

INTRODUÇÃO

O câncer de lábio é responsável por cerca de 25% de todas as neoplasias malignas da cavidade oral. Dentre os cânceres de lábio, o carcinoma espinocelular (CEC) desempenha importante papel, por ser responsável por cerca de 95% de todos os casos. O principal iniciador e promotor do CEC de lábio é a exposição crônica à radiação UV sem o uso de proteção e a lesão potencialmente maligna que pode ocorrer ao longo da fotocarcinogênese labial é a queilite actínica (QA). As alterações epiteliais observadas nas QA e CEC de lábio vem sendo estudadas por meio de diferentes marcadores, a fim de observar os fatores de diagnóstico e prognóstico para ambas as lesões.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi analisar a imunomarcagem do Ki-67, TGF-β1 e elastina em QA e CEC de lábio inferior com intuito de verificar um possível papel destas proteínas na fotocarcinogênese labial, bem como correlaciona-las com fatores de risco, graduação histológica a acompanhamento dos pacientes.

METODOLOGIA

ANÁLISE DEMOGRÁFICA

Foram avaliados 96 prontuários de pacientes com diagnóstico de QA e 179 prontuários de pacientes com diagnóstico de CEC de lábio diagnosticados entre os anos de 1996 e 2010 no HCPA.

- Somente foram incluídos prontuários que apresentaram 70% ou mais das informações necessárias para o levantamento.

ANÁLISE MORFOLÓGICA

A análise morfológica foi feita com as lâminas coradas por H/E por revisadas por dois patologistas experientes, sem conhecimento prévio dos dados demográficos e características clínicas relativas às amostras.

- As QA foram classificadas de acordo com Barnes *et al.* (2005) e os CEC foram classificados de acordo com Bryne *et al.* (1992).

ANÁLISE IMUNOISTOQUÍMICA

Para os cortes histológicos de CEC imunomarcados pelo Ki-67, o número e percentual de células positivas foram avaliados em cada caso. Foram contadas 1000 células num aumento de 400x.

- Para o marcador TGF-β1, foi realizada a análise semi-quantitativa por meio de escores considerando o percentual de células positivas tanto no epitélio como no conjuntivo. Os casos foram classificados em: escore 0 (0 a 10%), escore 1 (10 a 50%), escore 2 (mais de 50%).

* Informações coletadas: dados demográficos, exposição a fatores de risco, características clínicas, terapêutica, evolução e acompanhamento dos pacientes.

* As análises qualitativas e quantitativas foram realizadas utilizando o programa SPSS 20.0.

RESULTADOS

Tabela 1. Aspectos demográficos e clínicos dos pacientes com CEC e QA.

Clinical Features	AC* (n=29)	LSCC** (n=53)	p-value*
Age	64.27±15.59	63.31±13.04	p=0.9
Gender			
Male	24 (82.8%)	45 (84.9%)	
Female	5 (17.2%)	8 (15.1%)	p=0.79
Ethnic Group			
Caucasian	29 (100%)	53 (100%)	-
Residence			
Urban	24 (82.8%)	39 (73.6%)	
Rural	5 (17.2%)	14 (26.4%)	p=0.34
Sun Exposure			
Yes	25 (80.2%)	34 (64.2%)	
No	4 (19.8%)	19 (35.8%)	p=0.15
Tobacco Consumption			
Yes	21 (72.4%)	36 (67.9%)	
No	8 (27.6%)	17 (32.1%)	p=0.4
Clinical Aspects			
Ulcer	9 (31%)	41 (77.4%)	
Spot/Plaque/nodule	20 (69%)	12 (22.6%)	p<0.01
Pain			
Yes	2 (6.9%)	12 (22.6%)	
No	27 (93.1%)	41 (77.4%)	p=0.07
TNM			
III	-	35 (66%)	
III/IV	-	18 (34%)	
Size			
<2cm	26 (89.7%)	-	
2-4cm	2 (6.9%)	-	
>4cm	1 (3.4%)	-	

*Adinic Cheilitis
**Lip Squamous Cell Carcinoma
*Chi-square test

ANÁLISE DEMOGRÁFICA

Todos os casos de QA (n=4) que evoluíram para CEC eram ulcerados, de pacientes fumantes que não usavam proteção solar, < 2cm, que foram removidos parcialmente e em um período menor do que 5 anos de acompanhamento.

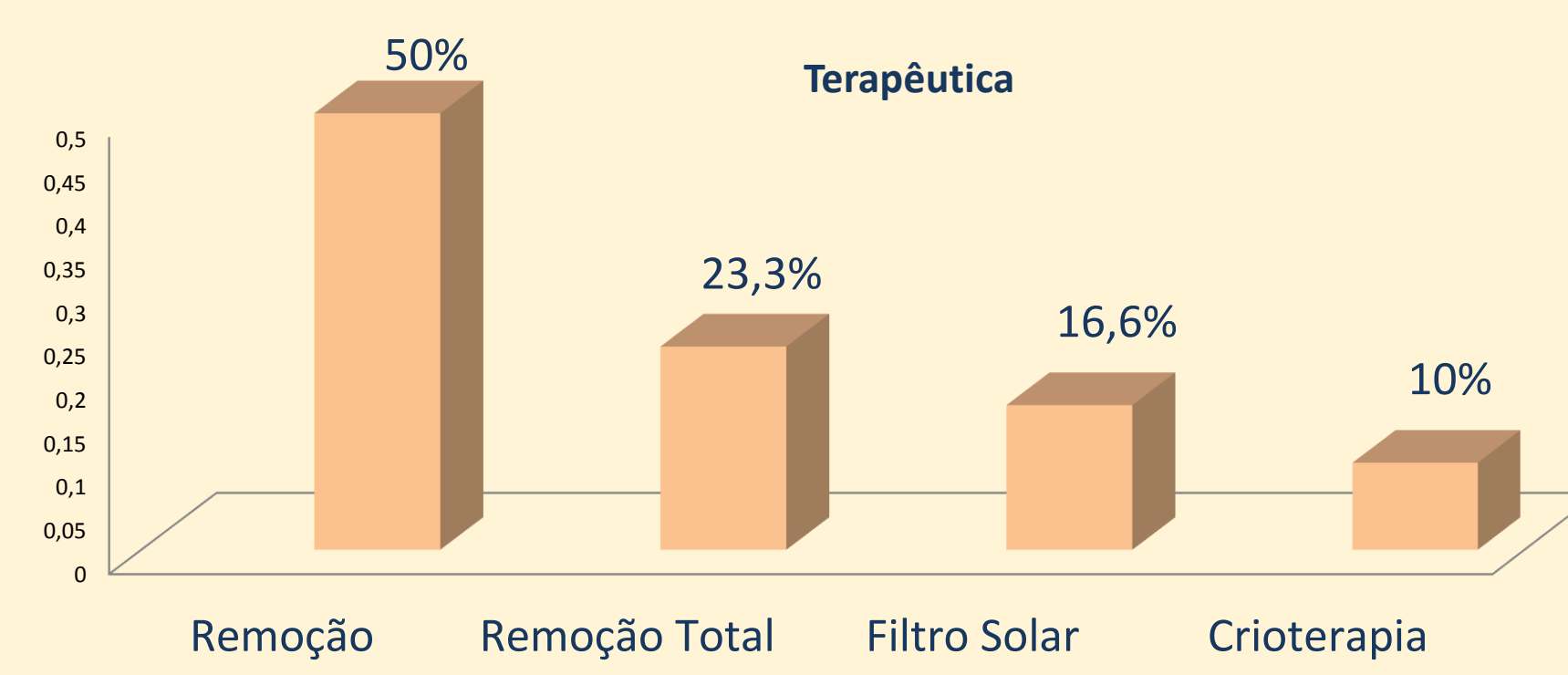


Gráfico 1. Frequência dos tratamentos realizados nos casos de QA.

Todos os casos de CEC (n= 4) que recidivaram eram de pacientes fumantes, que não usavam proteção solar e em um período menor do que 5 anos de acompanhamento.

- Exposição ao sol: 20,2 vezes mais chance de QA evoluir para CEC^δ
- Não usar proteção solar: 15,7 vezes mais chance de QA evoluir para CEC^γ

^δ Regressão logística: p=0.03 ^γ Regressão logística: p=0.04 IC=95%

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E IMUNOISTOQUÍMICA

Tabela 2. Graduação histopatológica das lesões de QA e CEC e imunomarcagem dos anticorpos Ki-67, TGFβ-1 e elastina.

	Graduation	AC*				LSCC**			
		Non dysplastic 5 (17.2%)	Low dysplasia 9 (31.1%)	Moderate dysplasia 6 (20.5%)	Severe Dysplasia 9 (31.1%)	Low 34 (64.2%)	Moderate and High 19 (35.8%)	TOTAL 53 (100%)	TOTAL 53 (100%)
Ki-67	<10%	6 (100%)	7 (77.7%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (43.3%)	32 (84.1%)	4 (21.1%)	36 (67.9%)
	10-50%	0 (0%)	0 (0%)	6 (83.3%)	1 (11.2%)	6 (20%)	2 (6.9%)	12 (63.2%)	14 (26.5%)
	>50%	0 (0%)	2 (23.3%)	1 (16.7%)	8 (88.8%)	11 (36.6%)	0 (0%)	3 (16.7%)	3 (6.6%)
	p-value ^ε								
TGF-β1 Epithelial	<10%	1 (20%)	3 (33.3%)	6 (100%)	9 (100%)	19 (65.5%)	6 (17.5%)	17 (89.4%)	23 (43.4%)
	10-50%	4 (80%)	4 (44.5%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (27.6%)	24 (70.5%)	2 (10.6%)	26 (49.1%)
	>50%	0 (0%)	2 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.9%)	4 (11.7%)	0 (0%)	4 (7.6%)
	p-value ^ε								
TGF-β1 Connective	<10%	1 (20%)	4 (44.5%)	6 (100%)	9 (100%)	20 (69%)	4 (11.7%)	17 (89.4%)	21 (39.6%)
	10-50%	2 (40%)	3 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (17.2%)	17 (50%)	2 (10.6%)	19 (36.8%)
	>50%	2 (40%)	2 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (13.8%)	13 (38.3%)	0 (0%)	13 (24.8%)
	p-value ^ε								
Elastin	Score 0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (29.4%)	4 (21%)	14 (26.4%)
	Score +1	1 (20%)	2 (22.2%)	0 (0%)	1 (11.1%)	4 (13.8%)	21 (61.8%)	14 (73.7%)	35 (66%)
	Score +2	1 (20%)	5 (55.5%)	5 (83.3%)	4 (44.4%)	15 (51.7%)	3 (8.8%)	1 (5.3%)	4 (7.6%)
	Score +3	3 (60%)	3 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	10 (34.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value ^ε									>0.05

Gráfico 2. Diagrama de dispersão representando o percentual de marcação de Ki-67 e TGFβ-1 epitelial em QA (A) e CEC de lábio (B). (Coeficiente de correlação de Pearson, p<0,05)

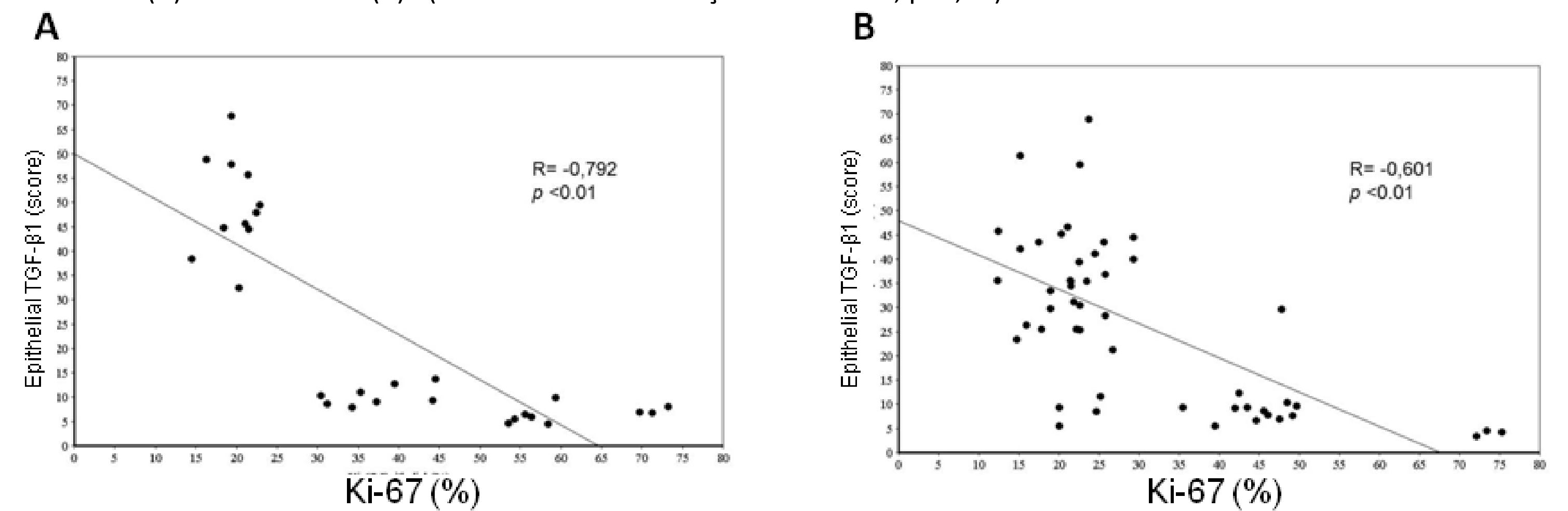


Figura 2. Aspecto histopatológico representativo de três graus diferentes de CEC e imunomarcagem com os diferentes anticorpos. Marcação imunohistoquímica de Ki-67 (A, B e C) e TGFβ-1 (D, E e F).

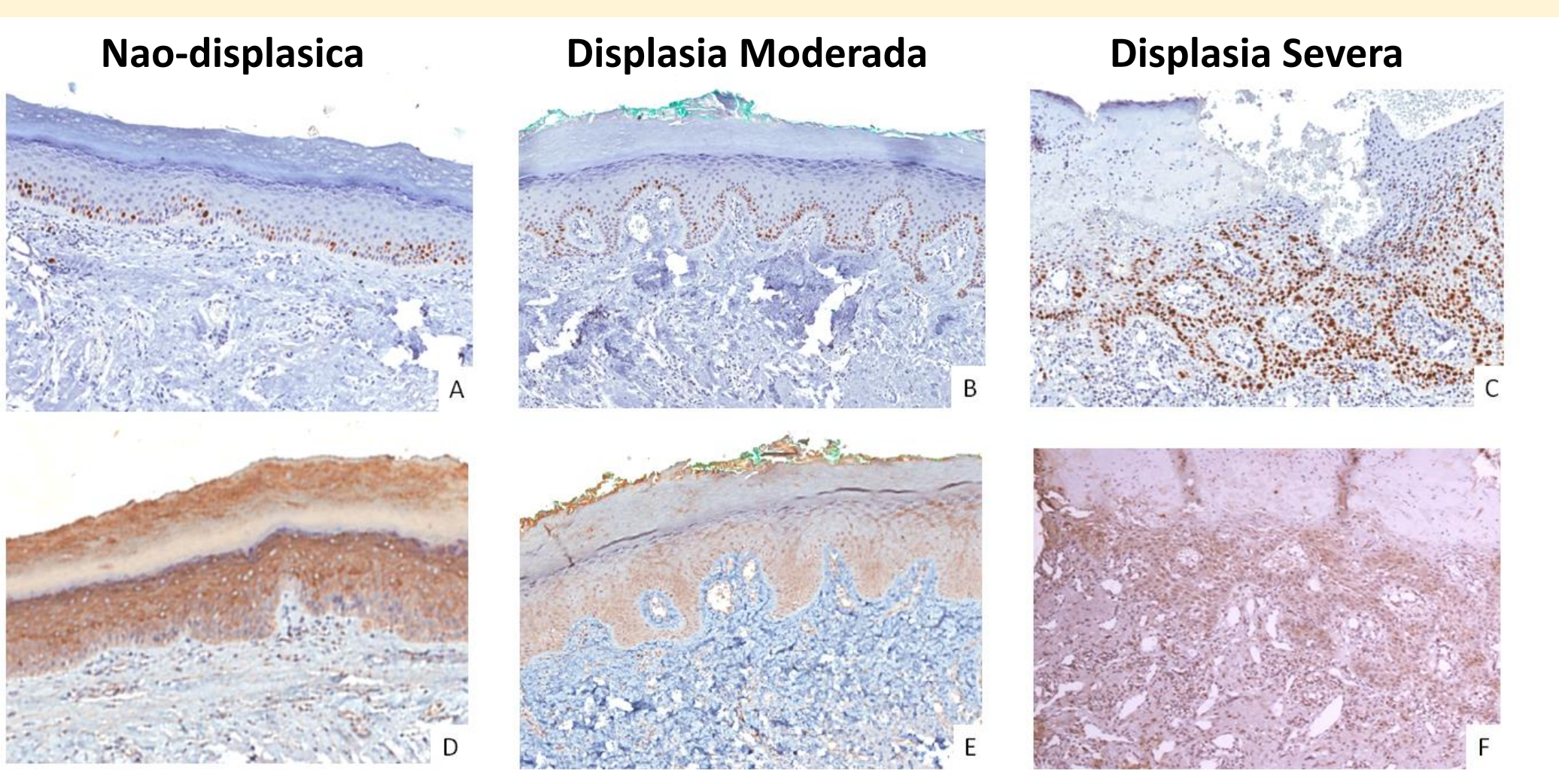
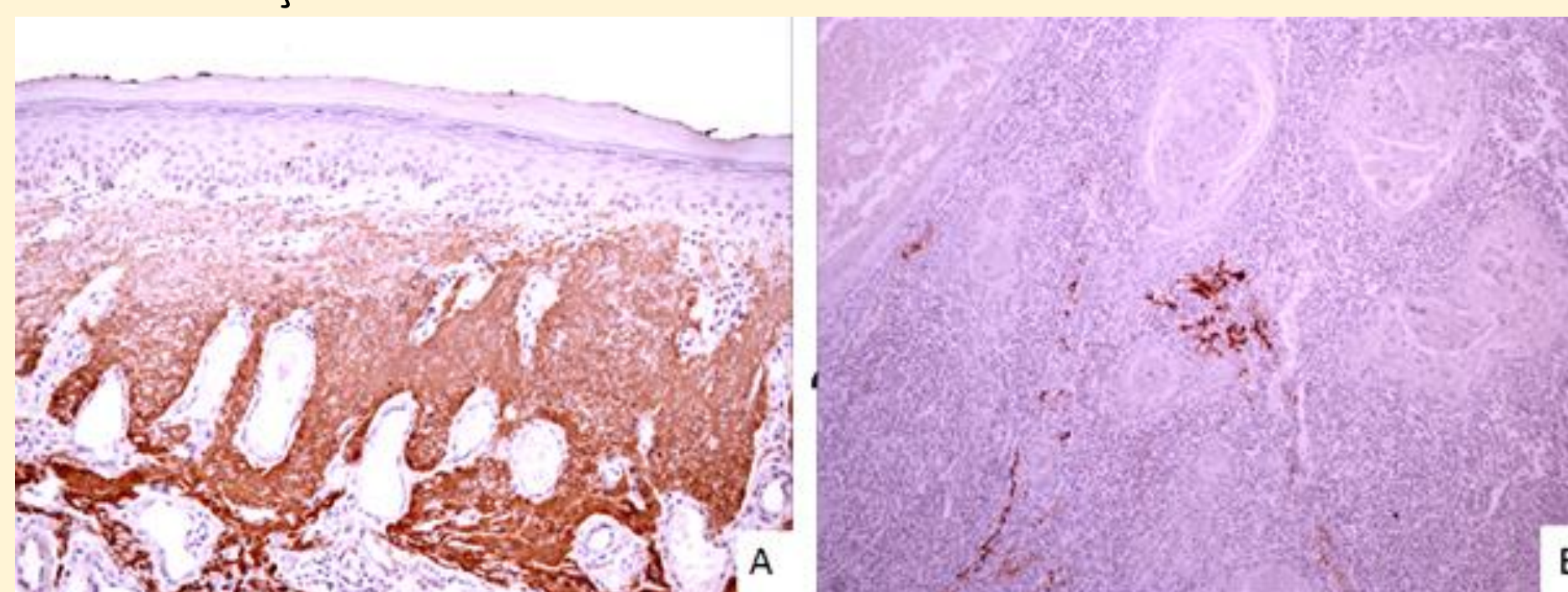


Figura 3. Aspecto histopatológico representativo de QA (A) e CEC (B) e imunomarcagem com elastina.



A QA mostrou aumento de células positivas para o Ki-67 conjuntamente com o aumento do grau de displasia epitelial (p<0,01). Observou-se uma correlação significativa entre o Ki-67 com o consumo de tabaco (p < 0,05), graduação histopatológica (p<0,01) e evolução (p=0,01).

Foi observada uma correlação inversa entre a imunomarcagem de Ki 67 e TGFβ-1 e o grau de displasia epitelial (p<0,01) tanto nos casos de QA quanto de CEC.

Os casos de QA demonstraram uma organização das fibras elásticas como massa difusa e compacta. No CEC a elastose foi mais fina e interrompida quando comparado com as QA, e esta diferença no padrão de imunomarcagem foi estatisticamente significativa entre os grupos (p<0,01).

Nos casos de CEC de lábio houve associação entre maior número de células Ki-67 positivas com a recidiva do tumor (p<0,01). Correlação significativa entre Ki-67 com o consumo de tabaco (p=0,009), graduação histopatológica (p<0,01) e recidiva do tumor (p<0,01) também foi observada.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que as alterações no perfil de Ki-67 e TGF-β1 contribuem para a carcinogênese labial. Além disso, a elastina reflete as alterações da matriz extracelular em QA e CEC de lábio.