

ARTIGO DE REVISÃO

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO IMUNOISTOQUÍMICA DA PROTEÍNA P53 NO ADENOCARCINOMA COLORRETAL - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Virgílio Ribeiro Guedes¹, Natália Ferreira Bueno¹, Victor Vargas de Oliveira¹, Maria Cristina da Silva Pranchevicius¹.

RESUMO

Introdução: O carcinoma colorretal (CCR) é um tumor que se destaca por suas taxas de incidência e mortalidade no mundo. A maioria dos CCRs se desenvolve a partir de adenomas preexistentes devido a mutações genéticas acumuladas. As mutações no gene TP53 são as mais comuns encontradas nas neoplasias malignas humanas. Sua mutação pode levar ao acúmulo da proteína p53 nuclear, que pode ser vista por métodos de imuno-histoquímica (IHQ). Atualmente, o estadiamento anatomopatológico é principal método utilizado para determinar o prognóstico de pacientes com CCR. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico na base eletrônica PubMed utilizando os descritores: “colorectal cancer” and “p53 protein” and “immunohistochemistry”. **Resultados:** O CCR é um tumor com altas taxas de incidência e mortalidade no ocidente e oriente. A mutação no gene TP53 parece ser um precursor do CCR e leva ao acúmulo da p53 mutada, que é visível aos métodos de IHQ. A maioria das amostras de CCR apresentaram-se positivas para p53, o que determina um comportamento mais agressivo do tumor e também serve como um fator de prognóstico ruim. Sua superexpressão indica maior chance de metástases e redução da sobrevida. Uma vez que a mutação do TP53 é um evento precoce, a detecção precoce do CCR pode ser feita através da visualização de p53 acumulada sob IHQ. Alterações no gene TP53 são fatores de prognóstico ruim em vários tipos de câncer, incluindo o CCR. Outros marcadores e fenótipos se correlacionam com a p53 no desenvolvimento do CCR, como a vitamina D, o estrogênio e a progesterona. Por fim, em nosso estudo não foi detectado relação entre a expressão da p53, idade, gênero, invasão tumoral, e taxa de regressão. **Conclusão:** Pode-se inferir que o CCR é um câncer com taxas de incidência, prevalência e mortalidade significantes, e que a IHQ da p53 tem papel importante na detecção precoce e decisão do tratamento.

Palavras-chave: Carcinoma colorretal; gene TP53; proteína p53; imuno-histoquímica.

 ACESSO LIVRE

Citação: Guedes VR, Bueno NF, Oliveira VV, Pranchevicius MCS (2019) Avaliação da expressão imunoistoquímica da proteína p53 no adenocarcinoma colorretal - revisão bibliográfica. Revista de Patologia do Tocantins, 6(1): 47-49.

Instituição: ¹Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Virgílio Ribeiro Guedes; vrguedes@uft.edu.br

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 06 de maio de 2019.

Direitos Autorais: © 2019 Guedes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is well known for its incidence and mortality rate. Most of CRCs develops from colonic adenoma, that accumulates genetic mutations. TP53 gene's mutations are the most common mutations found in human cancers. It's mutation leads to nuclear p53 accumulation, which can be seen by immunohistochemistry (IHC) methods. **Method:** A research was done in PubMed using the following words: “colorectal cancer” and “p53 protein” and “immunohistochemistry”. **Resulted:** The CRC is a tumor with high incidence and mortality rates in the west and in the east. A mutation in TP53 gene seems to be a precursor of the CRC and leads to the accumulation of mutated p53, seen by the IHC methods. Most of CRC samples presents positive p53, and its positivity determinate a more aggressive behavior of the tumor, leading to a poor prognosis. Its overexpression indicates bigger chances of metastasis and survival rate loss. Being an early event, TP53 mutation and the following p53 nuclear accumulation makes the detection of CRC easier by IHC methods. TP53 gene alterations are also poor prognosis factors in various types of cancer, including the CRC. Other marks and phenotypes correlate with p53 in the evolution of CRC, like the vitamin D, estrogen and progesterone. Lastly, it wasn't detected the relation between age, gender, tumor invasion, neither regression rate. **Conclusion:** It can be inferred that the CRC is a cancer with significant incidence, prevalence and mortality rates, and that the IHC methods have an important role in the early detection and decision making.

Keywords: Colorectal carcinoma; TP53 gene; p53 protein; immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO

O carcinoma colorretal (CCR) é um tumor que se destaca por suas taxas de incidência e mortalidade no mundo todo, em especial na população ocidental.^{1, 2} Apesar deste destaque, sua incidência varia pelo mundo: é a segunda neoplasia mais comum nos EUA, enquanto que alcança a quarta posição no Brasil, com destaque para os estados de Rio de Janeiro e São Paulo.¹

A maioria dos CCRs se desenvolve a partir de adenomas preexistentes. A ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumor são a base molecular para o surgimento do carcinoma. Em pacientes com polipomatose adenomatosa familiar, há uma mutação herdada no cromossomo 5q, responsável pelo epitélio hiperproliferativo, que caracteriza uma tumorigênese em estágio inicial nestes pacientes. Deleções nos cromossomos 17p e 18q, bem como mutações no gene TP53 ocorrem com mais frequência em estágio tardio da tumorigênese.^{1, 3}

Mutações no TP53 são as mudanças genéticas mais comuns encontradas em neoplasias humanas.⁴⁻⁵ A proteína p53, codificada pelo TP53, está envolvida no desenvolvimento de vários tipos de carcinomas humanos.⁵ O TP53 selvagem é responsável por parar o ciclo celular na fase G1, permitindo reparos ao DNA. Porém, caso os danos ao DNA não possam ser reparados, a p53 inicia a apoptose, ativando o gene Bax pró-apoptótico. Se as mutações na célula se tornarem permanentes, as células neoplásicas passarão a acumular a proteína p53 mutada, que pode ser visualizada por técnicas imunohistoquímicas (IHQ).⁶

O adenocarcinoma é o tipo mais comum de CCR. Cerca de 50% dos tumores são localizados no reto e sigmoide, 20% no cólon esquerdo e 30% no cólon direito. Macroscopicamente, pode assumir forma exofítica (vegetante), polipoide ou infiltrativa (ulcerada), enquanto que microscopicamente pode ser classificado em diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado.¹ Em pacientes mais jovens, o carcinoma colorretal é descrito como mais volumoso, mais avançado, com pouca diferenciação e com invasão de estruturas adjacentes.⁷

Atualmente, o estadiamento anatomopatológico é o principal recurso para determinar o prognóstico dos pacientes portadores de CCR⁵, sendo que o sistema de classificação *tumor, node, metastasis* (TNM) é o sistema mais usado para tal finalidade.²

METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada na base de dados eletrônica PubMed. Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os seguintes descritores: “*colorectal cancer*” and “*p53 protein*” and “*immunohistochemistry*”. Os artigos foram selecionados com base na leitura de títulos e resumos, considerando trabalhos apenas em inglês. Primeiramente, foram escolhidos 17 artigos com data de publicação nos últimos 5 anos, porém, ao longo da elaboração do trabalho, um artigo foi excluído por se tratar de um relato de caso.

RESULTADOS

O CCR é um tumor com elevadas taxas de incidência e mortalidade,⁸⁻⁹ tanto no ocidente quanto no oriente, crescendo em incidência a 4,2% por ano na China.⁹ O adenoma colorretal é considerado um precursor de seu desenvolvimento,^{8, 10} que junto a processos genéticos complexos, leva a sua origem.

O TP53, presente no cromossomo 17p, codifica a proteína p53, que é responsável pela regulação do ciclo celular.⁵⁻¹¹ A mutação do TP53, o evento mais comum nos carcinomas humanos,^{4, 5, 11} leva ao acúmulo de p53 mutante, que tem meia vida maior que a p53 selvagem^{10, 12-13}, possibilitando sua coloração e visualização no núcleo celular através da IHQ.⁶⁻¹¹ Sob a IHQ, o núcleo da célula apresenta

grânulos marrons quando positiva para p53.⁹ A superexpressão da p53 leva a um crescimento acelerado devido à aceleração da fase G1-S.¹³

Em quatro artigos originais pesquisados,^{5, 8-10} amostras de mucosa colônica normal apresentaram resultados negativos para expressão de p53, enquanto que em amostras de CCR houve expressão de p53 positiva. Em dois estudos,^{10, 12} houve diferença significativa da expressão de p53 no adenoma colônico em relação ao CCR, sendo que em um deles¹⁰ houve 21,5% de positividade para o adenoma e 61% de para o CCR. No caso do adenoma, a expressão de p53 foi proporcional ao tamanho e à displasia, variando com o tipo histológico.¹⁰

A expressão de p53 pode contribuir para a decisão do tratamento do CCR, e é um marcador de prognóstico reservado para a doença.^{6, 8, 9, 12, 14} Quanto menor a diferenciação do tumor, maior a expressão de p53, portanto a p53 pode indicar o comportamento e malignidade do CCR.^{9, 12, 14} A expressão de p53 aumenta o risco de morte e recidiva, porém sua expressão não interfere no desfecho clínico do tratamento quimioterápico.¹³

A IHQ é importante para a diferenciação dos tipos de tumor, avaliação de sua agressividade e reconhecimento da origem de metástases.⁵ CCRs com superexpressão de p53 se associam com metástases em linfonodos, invasão extra-tireóidea, infiltração pleural, disseminação por contiguidade e metástases hepáticas.¹⁵ A superexpressão de p53 modula o risco de metástase pulmonar e reduz o tempo de sobrevida à metastasectomia pulmonar, sendo este estendido para 62,6 meses em pacientes com p53 (-) e 46,1 meses para pacientes com p53 (+).¹⁵ A expressão de p53 em metástases linfonodais é maior do que nos tumores primários.¹⁶

A heterogenicidade de um tumor é crítica e limitante para seu diagnóstico molecular e terapia focalizada¹⁷, porém o CCR tem distribuição homogênea de p53.^{5, 17, 18} A baixa taxa de heterogenicidade da p53 suporta a afirmação de que as mutações no gene TP53 são um evento precoce no desenvolvimento do CCR.^{5, 8, 17, 18} Portanto, a IHQ da p53 faz-se útil na detecção de CCR em estágios iniciais.^{5, 18}

A superexpressão da proteína p53 e as alterações específicas no gene TP53 são eventos difíceis de se correlacionar.¹⁵ O *status* genômico do TP53 pode ser analisado por meio de sequenciamento genético, porém a reprodutibilidade, concordância e o preço da IHQ fazem com que este método seja mais conveniente.¹⁵ Alterações no TP53 indicam prognóstico ruim em vários tipos de câncer.^{16, 19} O TP53 mutante no CCR se relaciona com resistência à quimioterapia e com pior prognóstico, bem como metástases em linfonodos.¹⁶ À medida que o CCR se desenvolve, as mutações no TP53 se tornam mais frequentes sendo estas menos frequentes no adenoma e mais frequentes no câncer invasivo.¹⁶

Em relação a outros marcadores e fenótipos, destaca-se que pacientes com Bcl-2 (-)/p53(-)/Bax(+), p53(-)/Bax(+), Bcl(-)/p53(-) têm menor taxa de sobrevida.⁶ Não houve relação da expressão de p53 com proteína MMR, E-caderina ou CDX2.¹⁹ A presença de PAK 1, β-catenina e p53 no núcleo se correlacionou com presença de tumor em estágio avançado, e os níveis de vitamina D foram menores em pacientes com acúmulo de p53, expressão nuclear de β-catenina e expressão elevada de Ki67.¹² Estudos experimentais em ratos e linhagens celulares mostraram que progesterona e estrogênio ativam a sinalização de efeitos inibidores de crescimento nas células de CCR através de *upregulation* de p53.¹⁵

Gasinska *et. al.*²¹ não encontraram relação entre a expressão de p53 com o sistema de classificação TNM, porém Demir *et. al.*¹³ e Juniku-Shkololli *et. al.*¹² relataram que a expressão de p53 é proporcional ao estágio do tumor. Huh *et. al.*¹⁹ não detectaram associação significativa entre a expressão de p53 com idade¹³, sexo, tamanho do tumor, invasão linfática, vascular, perineural, disseminação por contiguidade ou taxa de regressão.

CONCLUSÃO

Pode-se inferir que o CCR é um câncer com taxas de incidência, prevalência e mortalidade significantes, e que a IHQ tem papel importante na detecção precoce e decisão do tratamento. Dentre os marcadores que podem ser visualizados pela IHQ, destaca-se a proteína p53, com valor diagnóstico e prognóstico, uma vez que é capaz de evidenciar uma transformação neoplásica precoce e prever o comportamento do tumor. Vale ressaltar também que a expressão da p53 pode estar correlacionada com outros marcadores, e que são necessários mais estudos para entender melhor seu comportamento frente a outras alterações.

20. Brändstedt J, et al. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC cancer* 14.1: 371. 2014.
21. Gasinska A, et al. Gender-related differences in pathological and clinical tumor response based on immunohistochemical proteins expression in rectal cancer patients treated with short course of preoperative radiotherapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 18.7: 1306-1318. 2014.

REFERÊNCIAS

1. Cutait R, Farias RLS. Câncer Colorretal. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica-3ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
2. Dawson H, Kirsch R, Messenger D, e Driman D. A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019.
3. Fearon ER, e Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759-767. 1990.
4. Cascinu S, et al. Immunohistochemical determination of p53 protein does not predict clinical response in advanced colorectal cancer with low thymidylate synthase expression receiving a bolus 5-fluorouracil—leucovorin combination. *Annals of oncology* 11.8: 1053-1056. 2000.
5. Zlatian OM, et al. Histochemical and immunohistochemical evidence of tumor heterogeneity in colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 56.1: 175-181. 2015.
6. Melincovici CS, et al. The prognostic significance of p53, Bax, Bcl-2 and cyclin E protein overexpression in colon cancer—an immunohistochemical study using the tissue microarray technique. *Rom J Morphol Embryol* 57.1: 81-89. 2016.
7. Neto JDC, et al. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. *Rev Brás Coloproctologia* 26: 430-435. 2006
8. Senol S, et al. Immunohistochemical profile of tumor pathways and prognostic significance in colon adenocarcinomas. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 36.1. 2017.
9. Wu Y, et al. Combined detection of the expression of Nm23-H1 and p53 is correlated with survival rates of patients with stage II and III colorectal cancer. *Oncology letters* 13.1: 129-136. 2017.
10. Xi Hong-Qing, et al. Expression and clinicopathologic significance of TUFM and p53 for the normal-adenoma-carcinoma sequence in colorectal epithelia. *World journal of surgical oncology* 15.1: 90. 2017.
11. Lu X, Yuanjie Y, e Shiyun T. p53 expression in patients with ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma: a systematic meta-analysis. *BMC gastroenterology* 17.1: 111. 2017.
12. Juniku-Shkololli A, et al. Expression of immunohistochemical markers of progression in pre-cancerous and cancerous human colon: Correlation with serum vitamin D levels. *Anticancer research* 35.3: 1513-1520. 2015.
13. Demir L, et al. The impact of cell proliferation markers and p53 mutation status on prognosis of non-metastatic colon cancer. *Journal of surgical oncology* 109.7: 665-675. 2014.
14. Sayar I, et al. Relationship among mismatch repair deficiency, CDX2 loss, p53 and E-cadherin in colon carcinoma and suitability of using a double panel of mismatch repair proteins by immunohistochemistry. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists* 66.3: 246-253. 2015.
15. Li C, et al. Prognostic value of p53 for colorectal cancer after surgical resection of pulmonary metastases. *World journal of surgical oncology* 14.1: 308. 2016.
16. Meteoglu I, et al. Nuclear factor kappa B, matrix metalloproteinase-1, p53, and Ki-67 expressions in the primary tumors and the lymph node metastases of colorectal cancer cases. *Gastroenterology research and practice* 2015. 2015.
17. Stahl PR, et al. Determination of tumor heterogeneity in colorectal cancers using heterogeneity tissue microarrays. *Pathology & Oncology Research* 21.4: 1183-1189. 2015.
18. Kobayashi S, et al. Immunohistochemical assessment of a unique basal pattern of p53 expression in ulcerative-colitis-associated neoplasia using computer-assisted cytometry. *Diagnostic pathology* 9.1: 99. 2014.
19. Huh, JW, et al. Immunohistochemical detection of p53 expression in patients with preoperative chemoradiation for rectal cancer: association with prognosis. *Yonsei medical journal* 56.1: 82-88. 2015.