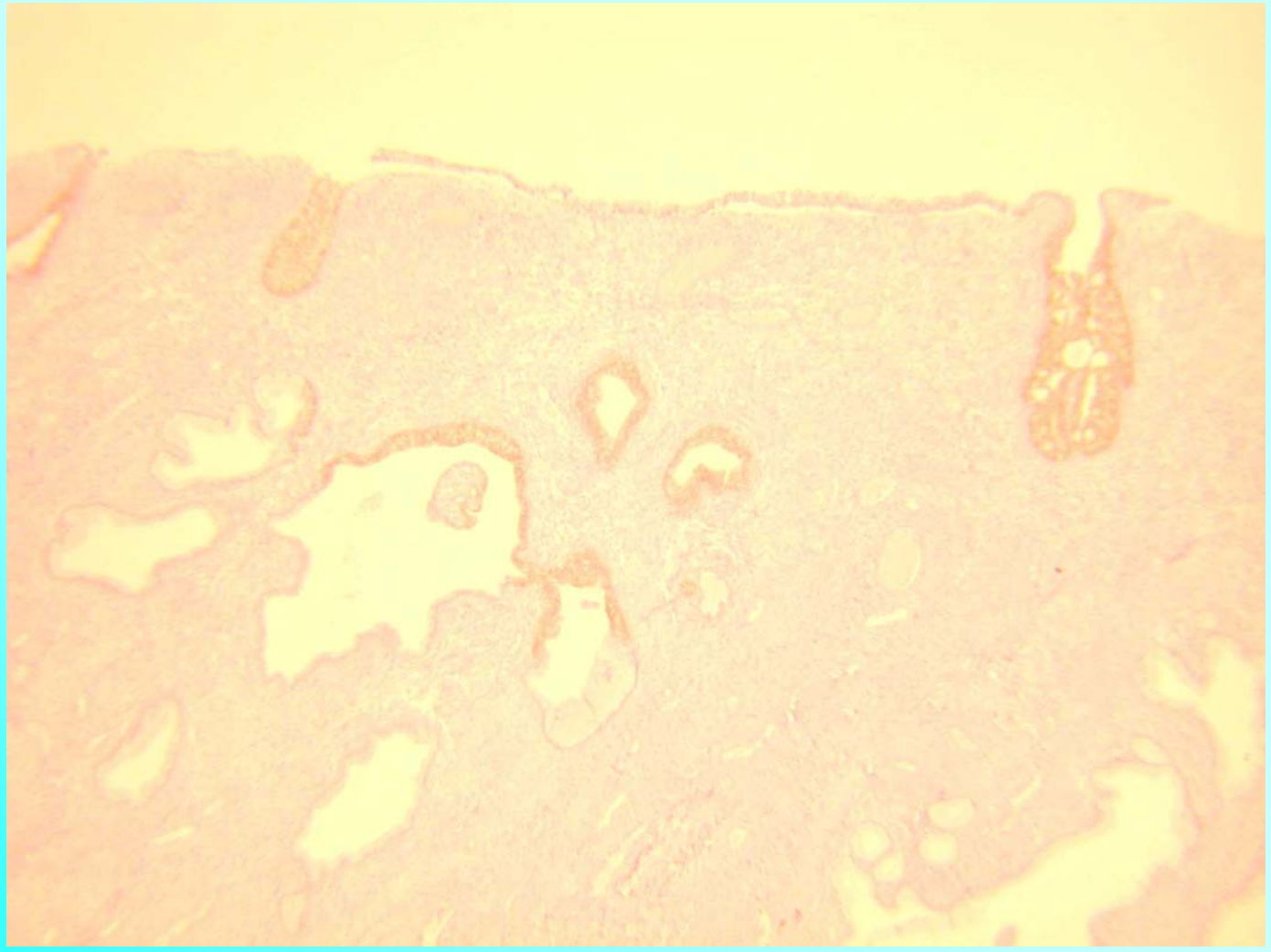
EE M.P. anni 38 Adenocarcinoma in situ



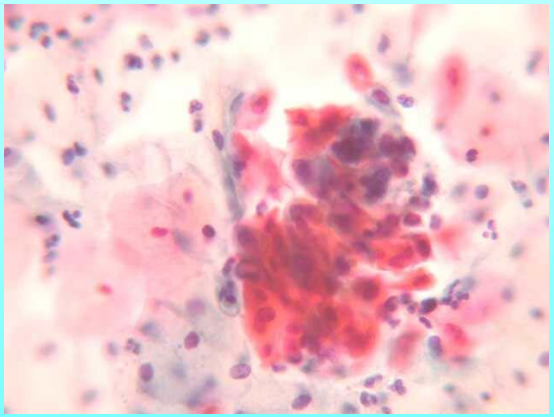
Mib1 M.P. anni 38 Adenocarcinoma in situ

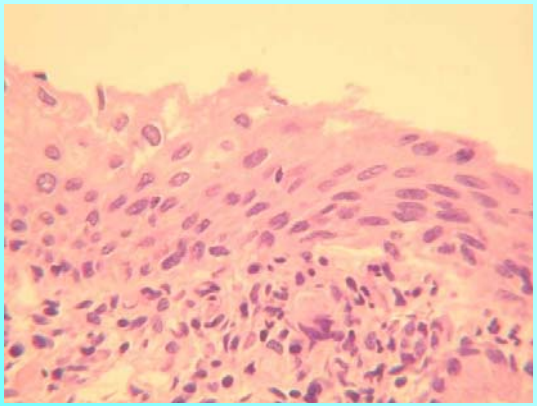


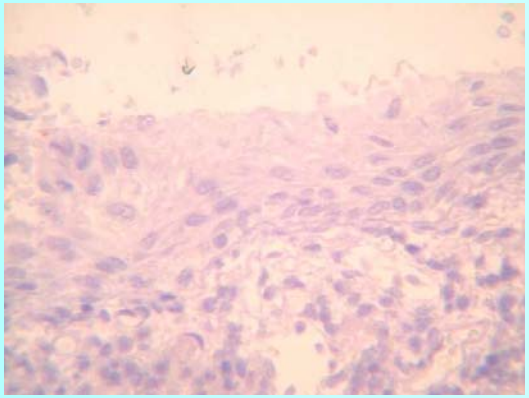
P16 M.P. anni 38 Adenocarcinoma in situ



ICC IN ISTOLOGICA







Pap test CIN1, biopsia EE e p16 = paracheratosi

ICC NELLO SCREENING

- L'applicazione dell'ICC è studiata in modo particolare dagli europei e da alcuni orientali e molto poco dagli statunitensi che preferiscono occuparsi di LBC, di triage e di lettura automatizzata.
- Il GISCI non può continuare ad ignorare evidenze scientifiche autorevoli e puntuali che provengono dall'Europa dove la tradizione di screening attivi di popolazione è ben consolidata

ICC IN EUROPA

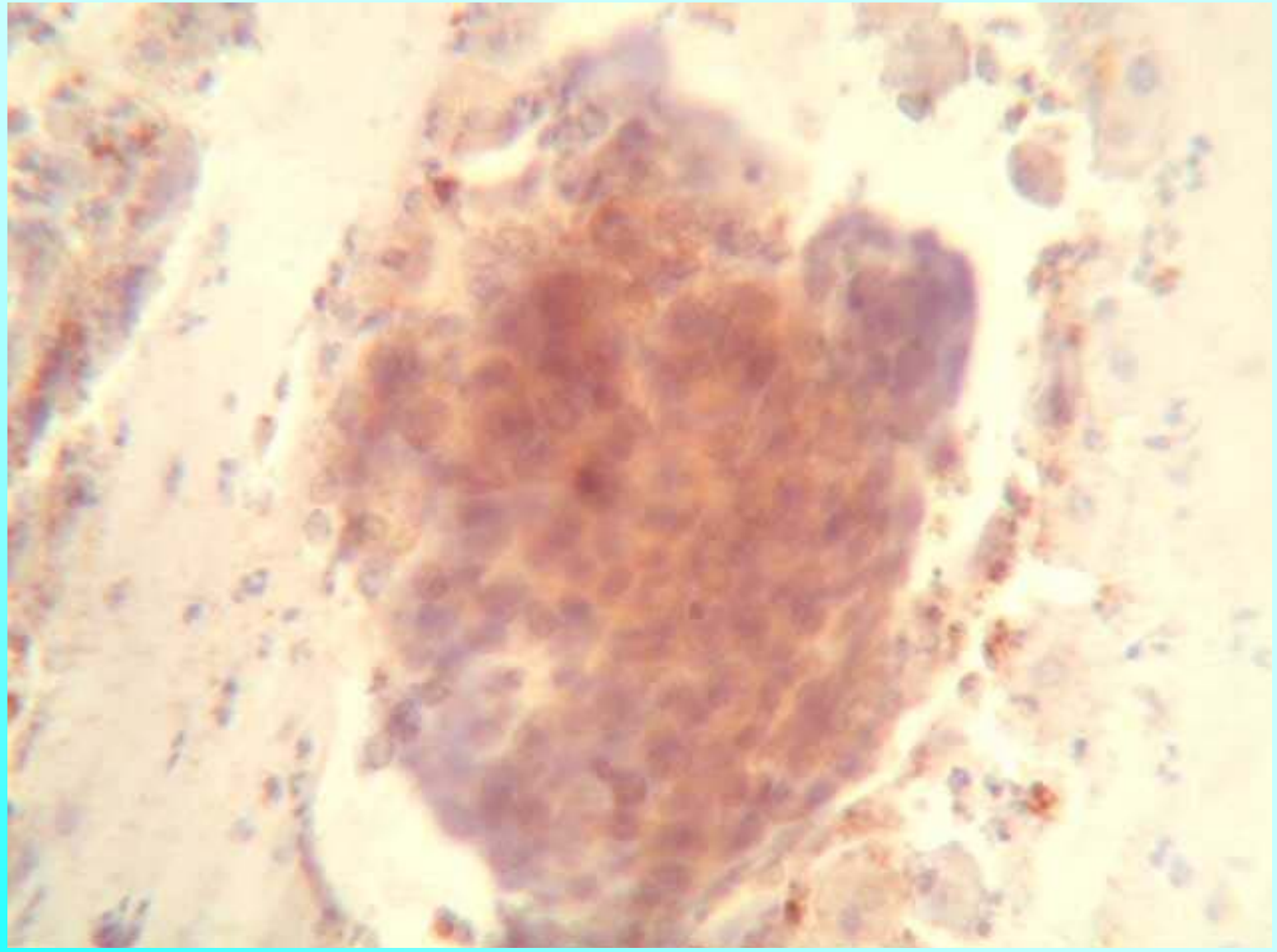
Gynecol Oncol 2000 Nov;79(2):225-9

Proliferation in "atypical" atrophic pap smears.

Bulten J, de Wilde PC, Boonstra H, Gemmink JH, Hanselaar AG.

Department of Pathology, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, 6500 HB, The Netherlands.

p16 su Pap (ECCIN 3)



ICC IN EUROPA

Histopathology 2002 Oct;41(4):313-21

Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia.

Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG.

Department of Pathology, Royal Group of Hospitals Trust, Belfast, Northen Ireland.

ICC IN EUROPA

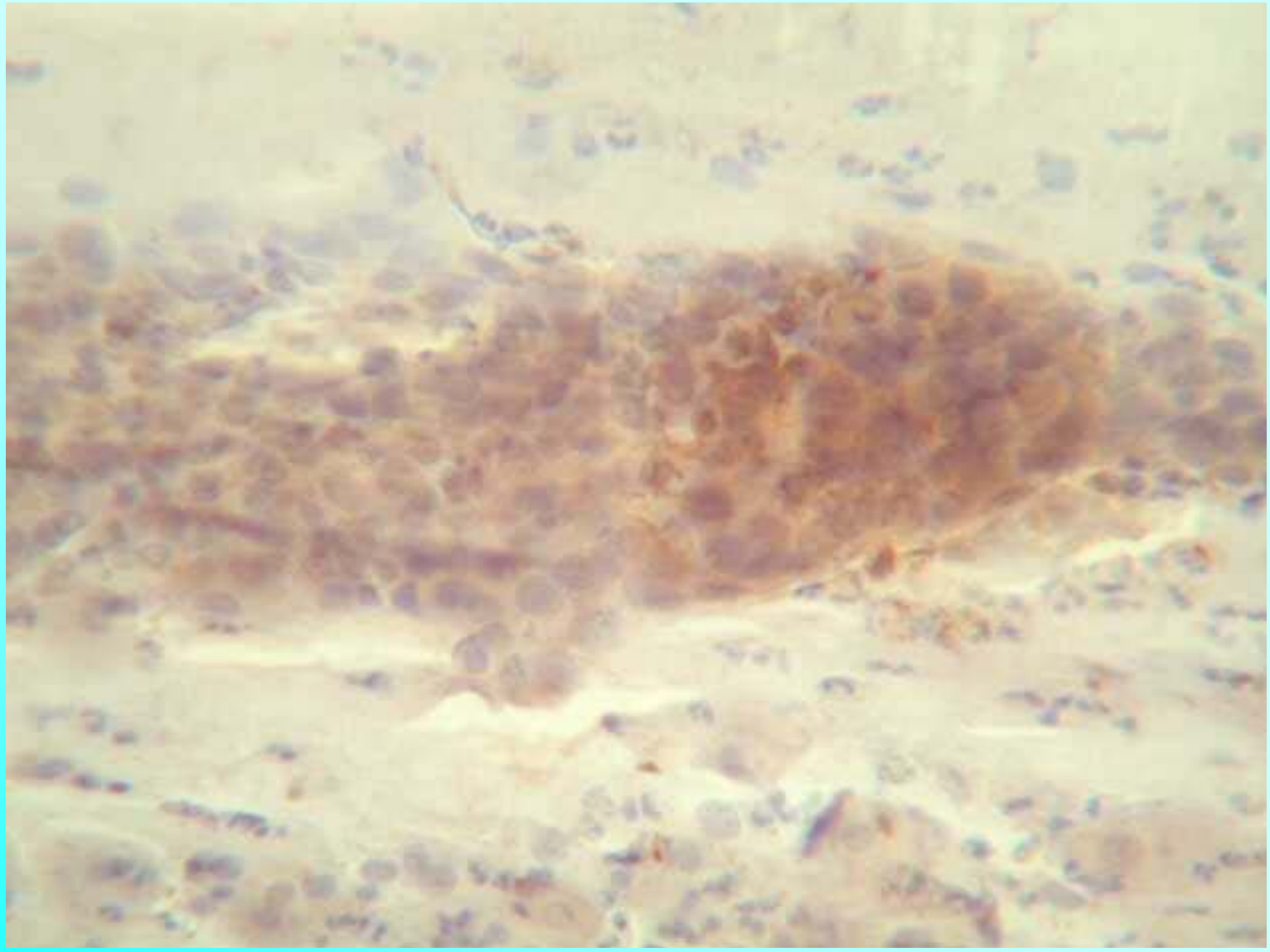
Int J Gynecol Pathol 1996 Apr;15(2):131-6

Monoclonal antibody MIB1 in the assessment of cervical squamous intraepithelial lesions.

McCluggage WG, Buhidma M, Tang L, Maxwell P, Bharucha H.

Department of Pathology, Royal Group of Hospitals Trust, Belfast, Northern Ireland

p16 su Pap (ECCIN3)



ICC IN EUROPA

Int J Gynecol Pathol 1995 Jul;14(3):209-16

Monoclonal antibodies Ki-67 and MIB1 in the distinction of tuboendometrial metaplasia from endocervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ in formalin-fixed material.

McCluggage WG, Maxwell P, McBride HA, Hamilton PW, Bharucha H.

Department of Histopathology, Royal Group of Hospitals, Belfast, Northern Ireland.

ICC IN EUROPA

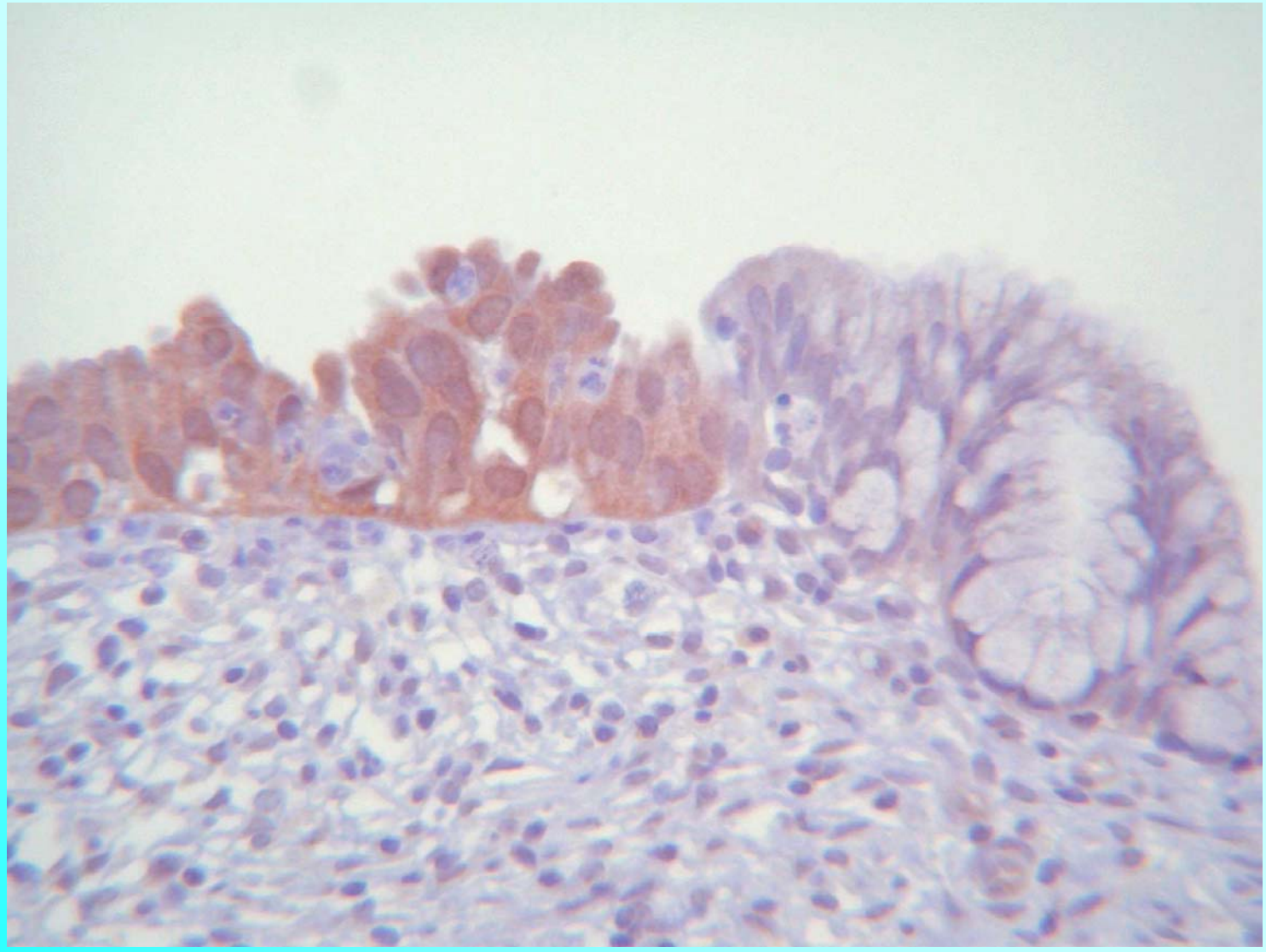
Int J Cancer 2001 Apr 15;92(2):276-84

Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri.

Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, von Knebel Doeberitz M.

Division of Molecular Diagnostics and Therapy, Department of Surgery, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Germany

p16 AIS (ECCIN 3)



ICC IN EUROPA

Am J Surg Pathol 2002 Nov;26(11):1389-99

p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia.

Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M.

Division of Molecular Pathology, Department of Pathology, University of Heidelberg, Germany.

ICC IN GIAPPONE

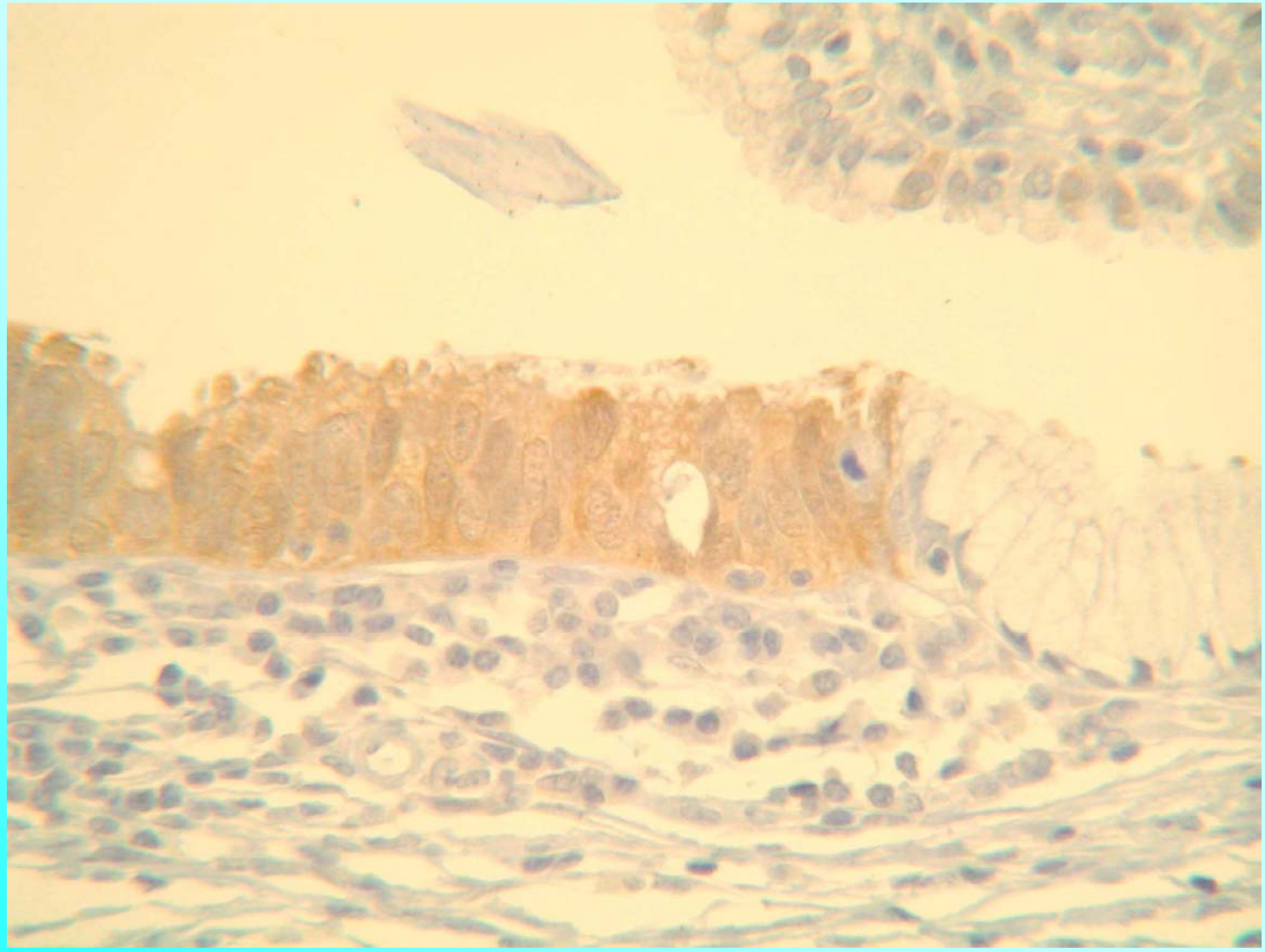
Am J Pathol 1998 Dec;153(6):1741-8

Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions.

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T.

Second Department of Pathology, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan.

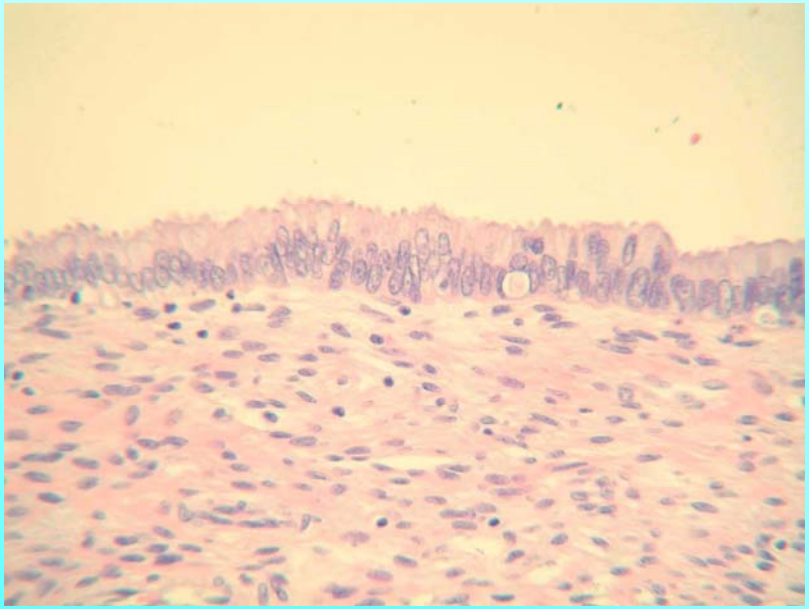
p16 AIS (ECCIN3)



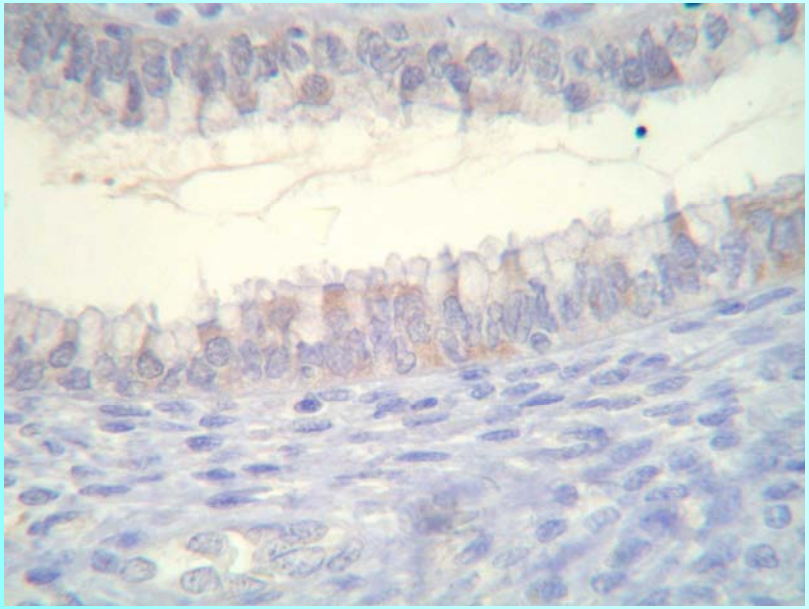
Convegno Annuale GISCI 2002
Mantova

Va segnalata la positività delle cellule ciliate per la p16 e ciò apre interessanti prospettive di valutazione della metaplasia **ciliare**, termine che preferisco a quello di metaplasia tubarica, come possibile modificazione cellulare secondaria ad infezione da HPV e come iniziale espressione di avvenuto innesco della alterata regolazione della proliferazione

La metaplasia ciliare potrebbe essere la "condilomatosi" delle cilindriche.

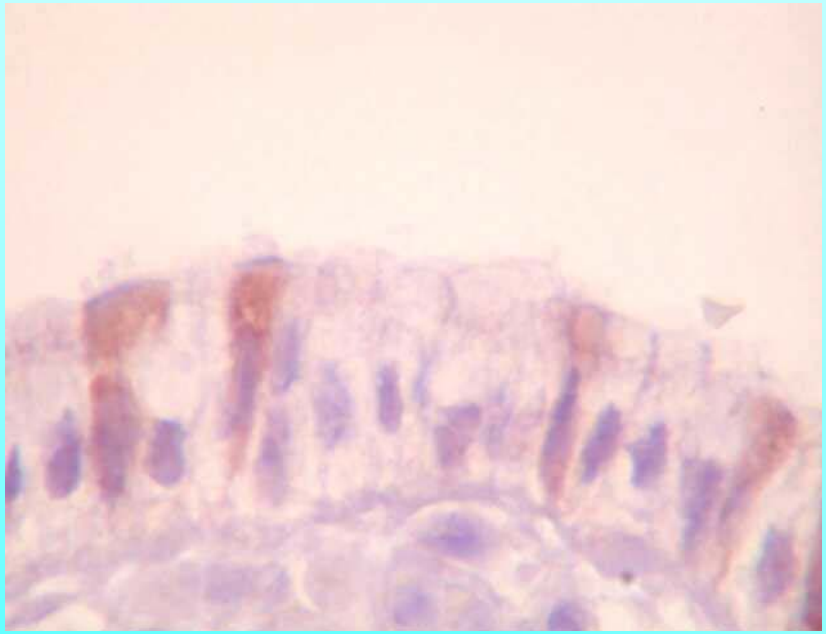


EE

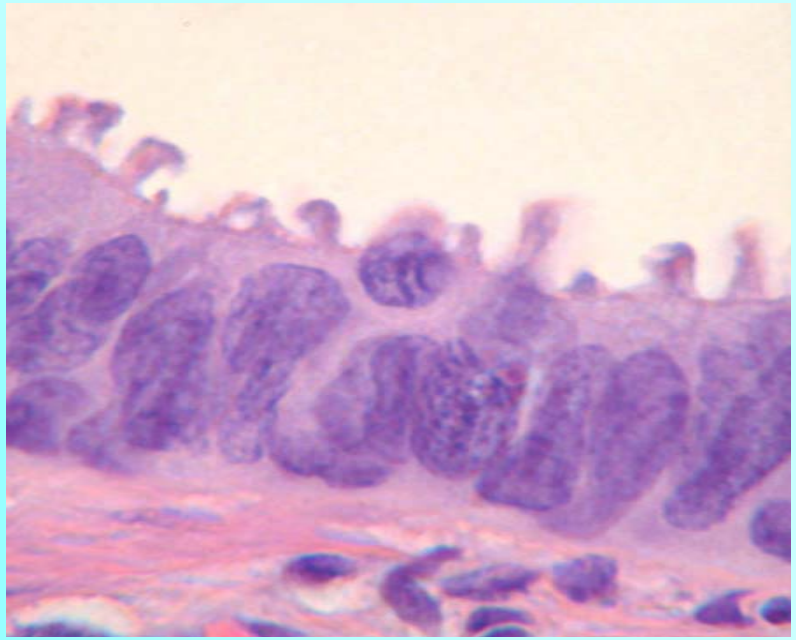


p16

La metaplasia ciliare potrebbe essere la "condilomatosi" delle cilindriche.



Metaplasia ciliare tipica-p16



Metaplasia ciliare atipica

CONCLUSIONI

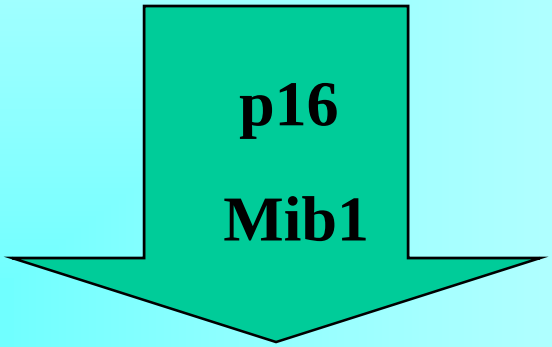
Migliorare la diagnostica istocitologica nello screening cervicale consente di realizzare cospicui risparmi economici e di rafforzare l'efficacia dell'azione preventiva attraverso il potenziamento della fiducia indotta negli operatori sanitari e nell'utenza dalla precisione e riproducibilità delle diagnosi.

CONCLUSIONI

- Eliminare le diagnosi incerte, ambigue e sospette (recepite dall'utenza e dagli operatori come sospette di incompetenza) semplifica e fortifica i rapporti professionali catalizzando una maggiore fiducia nell'impianto complessivo dello screening.

CONCLUSIONI

Defensive medicine



Evidence based medicine

Convegno Annuale GISCI 2002
Mantova