

VALOR DO p16 EM BIÓPSIAS CERVICAIS - CORRELAÇÃO COM A CAPTURA HÍBRIDA E A HISTOLOGIA -

Lourdes Cuesta, Rita Theias Manso, Lucília Gonçalves, Helena Higgs*, Sofia Santos, Rosário Fernandes, Salette Silva
Serviço de Anatomia Patológica e de *Ginecologia do Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Introdução

Há uma forte relação entre o desenvolvimento de carcinoma do colo uterino e algumas estirpes de vírus do papiloma humano, denominadas de alto risco (HR-HPV).

A captura híbrida (Hc2) é um método que detecta e quantifica a carga destes vírus.

No entanto, apenas uma pequena percentagem das mulheres infectadas por estes vírus evoluem para lesões displásicas ou carcinoma.

A evolução da displasia para o carcinoma depende não só da presença do vírus, como também de uma interação entre este e a célula infectada, tendo como consequência uma instabilidade cromossómica. É assim que estas células existe uma alteração dos genes E6 e E7.

A alteração do gene E7 traduz-se pelo aumento da expressão da proteína P16.

A imunorecção "p16" (Kit Dako®; utilizado neste estudo) assere a sobre-expressão da proteína p16, que pode servir como marcador dos efeitos do vírus HPV de alto risco, no desenvolvimento de lesões nas seguintes tabelas (tab. 1 e tab. 2).

	Nº de casos	P16 (+)	P16 (-)	HR-HPV Hc2 (+)	HR-HPV Hc2 (-)
CIN III	10	10	0	8	2
CIN II	10	8	2	8	2
CIN I/HPV	39	6	33	12	27
AK, não displásicas	24	0	24	4	20
TOTAL	83	24	59	32	51

Tabela 1

As 10 doentes com lesões CIN III expressaram positividade para p16 e apenas 8 tiveram Hc2 positivo.

Nos 10 casos com lesões CIN II, 8 casos foram p16 (+) e Hc2 (+), sendo os outros dois negativos para ambos.

Dos 39 casos que foram classificados com CIN I/HPV apenas 6 casos foram p16(+) frente a 12 com Hc2(+).

Nos 24 casos classificados como alterações benignas não displásicas, todos foram negativos para p16, verificando-se Hc2 (+) em 4 doentes.

	P16(+) Hc2(+)	P16(+) Hc2(-)	P16(-) Hc2(+)	P16(-) Hc2(-)
CIN III	8	2	0	0
CIN II	8	0	0	2
CIN I/HPV	6	0	6	27
AK, não displásicas	0	0	4	20
TOTAL p16/Hc2	22	2	10	49

Existe uma grande concordância entre p16/Hc2 tanto para positivos como negativos (83%). Os casos discordantes com p16(+)Hc2(-) (2%) só apareceram em lesões de alto grau CIN III, o que pode estar relacionado com a perda da carga viral ao evoluírem para lesão de alto grau. Os casos discordantes com p16 (-)Hc2(+) (12%) só se observaram em lesões de baixo grau ou não displásicas, sugerindo que estas doentes não sofreram alterações cromossómicas.

Conclusões

A forte concordância entre displasia e marcação positiva para p16, pode contribuir para o diagnóstico nas lesões de difícil gradação, diminuindo a subjectividade na interpretação destas biópsias.

A negatividade do p16 também é útil na interpretação de biópsias com histologia duvidosa.

Este estudo vem apoiar o método da Captura Híbrida (Hc2) como método sensível e útil em alterações celulares devidas ou de baixo grau, para distinguir as doentes infectadas por vírus das não infectadas (alto valor preditivo negativo). No entanto, a especificidade é baixa, não diferenciando, dentro dos casos positivos, as lesões que regredem espontaneamente, das que persistem ou evoluem para formas mais graves. Por outro lado, nas lesões displásicas de alto grau, onde a carga viral é por vezes reduzida, a Hc2 não é tão sensível, gerando falsos negativos. Este último aspecto põe em causa a Hc2 como método de rastreio.

Apesar da ausência deste trabalho ser pequena, indica o uso de p16 como marcador mais específico (alto valor preditivo positivo), e a possibilidade da sua utilização para identificar doentes com infecção por HPV, e com maior risco de desenvolver carcinoma, uma vez que

Objectivo

Definir o valor e utilidade do P16 em biópsias cervicais, correlacionando este método com a histologia e a Hc2.

Material e Métodos

Das doentes referenciadas à Unidade de Colposcopia do Hospital Fernando Fonseca-Amadora/Sintra durante o ano de 2004, estudaram-se 83 doentes (n=83) com suspeita de lesão cervical e submetidas a biópsia, efectuando-se marcação com p16 e tipagem de HR-HPV, pelo método de Hc2.

Destes, 59 doentes (71%) tinham displasia e 24 doentes (29%), alterações não displásicas (metaplasia escamosa, cervicite, alterações suspeitas, mas não diagnósticas de HPV).

Em relação à marcação imunohistoquímica com p16 (Kit Dako®, utilizado neste estudo) foram considerados como positivos os casos com marcação do núcleo e citoplasma em 5% ou mais da lesão.



Fig.1: CIN III (HE 20x)

Fig.2: CIN III P16(+)

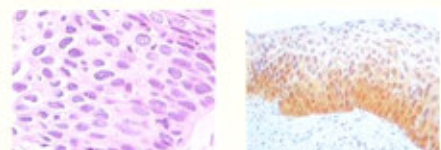


Fig.3: CIN II (HE 40x)

Fig.4: CIN II P16(+)



Fig.5: CIN I/HPV (HE 20x)

Fig.6: CIN I/HPV P16(+)



Fig.7: cervicite (HE 20x)

Fig.8: cervicite P16(-)

Bibliografia

1. Van Landuyt P, et al. "New markers for cervical dysplasia to consider the presence of virus control by abnormal squamous papillomavirus infection". *Emerging journal of cancer*, 2010, 10: 2225-2242.
2. Shalishia, J. et al. "p16 and Ki67 as markers for HPV infection in cervical biopsies". *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 148: 1000-1005.