

## INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermóide (CE) vulvar é uma doença rara, correspondendo a 3 a 5% dos tumores malignos do trato genital feminino, entretanto, sua incidência vem aumentando no mundo, sendo no Brasil uma das mais altas e Porto Alegre uma das capitais com maior número de casos. Segundo demonstram as mais recentes evidências, tanto as neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) quanto os CE podem se desenvolver através de duas vias etiopatogênicas distintas. Uma das vias envolve a infecção por HPV, acometendo mulheres mais jovens, levando ao CE basaloide ou condilomatoso (representa 40% dos CE vulvares), associada à NIV usual, a qual corresponde clinicamente ao condiloma acuminado, e raras vezes, ou nunca, progride para CE vulvar. A outra via não está associada ao HPV, acomete mulheres mais velhas, com história de líquen escleroso e NIV diferenciada, acarretando o CE queratinizante. A NIV diferenciada é de difícil diagnóstico e é lesão precursora de rápida progressão para CE queratinizante, que é de três a quatro vezes mais frequente que os associados ao HPV.

O gene supressor tumoral p53 é responsável pela manutenção da integridade genômica. A inativação do p53 é um importante evento celular da carcinogênese. A ligação da oncoproteína E6 do HPV ao p53, causa sua rápida degradação ou mutações negativas verdadeiras, assim, a via associada ao HPV apresenta menor expressão ou negatividade para p53. Em contraponto, a via carcinogênica que não envolve o HPV apresenta superexpressão de p53 por causar mutações na proteína que aumentam sua meia-vida, fazendo com que se acumule nas células tumorais.

## OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi analisar as duas vias da carcinogênese vulvar através da correlação da expressão imuno-histoquímica do p53 com aspectos histopatológicos e dados clínicos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados, a partir do sistema de prontuários eletrônicos do HCPA, casos em que material anatomopatológico de vulva tivesse sido analisado no Serviço de Patologia do HCPA, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011. Os casos foram revisados por patologista pesquisador cego, diagnosticando e classificando de acordo com a nomenclatura da ISSVD em: benigno, líquen escleroso, condiloma acuminado, NIV usual, NIV diferenciada, CE queratinizante, CE basaloide e CE condilomatoso. Realizou-se imuno-histoquímica com anticorpo monoclonal de camundongo anti-p53, em todos casos selecionados. A análise dos resultados imuno-histoquímicos foi realizada de forma retrospectiva e cega para o diagnóstico anatomopatológico, utilizando como parâmetros intensidade, percentagem e padrão de expressão (difuso, basal ou infiltrativo).

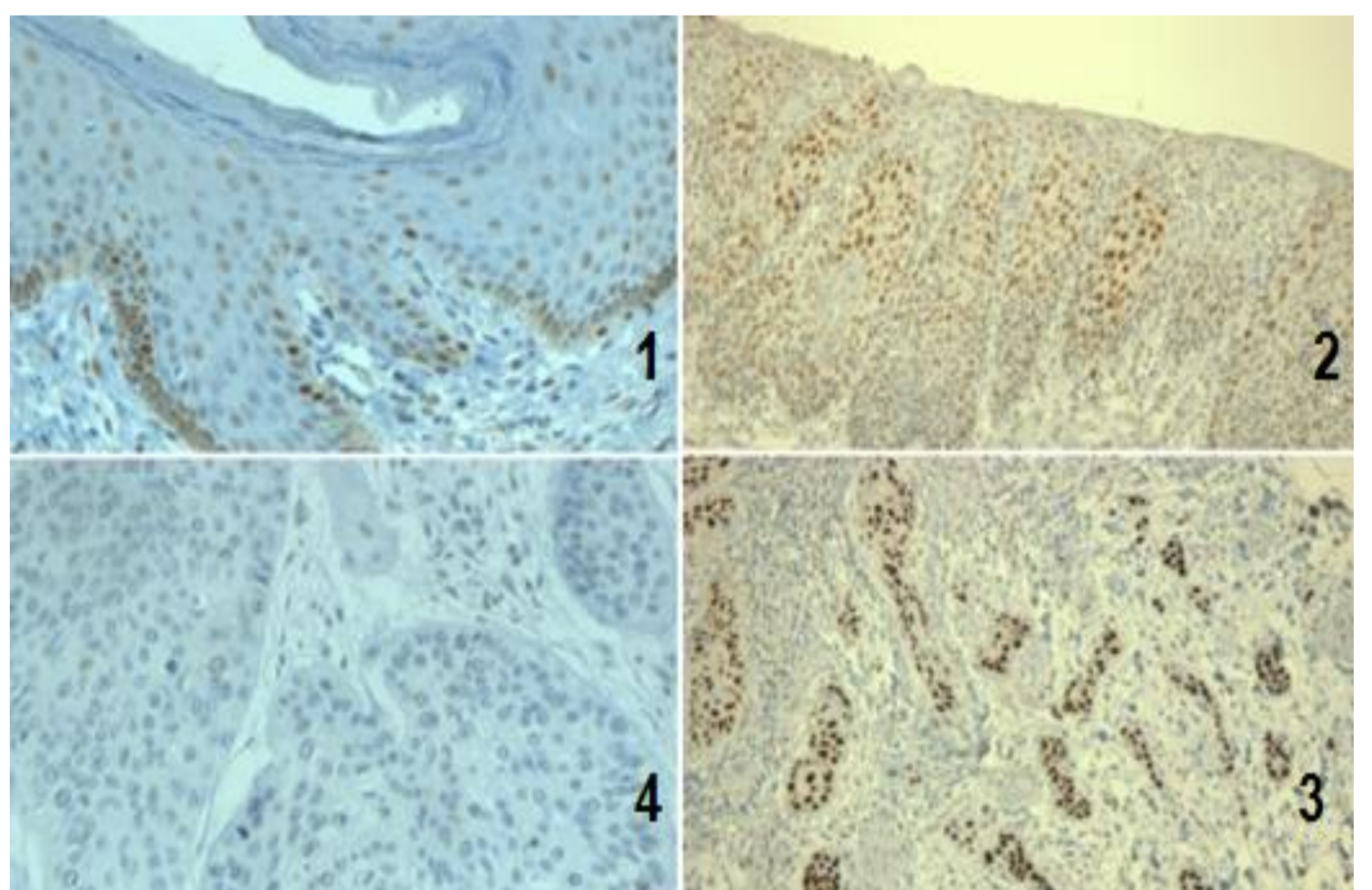
Os dados foram analisados no programa SPSS versão 20, utilizando o Teste de Kruskal-Wallis para avaliar as categorias de intensidade e percentagem de p53. A seguir, para comparação entre grupos realizou-se Teste de Dunn

com correção de Bonferroni. A avaliação do padrão do p53 foi realizada com o Teste Exato de Fischer. Para comparações múltiplas usou-se o Teste Z com correção de Bonferroni. Foram considerados valores de  $p < 0,05$  como significativos.

## RESULTADOS

Foram encontrados 162 casos entre 2007 e 2011, mas apenas 76 exames preencheram os critérios de seleção, de um total de 72 pacientes com idade média de  $52 \pm 19$  anos (de 17 a 82 anos). Desses, foram identificados 25 casos benignos inespecíficos, 8 de líquen escleroso, 15 de condiloma acuminado vulvar, 17 casos de NIV (12 da usual, 5 da diferenciada), 11 casos de CE (8 do queratinizante, 3 do condilomatoso, zero do basaloide).

Encontramos 15 casos de NIV e CE na via associada ao HPV e 13 na via não associada, na primeira os pacientes apresentavam idade média de  $44 \pm 16$  anos e na última,  $66 \pm 16$  anos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença quanto ao número de lesões (únicas ou múltiplas) entre as vias ( $p = 0,34$ ). Quanto à expressão de p53 nas vias, houve diferença significativa na intensidade, com 100% de intensidade 3 na via não associada ao HPV ( $p = 0,001$ ); percentagens superiores a 26% corresponderam à via não associada ao HPV, e as baixas, de 0 a 10%, foram relacionadas a via do HPV ( $p < 0,001$ ). O padrão basal foi significativamente relacionado à via associada ao HPV, enquanto que os padrões suprabasal e difuso, à via não associada ao HPV ( $p < 0,001$ ).



Imagens de Imuno-histoquímica: 1-NIV usual: marcação basal do p53. 2- NIV diferenciada: marcação suprabasal do p53. 3- CE queratinizante: expressão difusa do p53 nos ninhos invasores. 4- CE condilomatoso: ausência de expressão do p53.

## CONCLUSÃO

Comparando os diagnósticos de NIVs e CE, é possível separá-los em duas vias carcinogênicas com características histológicas, imuno-histoquímicas e de faixas etárias significativamente diferentes. Assim, no dia a dia do laboratório, com o uso rotineiro do p53 simultâneo ao diagnóstico histológico de lesões vulvares, será possível elucidar as vias carcinogênicas e dessa forma melhorar o acompanhamento clínico, estratificando as pacientes em grupos de risco e individualizando o cuidado.