

AValiação DA PROTEÍNA P16 EM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE OROFARINGE

Luisa Aguirre BUEXM (DO)¹; Paulo Antônio Silvestre de FARIA²; Fernando Luiz DIAS³; Luis Felipe Ribeiro PINTO⁴; Simone de Queiroz Chaves LOURENÇO⁴

¹Programa de Pós-graduação em Oncologia - CPQ; ²Serviço de Anatomia Patológica - DIPAT; ³Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - HCI; ⁴Programa de Carcinogênese Molecular - CPQ

INTRODUÇÃO

O câncer de orofaringe apresenta incidência crescente em diversos continentes. Dentre as neoplasias malignas que acometem a orofaringe, o carcinoma de células escamosas é responsável por 90-95% do total. É conhecida a associação do tabagismo e do etilismo com o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de orofaringe (CCEO), além do efeito sinérgico de ambos. Alguns tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV) estão associados ao desenvolvimento do CCEO e nestes casos, estão relacionados com apresentação e comportamento biológico distinto.

A proteína p16, que age como supressora tumoral, inibindo as quinases dependentes de ciclina (CDK4 e CDK6) que regulam o ponto G1 de checagem do ciclo celular. Alterações na expressão da p16 são frequentemente observadas em vários tipos de tumores, incluindo os CCEO. A hiperexpressão de p16 tem sido descrita em resposta a inativação da pRB, como acontece durante a ação da oncoproteínas E7 do HPV.

OBJETIVO

Analisar a imunoposição da proteína p16 numa população de pacientes com CCEO primários diagnosticados entre 1999 e 2010 no Instituto Nacional de Câncer.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo: Material em parafina de biópsias e peças cirúrgicas.

Dados sócio-demográficos e clínico-patológicos: Os dados coletados dos prontuários foram analisados isoladamente a associados com a imunoposição da proteína p16.

Avaliação histopatológica: Aplicação das classificações de BRODERS, 1941 e grau de diferenciação da OMS, 2005.

Avaliação imuno-histoquímica: A reação com o anticorpo anti-p16^{INK4a} (CINtec p16 Histology kit - Ventana, Roche). O tumor foi considerado positivo na presença de mais de 70% das células neoplásicas com marcação nuclear e citoplasmática forte e difusa.

Análise estatística: As informações foram armazenados em banco de dados e foram realizadas análises bivariadas (Teste X²) e análise de sobrevida, através do método de Kaplan-Meier e verificada as diferenças estatísticas pelo teste de Log rank. As decisões estatísticas foram tomadas com um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Perfil da população de estudo: Foram selecionados 346 pacientes, onde homens (89,8%), brancos (48%), com idade entre 41 e 60 anos (59%) e com 1º grau incompleto em escolaridade (62,4%) foram os mais acometidos. Predominaram pacientes tabagistas ou ex (94,5%) e etilistas ou ex (88,2%), com tumores localizados em mais de um sítio (68,8%), em estadiamento clínico IV (54,9%), tratados inicialmente com radioterapia (56,9%) e que não realizaram tratamento adjuvante (92,2%). Foram identificados 84 (24,3%) casos de progressão da doença, 96 casos (27,7%) de recidiva, principalmente local (71,9%). A maioria dos pacientes havia falecido até o encerramento da coleta de dados (75,4%) e destes 97,2% vieram a óbito pelo câncer.

Análise histopatológica: Predominaram os tumores moderadamente diferenciados (79,8%), OMS, 2005 e tumores Broders 3 (40,2%), BRODERS, 1941.

Análise imuno-histoquímica: Utilizando o cut-off de 70%, 315 casos foram negativos (91%) (Figura 1).

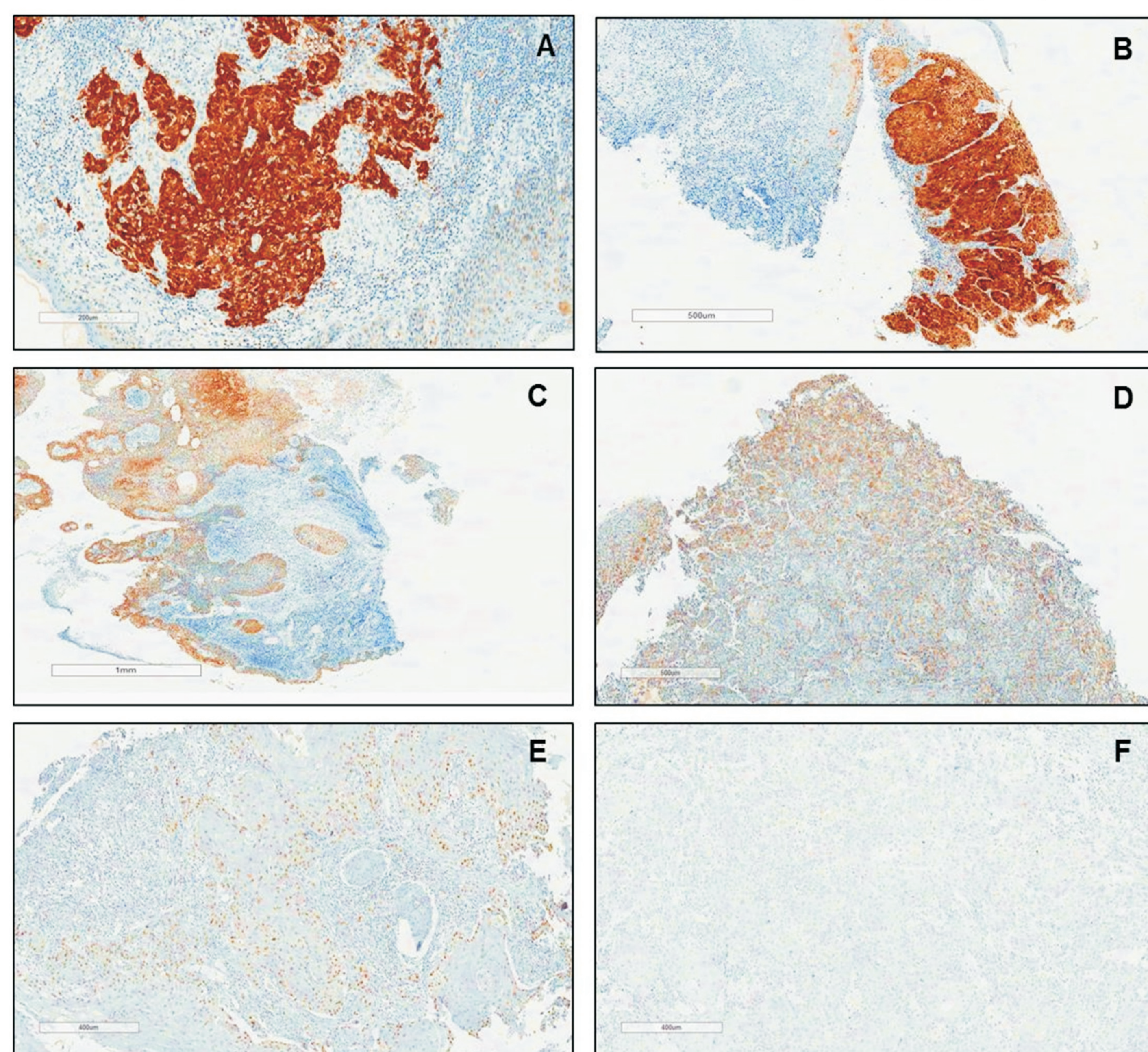


Figura 1: Fotomicrografias imuno-histoquímica do anticorpo p16. A e B - CCEO positivos; C a F - CCEO negativos.

Análise Estatística: Na associação entre as variáveis estudadas, foi encontrada associação significativa entre estadiamento clínico IV e pacientes com tumores que acometeram dois sítios ou mais ($p=0,001$), que foram submetidos a radioterapia como tratamento inicial ($p<0,0001$), com tamanho do tumor primário de mais de 6cm - cT4 ($p<0,0001$), onde o tumor disseminou para os linfonodos regionais se espalhando para um ou mais linfonodos do mesmo lado que o tumor primário com até 6cm - cN2 ($p<0,0001$), com ausência de recidiva ($p=0,001$), com óbito ($p=0,001$) e óbito por câncer ($p<0,0001$) (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição das variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas de acordo com estadiamento clínico.

| Variável | Categoria | ESTADIAMENTO CLÍNICO | | | | p |
|--------------------|-----------------|----------------------|------------|------------|-------------|---------|
| | | I n (%) | II n (%) | III n (%) | IV n (%) | |
| Sítio | Único | 17 (4,9%) | 12 (3,5%) | 21 (6,1%) | 58 (16,8%) | 0,001 |
| | Mais de 1 sítio | 9 (2,6%) | 31 (9,0%) | 66 (19,1%) | 132 (38,2%) | |
| Tratamento Inicial | Cirurgia | 14 (4,0%) | 4 (1,2%) | 3 (0,9%) | 9 (2,6%) | <0,0001 |
| | Radioterapia | 10 (2,9%) | 32 (9,2%) | 51 (14,7%) | 104 (30,1%) | |
| | RxT + QT | 1 (0,3%) | 6 (1,7%) | 28 (8,1%) | 33 (9,5%) | |
| cT | Suporte | 1 (0,3%) | 1 (0,3%) | 5 (1,4%) | 44 (12,7%) | <0,0001 |
| | cT1 | 26 (7,5%) | 0 (-) | 5 (1,4%) | 15 (4,3%) | |
| | cT2 | 0 (-) | 43 (12,4%) | 17 (4,9%) | 35 (10,1%) | |
| | cT3 | 0 (-) | 0 (-) | 65 (18,8%) | 69 (19,9%) | |
| | cT4 | 0 (-) | 0 (-) | 0 (-) | 71 (20,5%) | |
| cN | cN0 | 26 (7,5%) | 43 (12,4%) | 51 (14,7%) | 20 (5,8%) | <0,0001 |
| | cN1 | 0 (-) | 0 (-) | 35 (10,1%) | 19 (5,5%) | |
| | cN2 | 0 (-) | 0 (-) | 1 (0,3%) | 93 (26,9%) | |
| | cN3 | 0 (-) | 0 (-) | 0 (-) | 58 (16,8%) | |
| Recidiva | Sim | 12 (3,5%) | 15 (4,3%) | 33 (9,5%) | 36 (10,4%) | 0,001 |
| | Não | 14 (4,0%) | 28 (8,1%) | 54 (15,6%) | 154 (44,5%) | |
| Óbito | Sim | 15 (4,3%) | 24 (6,9%) | 68 (19,7%) | 154 (44,5%) | 0,001 |
| | Não | 11 (3,2%) | 19 (5,5%) | 19 (5,5%) | 36 (10,4%) | |
| Óbito por Câncer | Sim | 12 (4,7%) | 23 (9,1%) | 65 (25,6%) | 147 (57,9%) | <0,0001 |
| | Não | 3 (1,2%) | 1 (0,4%) | 1 (0,4%) | 2 (0,8%) | |

Houve associação entre a negatividade para a proteína p16 e ausência de recidiva ($p=0,033$).

A sobrevida global média dos pacientes foi de 24,68 meses. Apresentaram uma sobrevida global significativamente menor, pacientes tabagistas e ex-tabagistas ($p=0,034$), etilista, ex-etilista ou etilista social ($p=0,012$), com tumores de mais de um sítio ($p=0,050$), que foram submetidos a tratamento de suporte ($p<0,0001$) (Gráfico 1A) e não realizaram tratamento adjuvante ($p=0,001$), com estadiamento clínico IV ($p<0,0001$), que apresentaram progressão da doença ($p<0,0001$) e recidiva ($p=0,003$), que não apresentaram segundo tumor primário ($p=0,043$) e que vieram a óbito por câncer ($p=0,001$).

A sobrevida livre de doença média foi de 20,71 meses. Apresentaram uma sobrevida livre de doença significativamente menor o grupo de pacientes de cor da pele negra ($p=0,041$), tabagistas e ex-tabagistas ($p=0,043$), onde o tumor disseminou para os linfonodos regionais se espalhando para um linfonodo, que tem mais do que 6 cm de diâmetro - cN3 ($p=0,014$), que apresentaram progressão da doença ($p=0,016$) (Gráfico 1B), que vieram a óbito ($p<0,0001$) e óbito por câncer ($p=0,020$).

Em relação a sobrevida específica, a média foi de 24,41 meses. Paciente do sexo masculino ($p=0,039$), que foram submetidos a tratamento de suporte ($p<0,0001$) e não realizaram tratamento adjuvante ($p=0,018$), com estadiamento clínico IV ($p<0,0001$) (Gráfico 1C), que apresentaram progressão da doença ($p=0,003$) e recidiva ($p<0,0001$) apresentaram uma sobrevida específica menor.

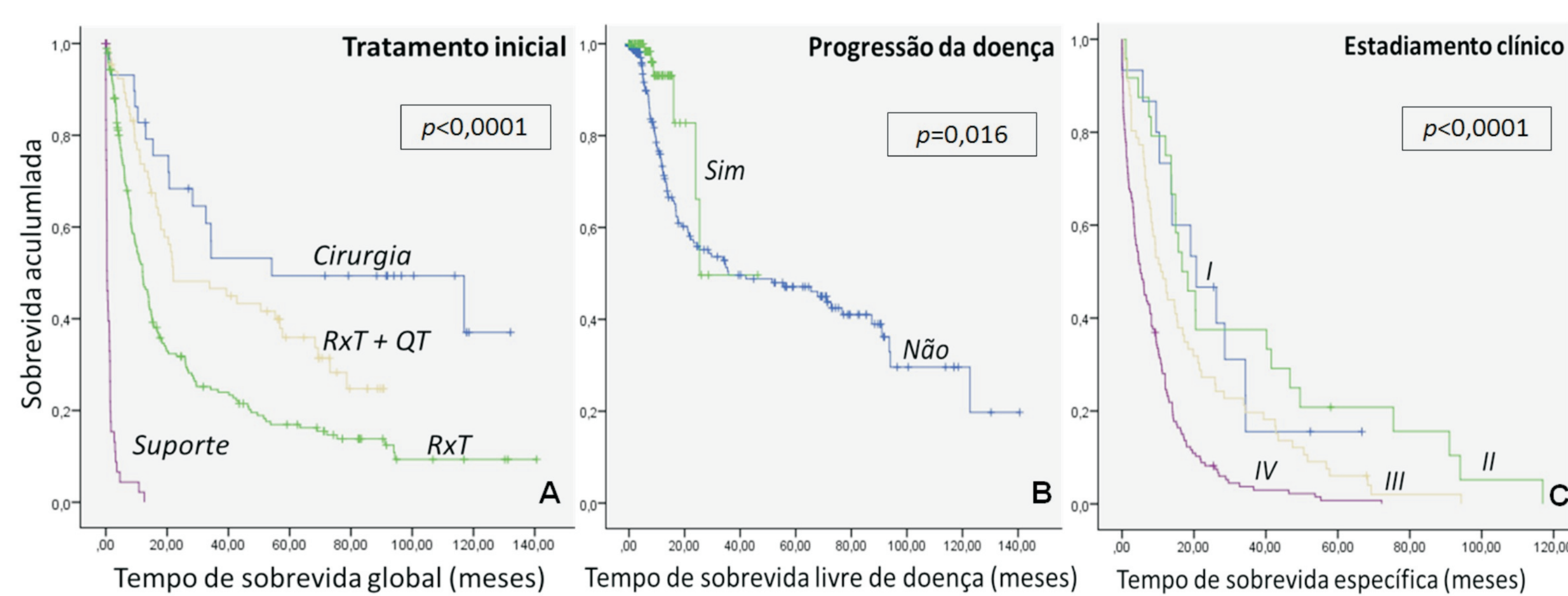


Gráfico 1: Curvas de sobrevida. A - Sobrevida global; B - Sobrevida livre de doença; C - Sobrevida específica.

CONCLUSÃO

- ✓ O perfil clínico-patológico dos pacientes com CCEO diagnosticados no INCA não difere do perfil clássico descrito na literatura brasileira.
- ✓ A proteína p16 foi positiva em 9% dos casos de CCEO, valor bem inferior as taxas de prevalência do HPV observadas em países desenvolvidos que variam de 36% a 80%.
- ✓ Hábitos, tratamento e estadiamento parecem ser importantes fatores prognóstico na população estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNES, L.; EVERSON, J. W.; REICHAERT, P. *et al.* World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005. 168p.
- BRODERS, A. C. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am*, 21(4): 947-962, 1941.
- CHATURVEDI, A. K. *et al.* Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*, 18: 1-10, 2013.
- EVANS, M. *et al.* Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer*, 13: 220-230, 2013.