ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA DO MELANOMA CUTÂNEO

Claudia Adriane Kuhn (PIBIC/Fundação Araucária), Mario Rodrigues Montemor Netto (Orientador), e-mail: montemornetto@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências da Saúde e Medicina.

Medicina / Anatomia Patológica e Patologia Clínica

Palavras-chave: Imuno-histoquímica, Melanoma, Marcadores biológicos.

Resumo

O Melanoma Cutâneo (MC) é a forma mais agressiva de câncer de pele. Estudos indicam uma relação entre os hormônios sexuais e o índice de proliferação celular (Ki-67) com o MC. O objetivo desse trabalho foi analisar o perfil molecular de pacientes com MC invasor, verificando a significância prognóstica dos Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP) e Ki-67. Trata-se de um estudo caso-controle que analisou 179 casos de MC invasor, que ocorreram na região dos Campos Gerais – PR, Brasil, no período de 2002 a 2014. Foi construído um banco de dados com informações imuno-histoquímicas. Posteriormente, os dados foram analisados pelos testes Kolmogorov-Smirnov, Student uni-caudal e exato de Fisher. A incidência de metástases foi maior nos casos de Ki-67 alto (p=0,021). Observou-se que a marcação citoplasmática, tanto pelo RE, quanto pelo RP, está associada com pacientes que não possuem metástases (p=0,006; 0,001 respectivamente). Concluímos que este estudo foi estatisticamente significante, corroborando as evidências do envolvimento dos hormônios sexuais e do Ki-67 na progressão do MC.

Introdução

O câncer é uma doença de etiologia multifatorial, resultante, principalmente, de alterações genéticas, fatores ambientais e do estilo de vida (RITO, 2009). Entre os diferentes tipos de câncer, destaca-se o câncer de pele em suas formas melanoma e não melanoma, sendo o tipo não-melanoma o mais comum na população brasileira (INCA, 2016).

O melanoma é um tumor maligno de pele que se origina a partir da carcinogênese no melanócito normal ou em lesões melânicas prévias que evoluirão para o melanoma (PERES et al, 2012). Mesmo representando apenas 4-6% das neoplasias de pele (MORENO, 2015), é o tumor do órgão de maior importância médica (NASER, 2011). Isso em virtude a sua agressividade e alta capacidade de metastização (INCA, 2016; LONGO, 2011), além do fato de representar ¾ das mortes decorrentes de afecções cutâneas (ARAUJO, 2014). O principal órgão acometido pelo MC é a pele. No entanto, não ocorre de maneira exclusiva, podendo acomete qualquer órgão que contenha melanócitos, desde meninges, mucosas e olhos (LONGO, 2011; THORNE, 2007).

No ano de 2013, 1.547 óbitos decorrentes de MC foram relatados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Para o ano de 2016, estima-se 5.670 novos casos no Brasil (INCA, 2016).
Existem fatores clínicos e patológicos associados com o curso da doença. Fatores, esses que nos auxiliam com o prognóstico e escolha do tratamento adequado. Dentre os típicos fatores prognósticos que encontramos histologicamente estão: espessura de Breslow, espessura de Clark, o tipo histológico de melanoma, além de presença ou não de ulceração, taxa mitótica, dentre outros (LEVI et al, 1999; MARGHOOB et al, 2000).
Pesquisas envolvendo o tumor primário veem sendo empregadas para a busca de novos marcadores biológicos que apresentem fator prognóstico ao MC. Entretanto, estudos deste caráter, que confirmem ou identifiquem a expressão de moléculas que sugiram uma maior ou menor agressividade do MC, apresentam-se insuficientes e com pouca significância para a prática clínica. (KYCLER et al, 2006).
Como ainda existem poucos estudos relacionados à marcadores biológicos de melanoma cutâneo, a fim de melhorar o prognóstico e as estratégias de tratamento do paciente, este estudo tem como objetivo ampliar os conhecimentos sobre tal patologia. Espera-se gerar uma ferramenta relevante para o prognóstico e o tratamento dos pacientes com melanoma.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo caso controle, que avaliou 179 pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo invasor no período de 2002 a 2014.

a) Pacientes
A seleção de pacientes foi realizada através do registro de biopsias de pele da clínica Patologia Médica de Ponta Grossa LTDA, na qual foram englobados todos os diagnosticados com melanoma cutâneo invasor entre os meses de janeiro de 2002 e dezembro de 2014. Foram excluídos da análise todos com pacientes com melanoma in situ.
Com os pacientes previamente selecionados, realizou-se a busca dos respectivos exames anatomopatológicos utilizando o software de busca Patho Control® e, em seguida, os materiais que viriam a ser analisados (lâminas de histologia e blocos de parafina condizentes) foram separados. Os dados clínicos dos pacientes foram coletados por meio de prontuários eletrônicos do Instituto Sul Paranaense de Oncologia (ISPON) em Ponta Grossa, Paraná.

b) Variáveis incluídas e analisadas
Foram incluídas na análise apresença ou não metástase e óbito.
Todos os MC foram avaliados quanto aos receptores hormonais para estrogênio (RE) e progesterona (RP) e quanto à imunomarcação de Ki-67. Ambos os marcadores foram testados por imuno-histoquímica.

c) Análise estatística
Os grupos foram testados para a normalidade utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças estatísticas das médias entre os grupos foram determinadas utilizando-se o teste de Student. A comparação das variáveis categóricas foi realizada através do teste exato de Fisher, sendo considerados significativos os

valores de P<0,05. Os dados quantitativos são apresentados em média e desvio padrão e os dados qualitativos são apresentados em número absoluto e porcentagem. A análise estatística foi realizada através do programa MedCalc versão 15.2.

Resultados e Discussão

Foram incluídos no estudo 179 casos de melanoma cutâneo invasor. De acordo com os prontuários, os pacientes foram divididos em dois grupos: melanoma com metástase (grupo A) e melanoma sem metástase (grupo B).

a) Característica imuno-histoquímicas
Foi encontrado uma alta imunomarcação de Ki-67 em 25% da amostra do grupo A e em 10,24% do grupo B (P=0,021).
O RE positivo foi observado em 9,62% dos pacientes do grupo A e em 9,45% do grupo B (P=1,00). A marcação granular fina citoplasmática por RE ocorreu em 46,15% dos casos do primeiro grupo e, em 63,35% nos do segundo (P=0,006). Já a marcação citoplasmática com presença de marcação membranar foi visualizada em 7,69% vs 14,17% (P=0,223).
O RP positivo estava presente em 15,38% dos casos do grupo A e em 12,6% do grupo B (P=0,81). Nessa mesma ordem de comparação, a marcação granular fina do citoplasma por RP aconteceu em 38,46% vs 62,2% (P=0,001) e, a marcação citoplasmática com marcação membranar em 11,54% vs 6,3% (P=0,81).

Conclusões

Este estudo foi estatisticamente significante, uma vez que se evidenciou a existência de um envolvimento dos hormônios sexuais e do índice de proliferação celular, Ki-67, na progressão do MC.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação Araucária por ter disponibilizado a bolsa e com isso, permitido a realização desse trabalho. Agradecemos, também às equipes do Laboratório Patologia Médica e Instituto Sul Paranaense de Oncologia; à Dra. Lúcia de Noronha, à Marina e ao Seigo da PUC-PR por terem viabilizado a realização desta pesquisa.

Referências

ARAUJO, Izabella Costa, et al. Melanoma Cutâneo: aspectos clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos de um centro de formação em Belo Horizonte. Rev. Bras. Cir. Plást, v. 29, n. 4, pp.497-503, 2014
INCA- Instituto Nacional do Cancer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao Acessado em 07/04/2016.

KYCLER, Witold, et al. Prognostic factors in melanoma. Rep Pract Oncol Radiother, v. 11, n. 1, p. 39-48, 2006.
LEVI, Fabio, et al. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. Int J Cancer, v. 78, n. 3, p. 315–319, Oct. 1998
LONGO, Dan, et al. Medicina Interna de Harrison. 18 ed. New York: The McGraw-Hill; 2011.
MARGHOOB, Ashfaq A, et al. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and American Joint Committee on Cancer Staging. Cancer, v. 88, n. 3, p. 589–95, 2000.
MORENO, Marcelo; CONTE, Bruna; MENEGAT, Eduardo. Diferenças Clínico-Epidemiológicas entre Pacientes Masculinos e Femininos com Diagnóstico de Melanoma Cutâneo no Oeste de Santa Catarina. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 61, n. 1, p. 15-21, 2015.
NASER, Nilton. Melanoma cutâneo: estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do sul do Brasil, de 1980-2009. An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 932-941, 2011.
PERES, Letícia Pangendler et al. Clinical and histopathological profile of basal cell carcinoma in a population from Criciúma, Santa Catarina, Brazil. An Bras Dermatol. v. 87, n. 4, p.657-659, 2012.
RITO, C.; MACERA, P.JR. Microscopia confocal reflectante aplicada ao diagnóstico do melanoma cutâneo. An. Bras. Dermatol. v. 84, n. 6, p. 636-642, 2009.
THORNE, Charles. Grabb and Smith's plastic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.960, 2007.