

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

# **Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale**

—

**Volume 2009  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# Pourquoi et quand demander la détection de la protéine p16 ?

C. BERGERON \*  
(Cergy-Pontoise)

## Résumé

*La sur-expression de la protéine p16 peut être considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV à haut risque. La détection de la protéine p16 peut se faire par immunohistochimie. Dans les études publiées, la détection de la P16 a permis une amélioration statistiquement significative de la justesse et de la reproductibilité du diagnostic de CIN2 et CIN3 par rapport à la coloration par l'hématoxyline éosine. La détection de la protéine p16 peut aussi se faire par immunocytochimie. Cette approche a été effectuée sur des frottis prélevés en milieu liquide et diagnostiqués ASC-US ou LSIL. La détection de la protéine p16 a permis d'obtenir une sensibilité comparable mais une meilleure spécificité que le test HPV pour prédire un CIN2+. À long terme, la détection de la protéine p16 par immunochimie pourrait se faire dans le dépistage primaire du cancer du col, en première intention ou après un test HPV. Cette approche confirmerait l'intérêt de coupler un marqueur moléculaire à une analyse morphologique dans le dépistage du cancer du col utérin.*

*Mots clés : cancer du col utérin, biomarqueurs, dépistage, triage, immunocytochimie*

\*Laboratoire Cerba - ZI Les Béthunes - Rue de l'Équerre - 95066 Cergy-Pontoise cedex 09  
E-mail : bergeron@lab-cerba.com

Le dépistage par le frottis cervical a permis la réduction de l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus en France depuis 20 ans. Il persiste pourtant des cancers invasifs en France dont les deux tiers surviennent dans une population non ou mal dépistée mais un tiers dans une population dépistée régulièrement. L'organisation de la couverture de la population non dépistée est donc la priorité mais aussi la qualité du prélèvement et son interprétation, que le frottis soit fait par la méthode conventionnelle ou en milieu liquide.

L'infection de l'épithélium cervical par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque est le plus souvent latente et ne produit pas de modifications morphologiques. Par contre, les lésions précancéreuses et les cancers invasifs du col utérin sont associés dans 95 % des cas à un HPV à haut risque. La protéine p16 est présente dans les cellules basales de l'épithélium malpighien du col utérin à la suite de l'expression de l'oncogène viral E7 au cours d'une infection à papillomavirus humains (HPV) à haut risque [1]. Au niveau moléculaire, le gène de la protéine du rétinoblastome (pRb) est habituellement lié à E2F qui bloque l'activation du cycle cellulaire par un mécanisme de phosphorylation. La sur-expression de la protéine p16 est liée à une interférence entre l'expression de l'oncogène viral E7 et le produit du gène pRb. La libération d'E2F induite par le lien entre E7 et le gène pRb aboutit à un important rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la protéine p16. La sur-expression de la protéine p16 est présente dans presque la totalité des néoplasies intra-épithéliales (CIN) de haut grade et des cancers du col utérin [2]. La sur-expression de la protéine p16 peut donc être considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV à haut risque.

En raison de l'association entre la sur-expression de la protéine p16 et la présence d'une néoplasie intra-épithéliale, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de la détection de la protéine p16 par immunochimie pour le diagnostic des prélèvements histologiques et cytologiques du col utérin.

L'interprétation des prélèvements histologiques du col utérin reste subjective et présente une faible reproductibilité, en particulier dans les CIN1. Le marquage de la protéine p16 est présent au niveau des couches basales de l'épithélium malpighien dans les CIN1 et remonte dans les couches intermédiaires et superficielles dans les CIN de haut grade (CIN2 et CIN3). La détection de la p16 peut être utilisée pour

améliorer la reproductibilité du diagnostic histologique des biopsies de CIN1, CIN2 ou CIN3 [3]. Dans une étude impliquant 12 pathologistes européens, la détection de la protéine p16 par immunohistochimie a permis une amélioration statistiquement significative de la justesse et de la reproductibilité du diagnostic de CIN2 et CIN3 par rapport à la coloration par l'hématoxyline éosine sur 250 biopsies et 250 conisations [4]. Enfin, la détection de la protéine p16 dans les CIN1 semble être un marqueur prédictif de progression vers un CIN de haut grade et pourrait permettre de suivre différemment les patientes selon la détection de la protéine. Ceci demande à être confirmé sur de grandes séries pour être utilisé en routine [5].

Un petit nombre de patientes avec un diagnostic d'atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US) ou de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) présente un CIN de haut grade (CIN2 ou CIN3) sur la biopsie sous colposcopie. La détection de ces quelques CIN de haut grade nécessite l'exploration d'un nombre important de frottis avec des anomalies mineures dont le coût est élevé et qui induisent de nombreux examens colposcopiques inutiles. La détection de la protéine p16 par immunocytochimie sur des frottis prélevés en milieu liquide et diagnostiqués ASC-US ou LSIL a permis d'obtenir une sensibilité comparable mais une meilleure spécificité que le test HPV pour prédire un CIN2+ dans toutes les études publiées [6-9]. La spécificité est encore meilleure si la détection de la protéine p16 est associée à une analyse qualitative des cellules basales marquées, permettant de définir un score morphologique. Si la meilleure spécificité de la protéine p16 par rapport au test HPV se révèle reproductible sur d'autres grandes séries de frottis avec un diagnostic d'ASC-US et de LSIL, elle permettrait de réduire le nombre de patientes nécessitant une colposcopie et un suivi à long terme. Ceci réduirait le coût de la prise en charge de ces diagnostics et aussi l'anxiété des patientes.

À long terme, la détection de la protéine p16 par immunochimie pourrait être utile dans le dépistage primaire du cancer du col. Cette approche a été testée sur des patientes avec un test HPV positif en dépistage primaire [10]. Elle a montré une sensibilité comparable au test HPV seul et une meilleure spécificité. La technique d'immunocytochimie a le potentiel d'être automatisée. L'automatisation permettrait de trier les frottis marqués par la protéine p16. Elle diminuerait le nombre de frottis à lire et faciliterait la localisation des cellules marquées. Cela permettrait d'améliorer la rapidité, la reproductibilité et le coût du dépistage du col utérin. Cette approche nécessite la mise

en place d'études sur des populations en âge d'être dépistées pour évaluer l'efficacité de la détection de la protéine p16 seule, en termes de sensibilité et de spécificité par rapport au test HPV associé à la détection de la protéine p16. Si cette approche est utilisée dans l'avenir, cela confirmerait l'intérêt de l'utilisation d'un marqueur moléculaire couplée à l'analyse morphologique des cellules dans le dépistage du cancer du col utérin.

### Bibliographie

- [1] Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U et al. Over expression of p16INK4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92:276-84.
- [2] Wang SS, Trunk M, Schiffman M, Herrero R, Sherman ME, Burk RD 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.
- [3] Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intra epithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1389-99.
- [4] Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R for the European CINtec histology study group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Path* in press.
- [5] Pino M, Garcia S, Fusté V, Alonso I, Fusté P, Torné A et al. Value of p16 as a marker of progression, regression in cervical intra-epithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* 2009;2001:1e.7.
- [6] Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Lin YS, Fu E et al. Is p16INK4a expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol* 2005;97:35-40.
- [7] Sahebali S, Depuydt CE, Boulet GA, Arbyn M, Moeneclay LM, Vereecken AJ et al. Immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: analysis of clinical use following a cross-sectional study. *Int J Cancer* 2006; 118:1254-60.
- [8] Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Triage of women with ASC-US and LSIL cytology using qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high grade cervical intra epithelial neoplasia. *Cancer* 2007;11:58-66.
- [9] Denton K, Bergeron C, Klement P, Trunk M, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology versus HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Path* submitted.
- [10] Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al and the NTCC working group. Use of p16INK4a over expression to increase the specificity of HPV testing: a nested substudy of the NTCC randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 2008;9:937-45.