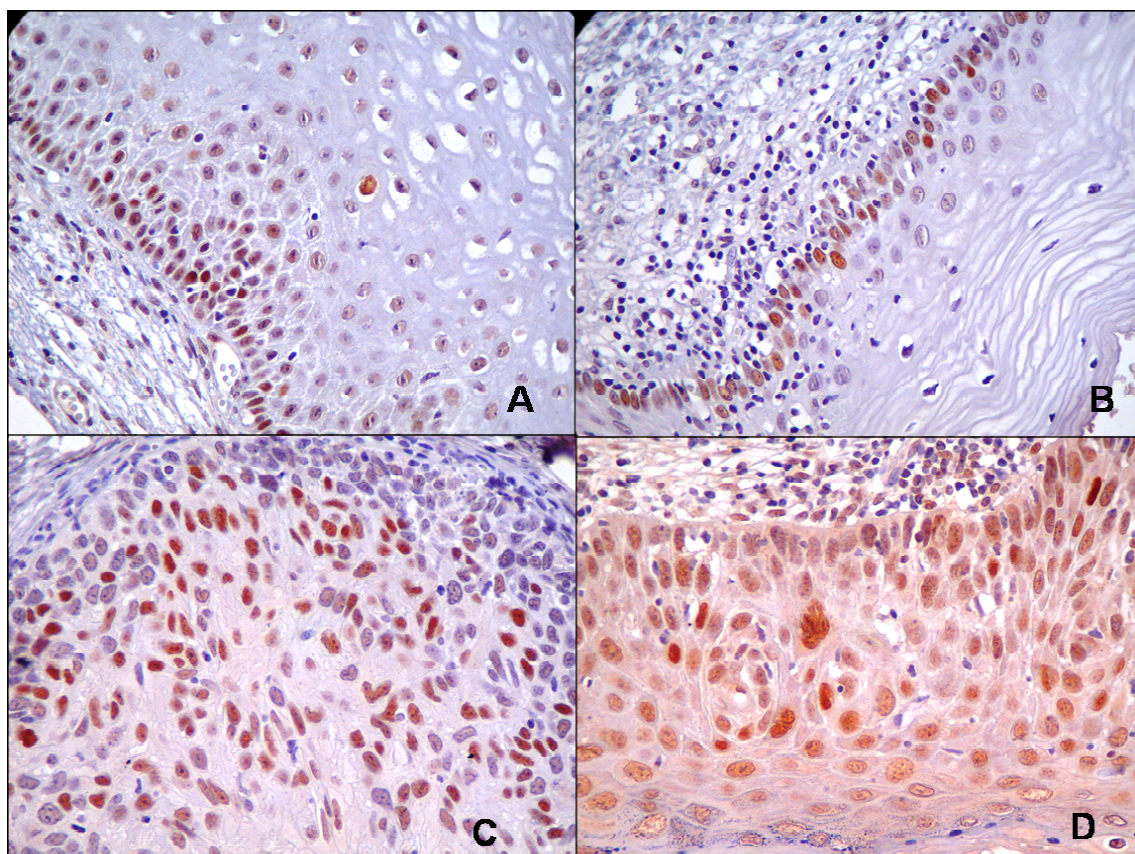


## Expressão das Proteínas Reguladoras do Ciclo Celular p16, p53 e p21 na Neoplasia Intraepitelial Cervical

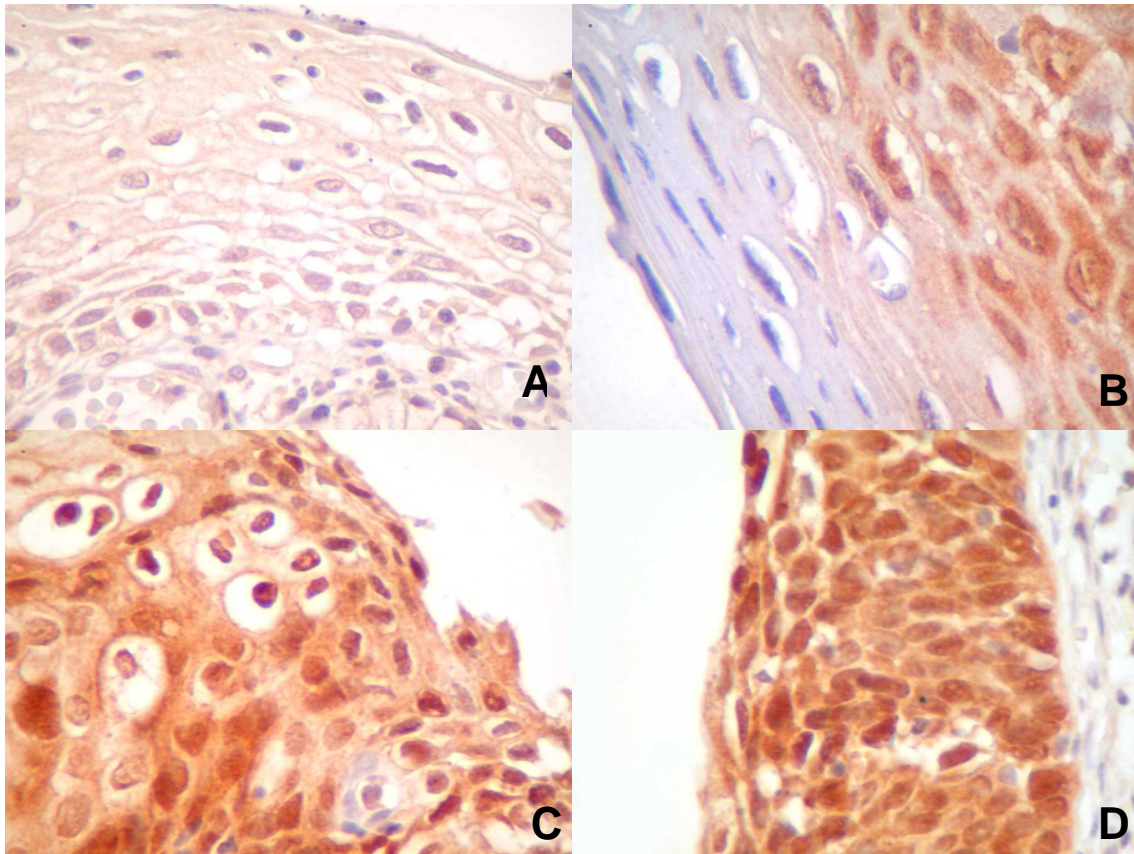
**AUTORES:** Maito AB; Derchain SFM; Sarian LOZ; Bragança JF; Andrade LAA.

**Objetivo:** Quantificar a expressão dos reguladores do ciclo celular p21, p16 e p53 na Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC1 a NIC3).

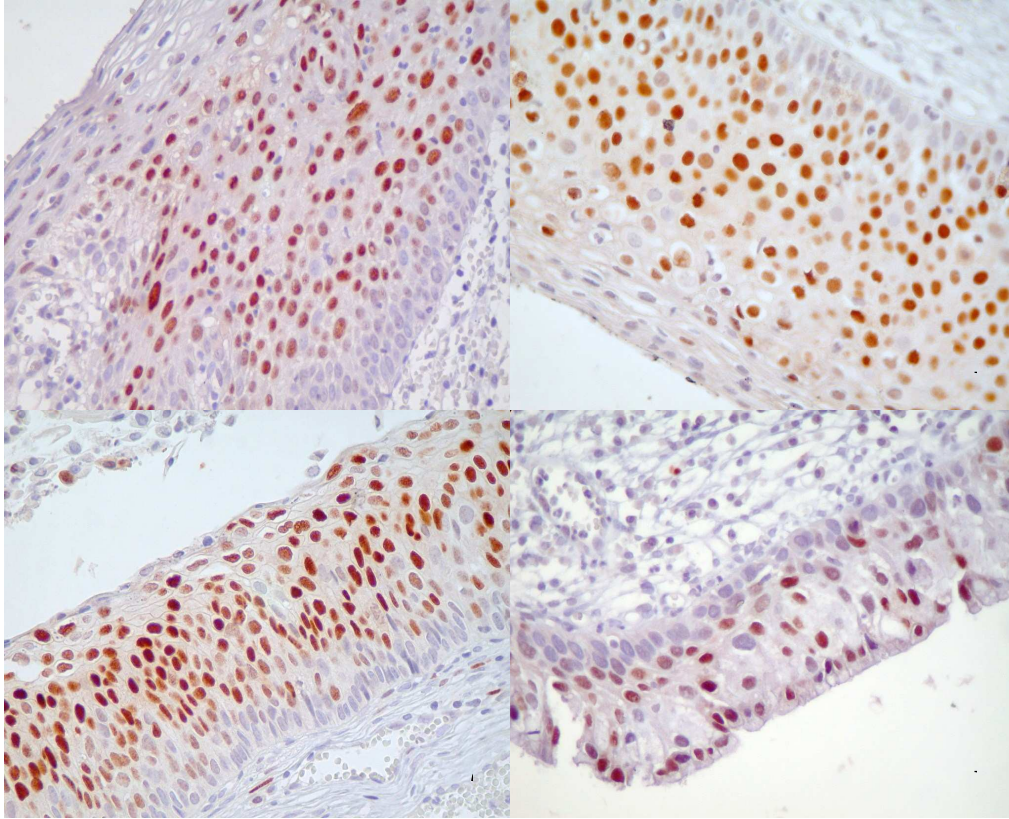
**Materiais e métodos:** Nesse estudo transversal, foram utilizadas 93 amostras histológicas de pacientes submetidas a conização cervical entre março de 2003 a novembro de 2007. A expressão dos marcadores do ciclo celular foi quantificada pelo método de imunohistoquímica (Figuras 1, 2 e 3). A análise estatística foi realizada com o programa R Development Core Team (2009).



**Figura 1:** Fotomicrografia de casos positivos para p53. **A.** NIC 1. **B.** NIC 1. **C.** NIC 3. **D.** NIC 3.



**Figura 2:** Fotomicrografia 400X (aumento original) representativa de **A.** NIC 1. Epitélio negativo para p16. **B.** NIC 1. Positividade (nuclear e citoplasmática) para p16 restrita à porção displásica do epitélio (terço basal). **C.** NIC 2. Positividade (nuclear e citoplasmática) para p16 em toda a espessura do epitélio. **D.** NIC 3. Positividade (nuclear e citoplasmática) para p16 em toda a espessura do epitélio.



**Figura 3:** : Fotomicrografia de casos positivos para p21. **A.** NIC 2 **B.** NIC 2 **C.** NIC 3. **D.** NIC 3.

## Resultados:

Tabela 1 – Expressão da p16 e p53 em função do grau da NIC

Grau Histológico	p16		p*	P53		P21	
	Negativo	Terço Médio / Terço basal		Média (DP)	p**	Média (DP)	p**
	N(%)	N(%)					
NIC 1	8 (50)	1 (1)		62.4% (22.4)		58.2% (16.2)	
NIC 2	4 (25)	6 (8)	<0.01	71.0% (15.6)	0,17	54.1% (21.4)	0.44
NIC 3	4 (25)	70 (91)		61.5% (19.4)		49.6% (22.2)	
Total	16(100)	77(100)					

\*Qui-quadrado para tendências; \*\* teste de Kruskal-Wallis

Foram avaliados 93 casos, sendo nove NIC1, dez NIC2, 74 NIC3. Na tabela 1 podemos observar que entre os 9 casos de NIC1, apenas 1 apresentou a expressão do p16 no terço médio ou em todo epitélio, sendo que entre os 74 casos de NIC3, essa expressão terço médio ou em todo epitélio ocorreu em 70 casos. Assim, houve uma progressão significativa da expressão do p16 segunda a gravidade da doença. Em relação à expressão da p53, foi observada em 62,4% (DP 22,4) das NIC1, 71% (DP 15,6) das NIC2 e 61,5% (DP 19,4) da NIC3, não havendo, portanto, diferença na expressão da p53 segunda a gravidade da lesão ( $p=0,17$ ). Nesta mesma tabela, a expressão da p21 ocorreu em 58.2% (16.2) das NIC1, 54.1% (21.4) das NIC2 e 49.6% (22.2) das NIC3, ou seja, também não se observou diferença na expressão deste marcador em relação à gravidade da lesão.

Tabela 2 – Expressão da p16, p53 e p21 em função da infecção cervical pelo HPV

Marcador	HPV		
	Negativo	Positivo	OR (IC95%)
p16	N(%)	N(%)	
<i>Negativo ou até terço basal</i>	1 (20%)	15 (17%)	Ref
<i>Terço médio até todo epitélio</i>	4 (80%)	73 (83%)	1.3 (0.3 a 10.4)
TOTAL	5 (100%)	88 (100%)	
	Média (DP)*	Média (DP)*	ANOVA
p53	62,9 (25,4)	63,2 (18,7)	P = 0,64
p21	62,3 (19,2)	50,2 (21,6)	P=0,16

\* DP = desvio padrão; ANOVA = análise de variâncias

Na tabela 2 é visto que o HPV foi detectado em 88 pacientes e apenas 5 pacientes não apresentavam infecção cervical pelo HPV detectável pela Captura Híbrida.

Quando avaliada a expressão dos marcadores p16, p53 e p21 em relação à presença de infecção para HPV, observamos que não houve associação entre a expressão de p16 e a infecção cervical pelo HPV (OR=1.3; IC95% 0.3 a 10.4), da mesma forma que a expressão da p53 (p=0,64) e da p21 (p=0,16) não estiveram associadas à presença de HPV na cérvix.

Tabela 3—Persistência/recorrência de NIC em função da expressão da p16, p53 e p21

Expressão	Persistência/Recorrência		
	Não	Sim	RR* (IC95%)
p16	n(%)	n(%)	
<i>Negativo ou até terço basal</i>	14 (17)	2 (20)	Ref
<i>Terço médio até todo epitélio</i>	69 (83)	8 (80)	1,0 (0,2 a 4,8)
TOTAL	83(100)	10(100)	
	Média (DP)*	Média (DP)*	ANOVA
p53	47,8 (21,0)	41,3 (25,0)	P= 0,41
p21	51,7 (21,3)	44,8 (24,6)	P= 0,34

**RR = risk ratio; DP = desvio padrão; ANOVA = análise de variâncias**

Houve 10 casos de recidiva de NIC em até 36 meses. Em relação à p16, 8 entre os 10 casos de persistência/recorrência, apresentavam expressão da proteína no terço médio ou até todo epitélio. Entretanto, nos 83 casos sem persistência/recorrência, 69 também expressaram a p16. Assim, a expressão da p16 foi semelhante nos grupos com e sem persistência/recorrência da lesão.

Ao avaliarmos a expressão da p53, a média dos casos com persistência/recorrência foram de 41,3 (DP 25,0) contra 47,8 (DP 21,0) sem persistência/recorrência, o que nos mostra que esta proteína também não esteve relacionada com a frequência de persistência/recorrência da lesão (p=0,41).

O mesmo ocorre com a expressão do marcador p21, visto que a média dos casos com persistência/recorrência foram de 44,8 (DP 24,6) contra 51,7 (DP 21,3) sem persistência/recorrência ( $p=0,34$ ).

**Conclusões:** Apesar do marcador p16 ter sido significativamente associado à gravidade da NIC, não apresenta relação com a persistência/recidiva da lesão pré-neoplásica em pacientes tratadas com a conização com alça diatérmica. A p53 e a p21 não se associaram nem com a gravidade da lesão, nem com a evolução após tratamento.