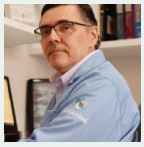
CARTA AO EDITOR
https://doi.org/10.5327/2237-4574-142



O uso de p16^{ink4a}, Ki-67 e p53 em patologia do trato genital inferior

The use of p16ink4a, Ki-67 and p53 in lower genital tract pathology

José Eleutério Jr.[1]*

As lesões induzidas pelo papilomavírus humano (HPV) no trato genital inferior da mulher são divididas em clínicas, normalmente condilomas acuminados, e subclínicas. Essas últimas são classificadas em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL). LSIL em geral é transitória, enquanto HSIL tem potencial evolutivo para invasão. Nem sempre o diagnóstico morfológico é preciso e o patologista pode se utilizar de marcadores que ajudam nesse diagnóstico[1].

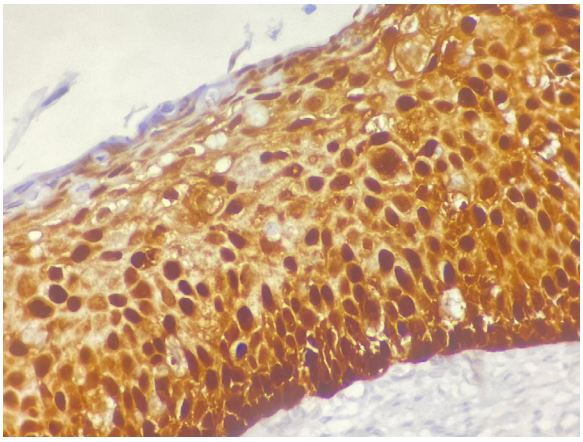
Uma célula infectada pelo HPV passa a interferir em seu ciclo, de maneira que eventualmente evolui para um carcinoma. É a tão conhecida carcinogênese, que foi muito estudada no colo uterino. Um HPV de alto risco persistente e integrado ao DNA da célula hospedeira interfere em mecanismos de proteção celular. Lembrando que duas importantes ferramentas celulares de proteção são as proteínas p53 e pRb. A proteína p53 tem como ação a identificação de alterações de genoma em determinadas células e o devido encaminhamento para a apoptose, ou seja, morte celular programada. Por sua vez, a pRB tem por função a identificação do correto momento de parada de divisão celular[2].

O HPV de alto risco tem seu genoma dividido em regiões, das quais dois *loci* importantes são E6 e E7. Esses oncogenes interferem nos mecanismos celulares protetores. O E6 leva à síntese da oncoproteínas de mesmo nome que tem a capacidade de degradar o p53. O E7 induz a oncoproteína de mesmo nome que inativa o pRb. Desta forma, uma célula infectada por HPV de alto risco que interfira dessa maneira no ciclo celular permite que uma célula de genoma alterado se divida sem parar[2].

Nesse processo, existem substâncias intermediárias que, em não havendo a adequada retroalimentação no ciclo celular, se acumulam no núcleo e no citoplasma da célula e podem ser identificadas por imuno-histoquímica. O exemplo mais prático é o p16^{ink4a}, uma proteína de supressão tumoral que se acumula em especial na HSIL, a qual permite diferenciar lesões de real potencial invasor de lesões menores e mimetizadoras (Figura 1)[1].

A p16^{ink4a} tem sido usada na prática diária para diagnóstico diferencial de metaplasia escamosa atípica (mimetizadora) e para ajudar na condução diagnóstica em casos diagnosticados inicialmente como NIC 2 (neoplasia intraepitelial cervical grau 2)[1] (Figura 2).

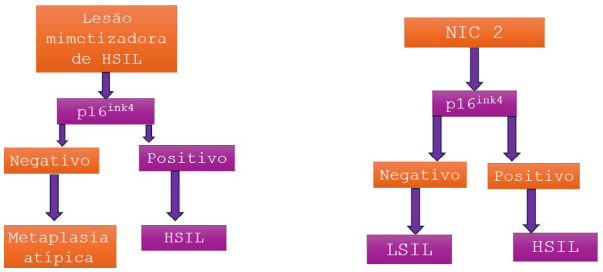
Outra proteína que pode ter uso prático em patologia do trato genital inferior é a Ki-67 (Figura 3). Uma proteína



Fonte: o autor (2025).

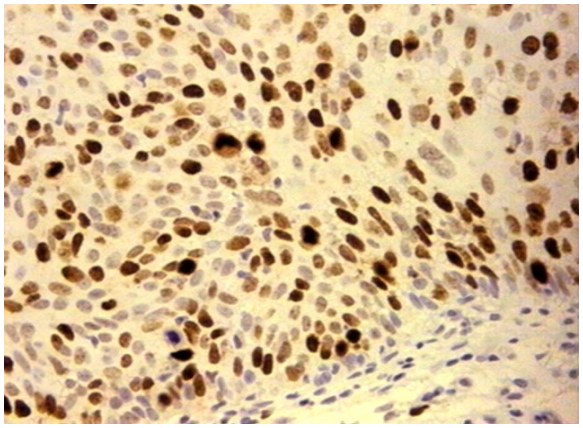
Figura 1. Expressão imuno-histoquímica de p16^{ink4a} em lesão intraepitelial escamosa de alto grau no colo uterino (400x).

[1]Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.
*Autor correspondente: prof.eleuterio@gmail.com
Conflitos de interesse: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.
Recebido em: 18/09/2026. Aprovado em: 20/10/2026.



Fonte: o autor (2025).
NIC 2, neoplasia intraepitelial cervical grau 2; HSIL, lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

Figura 2. Utilidade prática de imuno-histoquímica com p16^{ink4a}.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 3. Expressão imuno-histoquímica de Ki-67 em lesão intraepitelial escamosa de alto grau em colo uterino (400x).

expressa como isoformas de 320 e 359 kDa derivadas de variantes de mRNA diferencialmente codificadas pelo gene humano MKI67, indicadora de proliferação celular. Pode ser usada na prática clínica em biópsias de colo uterino, associadas à p16^{ink4a}. No entanto, alguns pesquisadores demonstraram não haver acréscimo quando comparado ao uso isolado de p16[3].

O uso associado de p16 e Ki-67 tem sido adotado em imunocitoquímica como triagem de casos rastreados com DNA-HPV para indicar colposcopia[4].

A p53 é uma proteína fundamental no organismo, conhecida como a "guardiã do genoma", por seu papel crucial como gene supressor tumoral, mas que, na prática, a sua expressão imuno-histoquímica não tem se mostrado muito útil em diagnóstico e prognóstico de lesões intraepiteliais escamosas. No entanto, estudo recente demonstrou sua utilidade como fator prognóstico entre mulheres com câncer de colo uterino, em que sua expressão esteve associada a pior prognóstico entre mulheres caucasianas[5].

CONCLUSÕES

Dentre os marcadores tumorais identificados por imuno-histoquímica, o que se mostrou mais útil foi o p16^{ink4a}, secundariamente, o Ki-67, em especial associado ao p16, como imunocitoquímica na triagem de casos de HPV de alto risco positivos.

REFERÊNCIAS

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(10):1266-97. https://doi.org/10.5858/arpa.LGT200570
2. Eleutério J Jr, Giraldo PC, Gonçalves AK. Marcadores imunoistoquímicos de lesões precursoras do câncer do colo uterino associadas ao HPV: o papel da proteína de supressão tumoral p16^{ink4a}. J Bras DST. 2006;18:62-65.
3. Cavalcante DIM, Linhares IM, Pompeu M, Giraldo PC, Eleutério J Jr. The utility of p16 INK4a and Ki-67 to identify high-grade squamous intraepithelial lesion in adolescents and young women. Ind J Pathol Microbiol. 2021:55(3):339-342. https://doi.org/10.4103/0377-4929.101740
4. Harper DM, Paczos T, Ridder R, Huh WK. p16/ki-67 dual stain triage of individuals positive for HPV to detect cervical precancerous lesions. Int J Cancer. 2025;156(12):2257-2264. https://doi.org/10.1002/ijc.35353
5. Zhou R, Wei C, Liu J, Luo Y, Tang W. The prognostic value of p53 expression for patients with cervical cancer: a meta analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;195:210-213. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.10.006

© 2025 Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcolpia – ABPTGIC
Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons.