

# Inimese papilloomiviirusest tingitud p16 (üle)ekspressiooni immunohistokeemiline hindamine emakakaelavähi ja düsplaasiate diferentsiaaldiagnostikas

Ave Minajeva – Ida-Tallinna Keskhaigla

papilloomiviirus (HPV), p16, emakakaelavähk, prekantseroosid

Inimese papilloomiviirusega (HPV) seotud emakakaela düsplaasiate ja vähi korral sõltub p16 proteiini üleekspressioon sellest, kas HPV on episomaalne või integreeritud peremeesraku genoomi. Väikese riskiga HPV tüved on peremeesrakus enamasti episomaalsed, põhjustades rakkude atüüpismi, nõrka düsplaasiat ja kondüloome. Raske düsplaasia ja emakakaelavähi puhul on suure riskiga HPV integreerunud peremeesraku genoomi, tuues kaasa onkogeenide ekspressiooni suurenemise ning kompensatoorse p16 üleekspressiooni. p16 avaldumise immunohistokeemiline hindamine võimaldab eristada integreeritud HPVga seotud koekahjustusi nendest, kus HPV on episomaalne või puudub. Illustratsioonidena on kasutatud Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuse tsütoloogilisi ja histoloogilisi preparaate.

## HPV seos anogenitaalpiirkonna kasvajatega

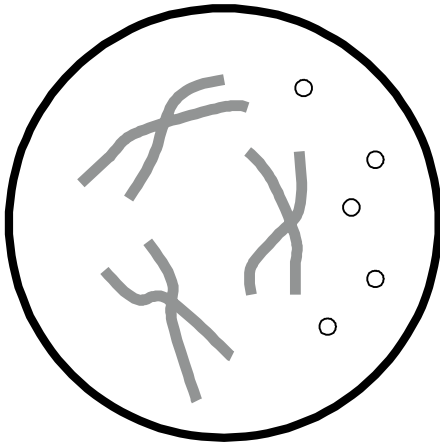
Ulatusliku rahvusvahelise uuringu andmetel esineb HPV infektsioon 99,7%-l emakakaelavähi juhtudest, olles seega vähi etioloogiliseks teguriks (1). Peaaegu kõigi emakakaela vähieelsete seisundite või vähijuhtude korral leitakse rakkudes mõni HPV tüüp. Praeguseks on isoleeritud üle 150 HPV tüüpi, mis jaotatakse vastavalt viiruse eelistatavale sihtkoele 1) nahakahjustusi põhjustavateks kutaanseteks ning 2) anogenitaaltrakti ja teiste piirkondade limaskestast kahjustavateks mukoosseteks tüüpideks (2). Mukoossetest HPV tüüpidest mitmeid on leitud emakakaela ja teistest anogenitaalpiirkonna kasvajatest. Lähtudes erinevate tüvede esinemissagedusest emakakaelavähis, jaotatakse mukoosset HPV tüved omakorda väikese riskiga (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ja CP6108), võimaliku suure riskiga (HPV 26, 53 ja 66) ning suure riskiga (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ja 82) rühma (3). Ajalooliselt on HPV 31., 33. ja 51. tüüpi liigitatud keskmise riskiga rühma (4, 5), kuid viimastel aastatel paigutatakse need suure riskiga tüvede hulka. Kõige sagedasemad emakakaelavähiga seotud

HPV tüübid on 16. ja 18., kusjuures 18. tüübil on tugev seos endotservikaalse väikerakulise vähi ja adenokartsinoomiga (3).

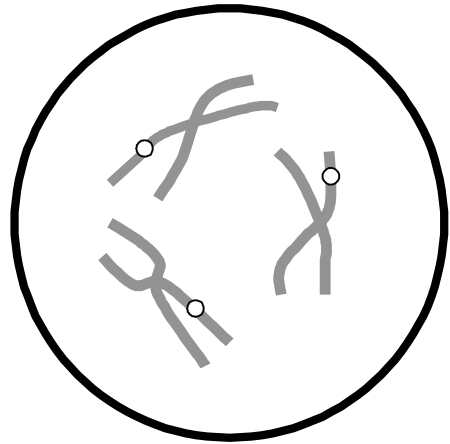
## HPV elutsükli seos vähi patogeneesiga

Papilloomiviiruste genoomi moodustab kaheahelaline tsirkulaarne DNA. Produktiivse HPV infektsiooni võib jagada varaseks ja hiliseks faasiks, mis on seotud epiteeliraku diferentseerumisastmetega. Papilloomiviirused nakatavad lameepiteeli basaalseid rakke, mis on ainsad jagunenismisvõimelised lameepiteelirakud. Algele viirusgenoomi amplifikatsioonile järgneb viiruse elutsükli latentne faas, mille ajal viiruse DNA koopti arv püsib konstantne mitme rakupõlvkonna vältel. Papilloomiviirused on võimelised säilitama oma genoomi stabiilse ekstrakromosomaalse elemendina (episomaalses vormis) rakkude tuumas (vt jn 1). Latentses faasis viirusinfektsioon lameepiteeli sügavates kihtides võib kliiniliselt mitte avalduda (6).

Viiruse elutsükli hiline produktiivne faas algab, kui nakatunud rakud saavutavad epiteeli loomuliku arengu käigus kõrge diferentseerumisastme ja jõuavad epiteeli pindmisesse kihtidesse. Küpse-



Mitteintegreeritud episomaalne plasmiid (iseseisvalt reprodutseeruv) esineb prekantseroosides.



Integreeritud vorm (reproduktsoon seotud peremees-rakuga) esineb peamiselt invasiivses vähis.

**Joonis 1. Inimese papilloomiviiruse episomaalne ja integreeritud vorm (autori joonis Kossi (3) järgi).**

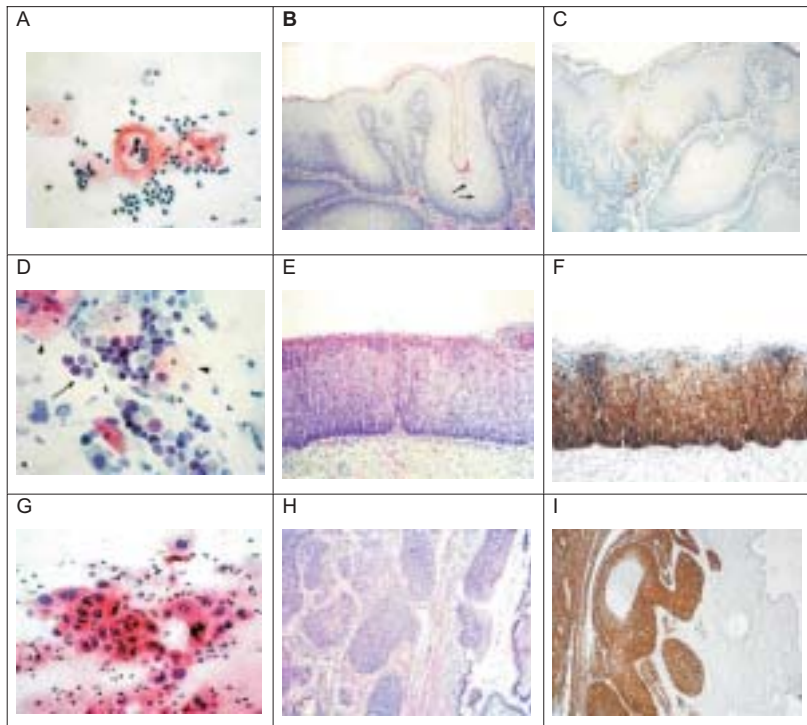
tes epiteelirakkudes algab viiruse kontrollimatu vegetatiivne replikatsioon. Selles staadiumis pakitakse tuumas viiruspartiklid, mis koos surnud rakkudega jõuavad limaskestast või naha pinnale. Rakutuumast vabanevad viiruspartiklid lõhustavad tsütoskeletti, selle tulemusena on tsütoloogiliselt rakutuuma ümber nähtav halo ja rakke nimetatakse koilotsüütideks (vt jn 2A). Enamikul juhtudel on koilotsüütide leid histo- ja tsütopatoloogiliselt seotud kerge düsplaasiaga. Kliiniliselt on sagedasemaks avaldumisvormiks kondüloomid.

Persisteeruv suure riskiga HPV infektsioon on seotud emakakaelavähi ja vähieelse seisunditega nagu mõõdukas ja raske düsplaasia. Kasvaja arenguks vajalik eeldus on viirusgenoomi integratsioon raku DNAsse (vt jn 1) (7–9). Viirus integreerub MYC protoonkogeeni naabrusesse, ekspresseerides viiruse onkoproteiine E6 ja E7, mis seostuvad mitmete raku elutsükli reguleerivate valkudega (7–10). E7 seostub inhibeerivalt retinoblastoomi geeni kodeeritud pRb-ga, mille roll on inhibeerida tsükliinist sõltuva kinaasi inhibiitori p16(INK4a) geeni ekspressiooni. Tulemuseks on p16 üleekspressioon (11). Emakakaeladüsplaasia ja -vähi korral kaasneb suure riskiga HPV ekspressiooniga spetsiifiline p16 üleekspressioon (5, 12, 13).

### **Emakakaelavähi kantserogeneesi morfoloogilised astmed**

Varane kartsinogenees leiab enamjaolt aset emakakaela lameepiteelis, endotservikaalse silinderepiteeli piiril (vt jn 3).

Selles ülemineku- ehk transformatsioonitoonis toimub normis sekretoorse silinderepiteeli asendamine (transformatsioon, metaplaasia) lameepiteelirakkudega. Esimesed morfoloogilised muutused on rakkude atüpism, tuumade hüperkromaasia ja mitootilise aktiivsuse kasv. Muutusi võib leida kõigis epiteelikihtides, ka basaalkihis, võimalikud on atüüpilised mitoosid. Kuni säilib rakkude tsütoplasma normaalne küpsemine ja kihistumine epiteeli ülemise kahe kolmandiku paksuses, klassifitseeritakse kahjustus nõrgaks düsplaasiaks. Nõrga düsplaasia tsütoloogiliselt spetsiifiliseks leiuks on haloga ümbritsetud, hüperkroomse ja suurenenud tuumaga koilotsüüdid (vt jn 2A ja 2B) (3). Patohistoloogilise leiu kirjeldamisel on kasutusel lühend CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*), millega tähistatakse emakakaela epiteelisest uudismoodustist. Emakakaela äge tsütoloogilisel hindamisel Bethesda süsteemis (14) on CIN 1 vasteks LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*), madala astme lamerakuline epiteelisisene kahjustus. Varased vähieelsed muu-



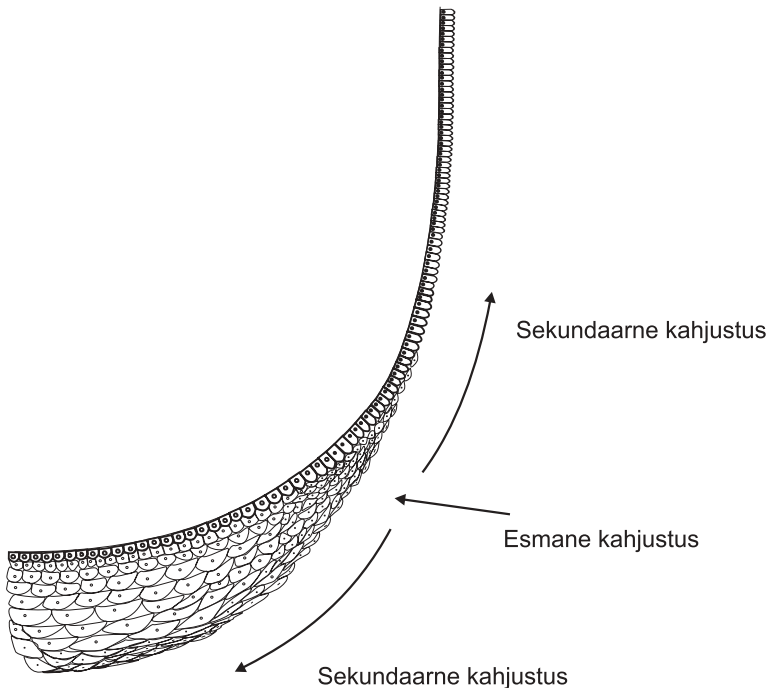
**Joonis 2. Emakakaela prekanterooside ja vähi erinevad arenguastmed tsüto- ja histopatoloogiliselt.** A, D, E: emakakaela äige tsütoloogiline uuring, Papanicolaou värving; B, E, H: patohistoloogiline uuring, hematoksüliin-eosiinvärving; C, F, I: immunohistokeemiline värving CINtec™ p16<sup>INK4a</sup> histoloogia reaktiivide komplekt (DakoCytomation) lahjendus 1 : 25. A. Nõrgale düsplaasiale (LSIL) on iseloomulikud koilotsüüdid (x 400). B. Teravat kondüloomi (CIN 1) iseloomustab paksenenud epiteel, mille parabasaal- ja keskkihis näeme rohkesti koilotsüüte (nooled) ja pinnal parakeratoosi (x 100). C. Teravas kondüloomis värvub p16 positiivselt ainult rakkude tsütoplasma üksikute hajusate kolletena. D. Rasket düsplaasiat (HSIL) iseloomustavad ebaküpsed, hüperkroomsete ja suurenenud tuumadega rakud epiteeli parabasaal- ja keskkihist (pikk nool), mille tuuma/tsütoplasma suhe on suurem võrreldes normaalsete pinnakihi-rakkudega (lühikesed nooled) (x 400). E. raskele düsplaasiale (CIN 2) on iseloomulik epiteelirakkude küpsemise ja kihistumise häirumine rohkem kui kahe kolmandiku ulatuses ning arvukad mitoosid ja atüüpilised rakud kõigis epiteelikihtides. Epiteeli pindmises kihis on näha rakkude sarvestumist (parakeratoos) (x 200). F. Raske düsplaasia puhul on tugevalt p16 positiivselt värvunud rakutuomad ja tsütoplasma ühtlase difuusse kihina, korreleerudes patohistoloogilise kahjustuse ulatusega (x 200). G. Sarvestuvat lamerakulist vähki iseloomustavad rakkude tugev pleomorfism, ebaühtlased kontuurid, hüperkroomsed ja suurenenud tuumad (x 400). H. Sarvestuva lamerakulise vähi invasioon emakakaela näärmes ja stroomasse (x 200). I. Sarvestuva lamerakulise vähi rakud värvuvad ühtlaselt, difuusselt, tugevalt, p16-positiivselt (x 200).

tused ei ole püsivad. CIN 1/LSIL võib ilma ravita iseeneslikult taandareneda kuni 62%-l juhtudest (3, 15) (vt jn 4).

Kasvajalise protsessi arenedes raskeks düsplaasiaks (CIN 2-3) kahjustub epiteelirakkude tsütoplasma diferentseerumine sedavõrd, et normaalselt kihistunud rakke on võimalik leida vaid epiteeli pindmises kolmandikus (vt jn 2E). *Carcinoma in situ* (preinvasiivne lamerakk-kartsinoom, emakakaela Bowen'i tõbi, invasiooni

tunnusteta epidermoidne vähk) korral puudub epiteeli küpsemine täiesti ning see koosneb kogu paksuses atüüpilistest rakkudest. CIN 2-3 ja *carcinoma in situ* vasteks tsütopatoloogias on HSIL (*high-grade SIL*) (vt jn 2D) (3).

Kasvaja ei arene samas paigmes kahjustuse astmelise ülemineku teel (näiteks CIN 1 - CIN 2 - CIN 3), vaid enamikul juhtudel tekivad raskema astme kahjustused kõrvalasuvast epiteeli piirkonnas. Protsess võib algkoldest levida mölemas, s.o nii



**Joonis 3. Primaarsed ja sekundaarsed muutused enamiku epidermoidsete emakakaela-vähkide korral.** Esmased muutused toimuvad transformatsioonitoonis (horisontaaljoon). *Portio* lameepiteeli suunas (nool alla) levides areneb nõrk düsplaasia, mis võib mõnel juhul edasi areneda lamerakuliseks vähiks. Endotservikaalkanali suunas leviv kahjustus (nool üles) viib raske düsplaasia tekkeni, millest areneb endotservikaalne adenokartsinoom (autori joonis Kossi (3) järgi).

*portio* kui ka emakakaelakanali suunas (vt jn 3). *Portio*'le levides säilitab kasvaja suuresti sealse lameepiteeli omadused nagu suhteliselt korrapärase kihistuse ja kalduvuse sarvestuda (vt jn 2G ja 2H). Emakakaelakanalit haarav kasvaja meenutab morfoloogiliselt erinevas küpsusastmes endotservikaalse epiteeli lamerakulist metaplaasiat, koosnedes valdavalt väikestest, vähesarvestuvatest rakkudest. Sel teel arenevad väikerakuline vähk ja emakakaela adenokartsinomid (3).

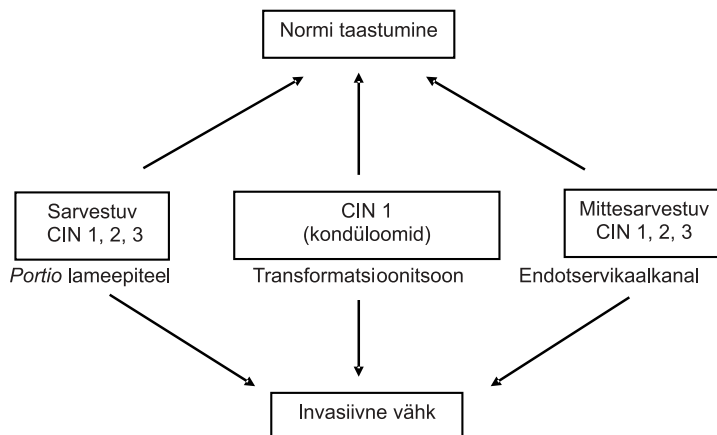
Intraepiteliaalsed vähieelsed muutused ei ohusta patsiendi elu, kuna nad ei metastaseeru. Oht elule on seotud invasiooniga, kui vähk murrab läbi basaalmembraani emakakaela stroomasse (vt jn 2H). Kõige sagedamini (kuni 30%-l juhtudest) arenevad vähiks raske düsplaasia ja *carcinoma in situ*, kuid on kirjeldatud CIN 1 progresseerumist vähiks (kuni 0,5%-l juhtudest) (3). Kuni pooled ras-

ketest düsplaasiatest ja veerand *carcinoma in situ* juhtudest võivad siiski spontaanselt taandareneda (vt jn 4) (3).

Raske düsplaasia ja *carcinoma in situ* morfoloogiline eristamine on sageli subjektiivne ega oma prognostilist väärtust. Prognostilise hinnangu andmine on raskendatud ka üksikute atüüpiliste rakkude leidmisel või piiratud koematerjalil. HPV tüpiseerimine patsiendil ei anna veel ettekujutust, kas kahjustuse on põhjustanud HPV integreeritud või episomaalne vorm. HPV integreerumisele genoomi viitab p16 üleekspressioon, mida saab hinnata immunohistokeemiliselt.

### **p16 immunohistokeemiline hindamine**

Immunohistokeemilisel värvimisel on soovitatav valida selline antikehade lahendus, millega saavutatakse optimaalne suhe madala tausta ning kõrge spetsiifilise värvingu vahel (5). Spetsiifiliselt



**Joonis 4. Emakakaela kartsinogeneesi etapid.** Kõik prekantseroosi vormid võivad taandareneda (normi taastumisega) või progresseeruda invasiivseks vähiks. Progressioon vähiks on kõige tõenäolisem CIN 2 või 3 korral (autori joonis Kossi (3) järgi).

positiivseks hinnatakse p16 immunohistokeemilist reaktsiooni rakutuumades (16, 17). Sageli värvuvad samal ajal nii tuumad kui ka tsütoplasma, osa autoreid peab seda samuti spetsiifiliseks (13, 18–20). Tsütoplasma nõrka värvumist üksinda peavad kõik autorid üksmeelselt negatiivseks.

Oluline on hinnata värvumise jaotumist epiteeli kihtides. Värvingut võib hinnata difuusselt positiivseks, kui peaaegu kõik epiteelirakud värvuvad katkematu horisontaalse kihina limaskesta täies või osalises paksuses (5) (vt jn 2F ja 2I). Samad autorid eristavad ka veel koldelist värvumist, mille puhul eristuvad üksikud rakud ja rakurühmad samas epiteelikihis.

Positiivse kontrollina sobib kasutada emakakaelavähi preparaati, aga ka teadaolevalt kõrge p16 ekspresiooniga rakke nagu naha melanotsüüdid (21) või SiHa rakuliini (5). Igas preparaadis on olemas negatiivne kontroll bioptaadi servadel või HPV-kahjustuseta alad.

Nõrk või koldeline p16 värving võib esineda proliferueeruvates fibroblastides, endoteelirakkudes, osas põletikurakkudes vähikolde ümbruses ning hüperplastilistes endotservikaalnäärmetes (12). Endomeetriumi kartsinoomides puudub p16 ülekspressiooni seos HPVga (22).

### **p16 ekspresioon seoses HPV tüübi ja esinemisvormiga**

Suure riskiga HPV-16/18 puhul on leitud peaaegu alati immunohistokeemiliselt ühtlaselt tugev difuusne p16 ekspresioon (5, 12). Biopaatides, milles esines keskmise riski tüübiga HPV-31/33/51, leiti osal juhtudel tugev difuusne, osal koldeline p16 ekspresioon, kuid osa preparaate olid p16-neegtiivsed (5). Väikese riskiga HPV-6/11 sisaldavad rakud ei värvu p16 suhtes üldse või esineb üksikjuhtudel nõrka koldelist värvumist. HPV-negatiivsed koed on üldjuhul ka p16-negatiivsed, kuid üksikjuhtudel on kirjeldatud koldelist p16-positiivset värvingut (5, 12).

Kui määrati *in situ* hübriidisatsioonil HPV esinemine episomaalses või integreeritud vormis ning tehti paralleelselt p16 immunohistokeemiline uuring (5), selgus, et kõikidel integreeritud vormis HPV (n = 28) juhtudel esines tugev difuusne p16 värving. 27 juhul (96%) oli tegemist suure riskiga HPV-16/18 tüvega. Vaid ühel juhul leiti integreeritud vormis keskmise riskiga HPV-31/33/51. Kui HPV esines episomaalses vormis, oli p16 enamjaolt (85%-l juhtudest) negatiivne ning isoleeritud viirustüübiks 88%-l juhtudest väikese riskiga HPV-6/11. Siiski leiti ka seitsmel suure riskiga HPV juhtumil

viiruse esinemine episomaalses vormis. Neil juhtudel ei sedastatud p16 ekspressiooni suurenemist ja autorite arvates võis tegemist olla taandarengujärgus kahjustusega (5). Lisaks tuleb silmas pidada, et osa vähijuhtude patogenees võib olla p16-st sõltumatu.

HPV esinemisvormi, p16 immunohistokeemilise värvumise ja kliinilis-morfoloogilise leiu vahel kehtib seos, mille kohaselt kerge düsplaasia korral (näiteks kondüloomides) on enamikul juhtudel HPV episomaalses vormis ja immunohistokeemiline värving p16-negatiivne või hajus-koldeline (5). Samalaadsed tulemused oleme saanud oma osakonna praktikas (vt jn 2C). Raske düsplaasia ja *in situ* vähi korral on enamikul juhtudel tegemist integreeritud HPVga, mis annab immunohistokeemiliselt tugeva difuusse värvingu (5) (vt jn 2F). Seejuures kattub p16-positiivselt värvunud ala histoloogilise koekahjustuse ulatusega. Invasiivsele emakakaelavähile on iseloomulik tugev difuusne p16 värving (vt jn 2I).

HPV vormi ja p16 ekspressiooni korrelatsiooni alusel on p16 immunohistokeemilise meetodi tundlikkuseks hinnatud 100% ja spetsiifilisuseks 87%,

sealjuures positiivne prognostiline väärtus on 72% ja negatiivne prognostiline väärtus 100% (5).

**Kokkuvõttes** viitab positiivne p16 immunohistokeemiline värving emakakaelakahjustuses integreeritud HPV olemasolule ja seega viiruse suurele onkogeensele potentsiaalile. Tuleb silmas pidada, et meetodil ei ole suure riskiga HPV puhul alati täit prognostilist tähendust, sest üksikjuhtudel võib episomaalses vormis esineva viiruse puhul puududa p16 üleekspressioon. Samas kattub p16 värving sageli histoloogilise koekahjustusega, võimaldades täiendavat informatsiooni kahjustuse ulatuse kohta. Oma patoloogiakeskuse praktikas oleme seda kasutanud abistava diagnostilise meetodina piiratud ja ebaselge patohistoloogilise leiu täpsustamisel.

#### Tänuavaldus

Tänan Kaia Karjat ja Ene Kivistot tsütoloogiliste ja histoloogiliste preparaatide ettevalmistamise eest; kolleege Erik Tampi, Ilmi Reinmaad, Jelena Bogovskajat ja Eola Valdret käsikirja tähelepaneliku lugemise ja soovitude eest.

#### Kirjandus

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
2. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17–27.
3. Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Vol.1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
4. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328–37.
5. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. *Hum Pathol* 2006;37:513–9.
6. Sild K. Veise papilloomiviiruse tüüp 1 E2 valgu tuumasiseste interaktsioonide ja lokaliseerimise kirjeldamine (magistritöö). Tartu; 2004.
7. Couturier J, Sastre-Garau X, Schneider-Maunoury S, et al. Integration of papillomavirus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *J Virol* 1991;65:4534–8.
8. von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002;38:2229–42.
9. Peter M, Rosty C, Couturier J, et al. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. *Oncogene* 2006;25:5985–93.
10. De Marco L, Gillio-Tos A, Bonello L, et al. Detection of human papillomavirus type 16 integration in preneoplastic cervical lesions and confirmation by DIPS-PCR and sequencing. *J Clin Virol* 2007;38:7–13.
11. Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4350–4.
12. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998;153:1741–8.
13. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16INK4 as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92:276–84.

14. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York, Berlin, Heidelberg etc: Springer; 2004.
15. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665–9.
16. Geradts J, Kratzke RA, Niehans GA, et al. Immunohistochemical detection of cyclin-dependent kinase inhibitor 2/multiple tumor suppressor gene 1 /CDKN2/MTS1) product p16INK4A in archival human solid tumors: correlation with retinoblastoma protein expression. *Cancer Res* 1995;55:6006–11.
17. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, et al. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003;91:476–85.
18. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Kraus-Poppinghaus A, et al. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16MTS1, p21WAF1, and p27KIP1 in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Archiv* 2001;439:55–61.
19. Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003;162:747–53.
20. Murphy N, Ring M, Killalea AG, et al. p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopses and ThinPrep smears. *J Clin Pathol* 2003;56:56–63.
21. Zhang H, Rosdahl I. Deletion in p16INK4a and loss of p16 expression in human skin primary and metastatic melanoma cells. *Int J Oncol* 2004;24:331–5.
22. Horn LC, Richter CE, Einenkel J, et al. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:193–6.

## Summary

### Immunohistochemical detection of human papilloma virus-associated (over)expression of p16 in differential diagnosis of cervical cancer and dysplasias

Cervical dysplasias and cancers associated with high-risk human papilloma virus (HPV) have shown overexpression of the p16 protein. This cyclin-dependent kinase inhibitor is a cell cycle regulator and its overexpression in anogenital neoplasia depends on the physical status (episomal or integrated) of HPV. Low-risk HPV mostly stays in its episomal form and causes cellular atypism, mild dysplasia and condyloma. Integration of high-risk HPV in host cellular DNA is associated with neoplastic progression, resulting in overexpression of its oncoproteins, and further in the compensatory overexpression of p16. Screening for p16

overexpression allows discrimination between the lesions associated with integrated HPV and the lesions associated with episomal HPV or without HPV. However, in a few cases there is no overexpression of the p16 protein in lesions harbouring high-risk episomal HPV.

At the Pathology Centre of East Tallinn Central Hospital, p16 immunohistochemistry is used as diagnostic support in the case of a limited or unclear pathohistological finding. We enclosed some of our cases for illustrative purposes.

ave.minajeva@itk.ee