

Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica *

Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin squamous cell carcinoma and actinic keratosis

Marilho Tadeu Dornelas¹

Dequítier Carvalho Machado³

Ana Paula Ferreira⁵

Michele Fernandes Rodrigues²

Ângela Maria Gollner⁴

Resumo: FUNDAMENTOS: O câncer de pele é o mais frequente tipo de câncer humano e mostra aumento de sua incidência. Em muitos casos, antes do surgimento do carcinoma, instala-se uma lesão precursora, ceratose actínica, podendo evoluir para carcinoma espinocelular. Estudos buscam determinar os parâmetros com significado prognóstico na predição daqueles tumores que terão comportamento mais agressivo.

OBJETIVO: Avaliar a expressão dos marcadores de proliferação celular (PCNA, Ki-67) e apoptose (p53, Bcl-2), em portadores de carcinoma espinocelular e ceratose actínica.

MÉTODO: Foram estudadas amostras de 30 pacientes: sendo dez portadores do carcinoma espinocelular; dez de ceratose actínica e dez indivíduos livres de lesões submetidos à blefaroplastia.

RESULTADOS: A proteína p53 foi expressa em todos os casos estudados, embora apresentassem padrões quantitativos diferentes. O Bcl-2 foi expresso em baixa intensidade. Em seis casos de ceratose actínica, nas peles de blefaroplastia, e negativo nos casos de carcinoma espinocelular. O PCNA exibiu expressão intensa, em todas as amostras. O Ki-67 apresentou expressão variável, nos casos de carcinoma e de ceratose, e negativo na pele de pálpebra.

CONCLUSÃO: A expressão do Ki-67 e a não-expressão de Bcl-2, no grupo CEC, indica intensificação da atividade proliferativa. Ao passo que, a maior expressão de p53 e Bcl-2, no grupo CA, sugere imortalização celular.

Palavras-chave: Apoptose; Carcinoma de células escamosas; Ceratose; Imuno-histoquímica; Proliferação de células

Abstract: BACKGROUND: Skin cancer is the most frequent type of human cancer and has shown an increase in its incidence. In many cases, before the onset of the carcinoma, there might be a precursor lesion - actinic keratosis, which can develop into squamous cell carcinoma. Studies have been carried out in order to determine the parameters that have prognostic significance in predicting those tumors which have more aggressive behavior.

OBJECTIVE: To evaluate the expression of markers of cell proliferation (PCNA, Ki-67) and apoptosis (p53, Bcl-2) in patients with squamous cell carcinoma and actinic keratosis.

METHOD: We studied samples from 30 patients, ten patients of squamous cell carcinoma, ten with actinic keratosis and ten lesion-free samples from blepharoplasty.

RESULTS: p53 protein was expressed in all cases with different quantitative patterns. Bcl-2 was expressed at low intensity in six cases of actinic keratosis in the skin from blepharoplasty and negative in cases of squamous cell carcinoma. PCNA showed intense expression in all samples. Ki-67 showed variable expression in cases of keratosis and carcinoma and negative in the skin from the eyelid.

CONCLUSION: The high expression of Ki-67 associated with low expression of Bcl-2 indicates proliferation in the carcinoma group. Thus, expression of p53 and Bcl-2 in patients with actinic keratosis indicates cell immortalization.

Keywords: Apoptosis; Carcinoma, squamous cell; Cell proliferation; Immunohistochemistry; Keratosis

Recebido em 03.03.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.09.

* Trabalho realizado no Laboratório de Imunologia e Laboratório de Anátomo Patologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Mestre em Saúde Brasileira na área de Imunologia, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM/UFJF) Juiz de Fora (MG), Brasil.

² Bióloga, Mestre em Saúde Brasileira na área de Imunologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

³ Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Estagiário no Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁴ Coordenadora do Estudo. Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense. Professora Associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁵ Coordenadora do Estudo. Doutora em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP), Professora Associada do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o mais frequente tipo de câncer humano e mostra aumento de sua incidência, nos últimos anos, o que o torna um crescente problema para a saúde pública mundial.¹ O número de casos novos de câncer de pele, estimado para o Brasil, em 2008, foi de 55.890 em homens e 59.120 em mulheres, com risco estimado de 62 casos novos, para cada 100 mil homens e 60, para cada 100 mil mulheres.²

O Carcinoma espinocelular (CEC) representa 20% das neoplasias malignas cutâneas. Origina-se, a partir da proliferação de células escamosas atípicas, tem caráter invasor e pode produzir metástases. Os CECs primários da pele, em geral, originam-se, em regiões expostas ao sol, e podem surgir, a partir de lesões não-invasivas, como: ceratoses actínicas (CA), quelites actínicas, leucoplasias orais e radiodermite crônicas.³

Dados epidemiológicos e moleculares sugerem a existência de uma estreita associação entre a excessiva exposição à radiação ultravioleta (UV), da luz solar e o desenvolvimento do câncer de pele não-melanoma. A radiação UV determina dano específico ao DNA, com mutações no gene supressor p53 nos portadores de Carcinoma espinocelular (CEC), que se desenvolveu em áreas expostas ao sol.⁴ O decréscimo da função no p53 (controle do ciclo celular e apoptose) pode levar à incontrolada proliferação celular, ao acúmulo de DNA mutado e, finalmente, ao câncer.^{5,6}

A expressão das proteínas p53, marcador de apoptose e Ki-67, marcador de proliferação celular, foi estudada em doenças neoplásicas e não-neoplásicas de pele, e os resultados sugerem que a taxa de expressão de p53 e Ki-67 reflete o grau de malignidade, nas neoplasias cutâneas examinadas.^{7,8} Da mesma forma, o estudo de Balassiano foi realizado, com o objetivo de validar a expressão dos marcadores Bcl-2, p53, p53 mutada, caspase-3 e Ki-67, como fatores prognósticos em hiperplasia fibrosa inflamatória, quelites actínicas e carcinomas espinocelulares de lábio inferior. A autora encontrou expressão de p53 e p53 mutada maior, nos CEC, elevada expressão de Ki-67, em todas as lesões e expressão de Bcl-2 crescente, em relação à gravidade das lesões.⁹

Considerando o aumento de novos casos e recidivas frequentes, estudos têm sido intensificados, no sentido de determinar os parâmetros com significado prognóstico na predição daqueles tumores, nos quais terão comportamento mais agressivo, podendo recorrer e evoluir para metástases.³

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a expressão dos marcadores de apoptose (p53, Bcl-2) e proliferação celular (PCNA, Ki-67), em portadores de CEC e CA, através da técnica de imuno-histoquímica, e comparar os resultados obtidos entre estes

grupos e aqueles representados por indivíduos saudáveis, submetidos à cirurgia plástica de pálpebras (blefaroplastia). Além disso, pretendeu-se verificar se há correlação entre os marcadores de apoptose e proliferação celular - nos casos de CA, CEC e nos indivíduos livres de doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas amostras de 30 pacientes, submetidos à cirurgia reparadora, no período de Agosto de 2000 a julho de 2008. Destes dez, com diagnóstico histopatológico de ceratose actínica, dez, com carcinoma espinocelular e dez amostras de pele de pálpebra provenientes de blefaroplastia.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF.

Avaliou-se a expressão dos marcadores p53, PCNA, Ki-67 e Bcl-2, em cortes histológicos das lesões de pele, posto que utilizava a imuno-histoquímica, com o método estreptoavidina-biotina peroxidase. Utilizaram-se, para os marcadores PCNA, Ki-67 e Bcl-2, cortes de tonsila palatina, como controles positivos, e para o p53, cortes de carcinoma de mama positivos.

O perfil imuno-histoquímico das lesões foi considerado como positivo quando as células apresentavam coloração acastanhada, estritamente nuclear para os marcadores p53, PCNA e Ki-67. Para o Bcl-2, foi considerada positiva a marcação citoplasmática.

Optou-se pela análise descritiva da expressão de todos os marcadores, usando o critério de cruzes proposto por Sannino e Shousha,¹⁰ no qual levam em conta a intensidade da coloração e o número de células coradas. Os autores classificaram a intensidade de coloração em: leve, moderada e forte. Quanto ao número de células coradas, consideraram-se negativos os casos em que não se observaram células coradas; nos positivos, sinalizou-se uma cruz (+) quando da presença de ocasionais células positivas; foram sinalizadas duas cruzes (++), nos casos com até 1/3 coradas de moderada intensidade, três cruzes (+++), nos com até 2/3 coradas de moderada e de forte intensidade, ou ainda, de moderada intensidade, em mais de 2/3; e quatro cruzes (++++) , nos que apresentaram coloração de forte intensidade, em mais de 2/3 das células. A quantificação da expressão dos marcadores foi realizada pela observação de três campos microscópicos, com aumento de 100x.

Testes não-paramétricos foram empregados para análise das variáveis quantificadas, pelo sistema de cruzes. Para testar a diferença dos valores médios de um mesmo marcador entre os diagnósticos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para diferença dos valores médios entre todos os marcadores para um mesmo diagnóstico, foi aplicado o teste de Friedman

e em seguida, para cada par de marcadores foi usado o teste de Wilcoxon.

RESULTADOS

A distribuição dos casos estudados, quanto ao sexo, idade, localização, dimensão, diagnóstico histopatológico e expressão de marcadores imuno-histoquímicos das lesões, encontra-se na tabela 1.

Com relação ao sexo, observa-se uma tendência de maior ocorrência de ceratose entre as mulheres e carcinoma espinocelular entre os homens, no entanto, a diferença não é significativa (valor de p dado pelo teste exato de Fisher = 0,378).

Evidenciou-se a expressão do p53, em todos os casos de CA, com forte intensidade (4+) em cinco casos e 3+ em quatro casos. Apenas um caso apresentou 2+. Quanto ao CEC: quatro casos com 4+ e quatro casos com 2+, apenas dois casos com 1+.

As amostras dos portadores de CEC não expressaram o marcador Bcl-2 e, em seis amostras de CA, a expressão foi fraca, variando de 1 a 2+ e, nas demais foi negativa.

Em 19 amostras, o marcador de proliferação celular, PCNA, expressou-se com grande intensidade (3 a 4+). Em apenas um caso, apresentou marcação fraca (2+).

Com relação ao marcador Ki-67 (proliferação celular), há grande variabilidade na intensidade de marcação. Duas amostras de CA (casos 6 e 9) e duas de CEC (casos 12 e 17) não expressaram o Ki67.

O gráfico 1 mostra o valor médio observado para cada marcador, em função do diagnóstico. Observaram-se os valores mais elevados para o PCNA (3,7), em ambos diagnósticos. Em seguida, aparece o marcador p53, com valores médios de 3,4 e 2,6 para os diagnósticos CA e CEC, respectivamente. Os marcadores com pontuações mais baixas surgem na ordem: Ki-67 (1,6 para CA e 1,7 para CEC) e Bcl-2 (0,8 para CA e 0,0 para CEC).

A figura 1 ilustra a imunexpressão dos marcadores de proliferação celular e apoptose, em amostras de tecido do caso oito, representando o grupo de Ceratose actínica.

A figura 2 representa a imunexpressão dos marcadores de proliferação celular e apoptose, no caso 20 de Carcinoma espinocelular, com aumento de 100x. Destacam-se, com o aumento de 400x, a expressão de PCNA e Ki-67, em células caracteristicamente malignas (Figura 2B e 2D, respectivamente).

O teste de Mann-Whitney, para diferença dos valores médios das pontuações, entre os diagnósticos, foi estatisticamente significativo para o marcador, no

TABELA 1: Distribuição dos casos quanto ao sexo, idade, localização, dimensão, diagnóstico em relação aos marcadores imuno-histoquímicos

Caso	Sexo	Idade	Localização (*)	Dimensão (cm)	DIAG	PCNA1	Ki672	p533	Bcl24
1	M	44	Nariz	1,8 X 0,7	CA	4+	1+	4+	1+
2	M	77	Dorso Mão E.	0,6 X 0,3	CA	4+	3+	4+	1+
3	F	71	Dorso Nasal	0,5 X 0,3	CA	4+	1+	4+	1+
4	F	92	Temporo-frontal	2,3 x 0,9	CA	4+	1+	2+	0
5	F	60	Dorso Nasal E	0,8 x 0,5	CA	3+	2+	3+	0
6	M	62	Braço Direito	0,6 X 0,4	CA	3+	0	4+	1+
7	F	78	Região de Glabella D	0,4 X 0,3	CA	3+	2+	4+	2+
8	F	81	Dorso	1,2 x 0,7	CA	4+	3+	3+	0
9	F	75	Pálpebra D	0,5 x 0,2	CA	4+	0	3+	2+
10	M	59	Antebraço D	0,4 de diâm.	CA	4+	3+	3+	0
11	M	59	Clavicular E	0,1x 0,1	CEC	4+	1+	4+	0
12	F	44	Mandíbula E	0,6 X 0,3	CEC	4+	0	2+	0
13	M	75	Hemiface D	0,6 x 0,3	CEC	4+	2+	1+	0
14	M	87	Temporal	1,2 de diâm.	CEC	4+	2+	2+	0
15	M	88	Couro Cabeludo	0,9 x 0,5	CEC	4+	2+	2+	0
16	F	44	Lábio Superior D	0,8 x 0,4	CEC	3+	2+	2+	0
17	M	88	Torácica D	3,0 x 1,5	CEC	2+	0	1+	0
18	F	81	Cervical D	1,3 x 0,7	CEC	4+	3+	4+	0
19	F	86	Mão D	3,5 x 1,0	CEC	4+	1+	4+	0
20	M	60	Supraclavicular E	3,6 x 2,5	CEC	4+	4+	4+	0

(*) D - direito; E - Esquerdo;

CA Ceratose Actínica; CEC Carcinoma Espinocelular

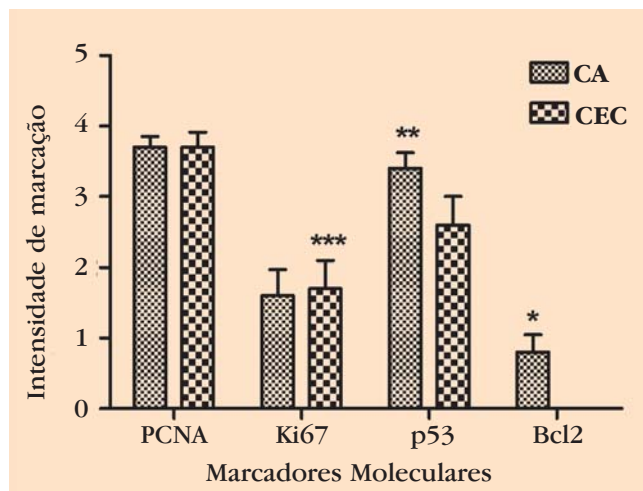


GRÁFICO 1: Intensidade da expressão dos Marcadores Moleculares PCNA, Ki67, p53 e Bcl2 em tecidos de pacientes dos grupos CA e CEC

* $P < 0,05$, quando comparado com o grupo CEC;
 ** $P < 0,05$, quando comparado com o grupo CA com marcação Ki67;
 *** $P < 0,05$, quando comparado com o grupo CEC com a marcação Bcl2.

qual apresentou as pontuações mais baixas (Bcl-2). Outra análise, com os pares de proteínas Bcl-2 – Ki-67 e p53 – Ki-67 (apoptose x proliferação), mostrou a relação significativa, na proliferação (Ki-67) x Bcl-2 (apoptose), no grupo do CEC, com $p < 0,05$, enquanto no grupo CA, a relação p53 x Ki-67 demonstrou marcador de apoptose maior que de proliferação, com $p < 0,05$.

O grupo controle negativo livre de CA e CEC, pele de pálpebra, resultante de blefaroplastia, apresentou atrofia e elastose, em face do o envelhecimento e da exposição solar, sem atipias epiteliais. No estudo imuno-histoquímico, evidenciou-se a expressão intensa do PCNA, difuso (basal e parabasal). O marcador Ki-67 não foi expresso, nas amostras. O p53 e Bcl-2, marcadores de apoptose, mostraram expressão fraca (1+), de localização basal em ocasionais células.

DISCUSSÃO

Os tumores de pele constituem o grupo de neoplasias mais comuns, nos humanos e, entre estes, os induzidos ou relacionados à excessiva exposição à radiação ultravioleta da luz solar têm apresentado incidência crescente, nos grupos populacionais de pele clara, habitantes de áreas temperadas e tropicais do planeta, ainda que haja grande adesão ao uso de bloqueadores solares.

O CEC é constituído pela proliferação atípica de ceratinócitos, cujo início é na camada basal da epiderme. Os ceratinócitos são maiores que os da camada basal normal e perdem sua polaridade. O núcleo é

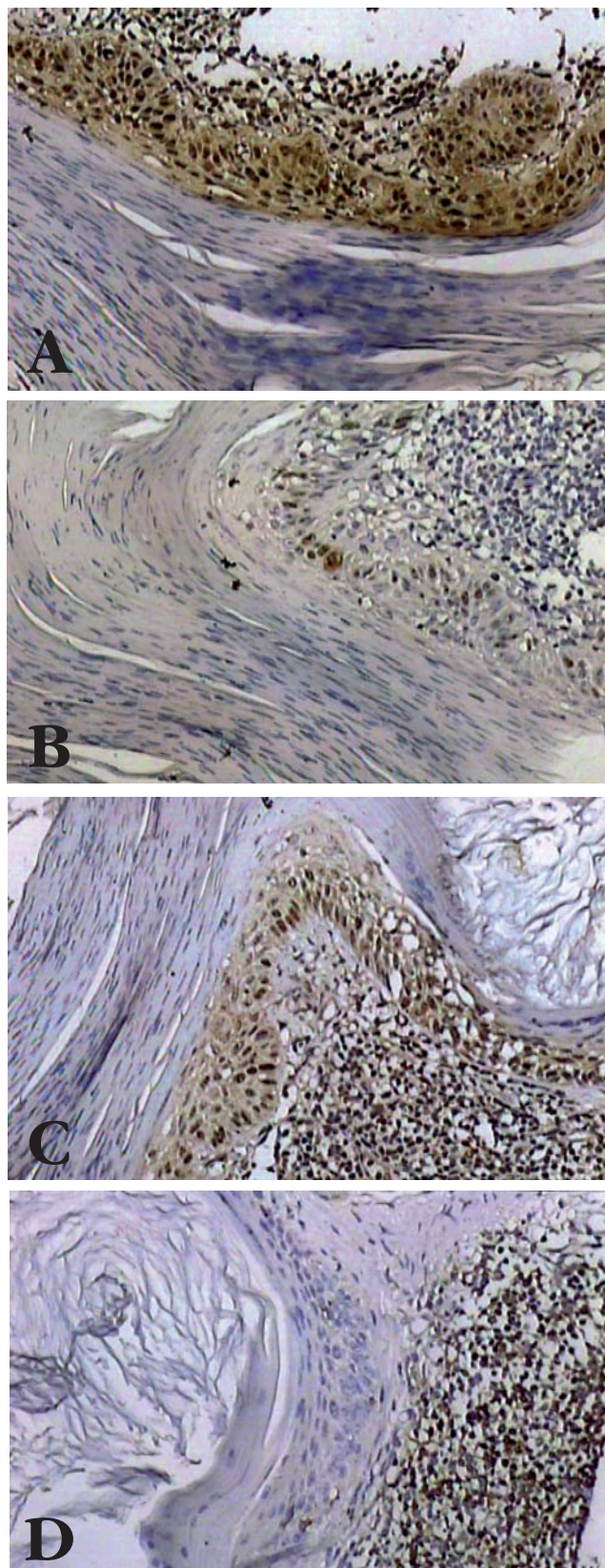


FIGURA 1: A. Ceratose actínica. Marcador PCNA, positivo 4+ 100x; B. Ceratose Actínica. Marcador Ki-67, positivo 3+ 100x; C. Ceratose Actínica. Marcador p53, positivo 3+ 100x; D. Ceratose Actínica. Marcador Bcl-2, negativo 100x. Na profundidade tecido linfóide com forte expressão do marcador.

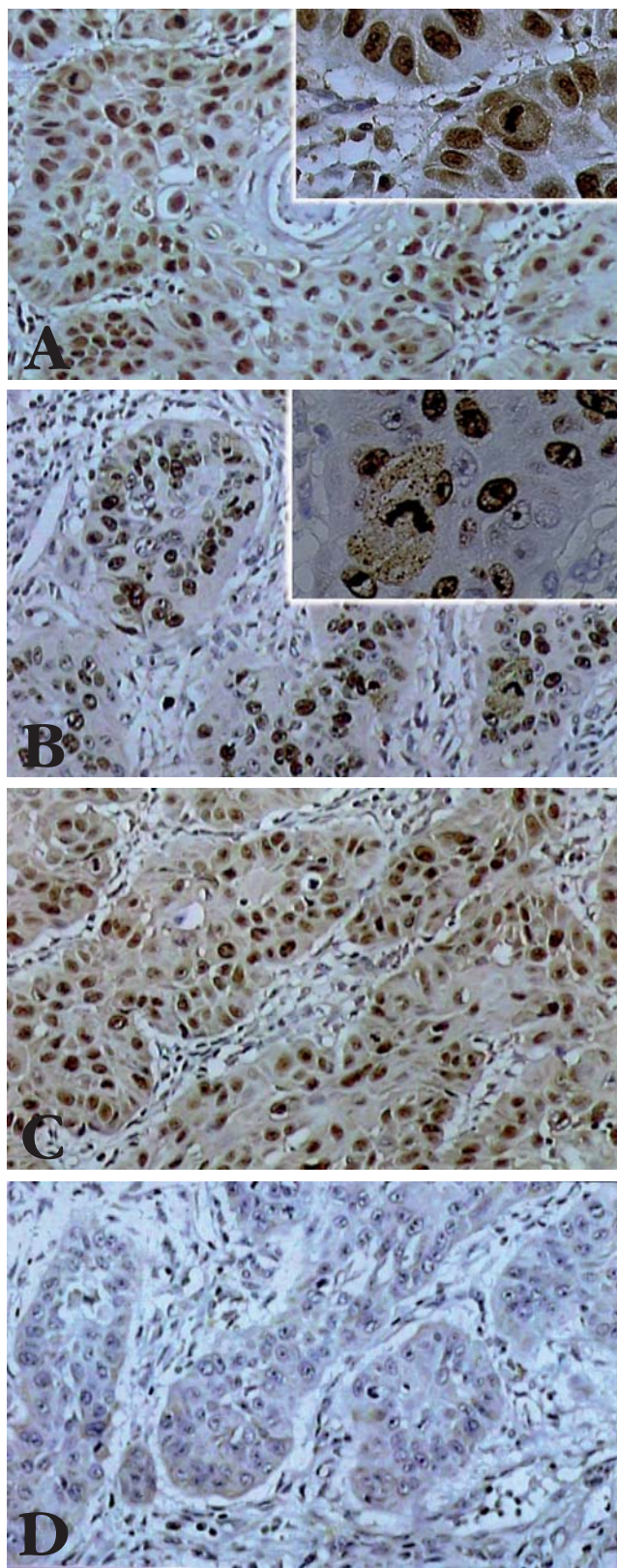


FIGURA 2: A. Carcinoma Espinocelular. Marcador PCNA, positivo 4+ 100x; Detalhe da figura 2A em aumento de 400x; B. Carcinoma Espinocelular. Marcador Ki-67, positivo 4+ 100x; (Detalhe da fig. 2B em aumento de 400x); C. Carcinoma Espinocelular. Marcador p53, positivo 3+ 100x; D Carcinoma Espinocelular. Marcador Bcl-2, negativo 100x.

vesicular ou hiper cromático, e a relação núcleo: citoplasmática está alterada, se comparada aos ceratinócitos normais. Há ruptura, na sequência natural de maturação, à medida que a lesão avança, com atipia de ceratinócitos, estende-se até acima da camada basal.¹¹

Ao envolver toda a epiderme, a atipia de ceratinócitos é denominada carcinoma espinocelular “in situ”, e denomina-se ceratose actínica,^{11,12} a atipia menos extensa, mais notada em basal e região parabasal. O diagnóstico, em bases histológicas, é realizado, a partir da análise de fragmentos, biópsia de lesões de pele.

Embora o CEC da pele tenha um relativo bom prognóstico, são imprescindíveis informações tais como: dimensão da lesão; grau de diferenciação; profundidade de invasão; invasão de bainha neural e vascular e distância das margens de ressecção.¹² Em muitos casos, somente a análise histológica não revela o verdadeiro comportamento dessas lesões, podendo ser subestimadas clinicamente, quanto ao seu tratamento e acompanhamento.¹³ É importante que o patologista contribua com informações adicionais, de valor prognóstico para o clínico. Identificar o exato momento em que a neoplasia, contida na epiderme, adquire a capacidade de invadir membrana basal, entra na derme e torna-se potencialmente capaz de dar metástases, não sendo possível, apenas em base histológica.

A ampliação do conhecimento sobre genética molecular e o advento dos marcadores moleculares, com uso em cortes em parafina, têm tornado possível numerosos estudos, no sentido de identificar possíveis oncogenes, genes supressores e produtos desses, com significado prognóstico no câncer de pele.^{3, 4, 7, 13}

Neste estudo, comparamos a expressão de imunomarcadores envolvidos no processo de carcinogênese: p53 e Bcl-2 (apoptose) e Ki-67 e PCNA (proliferação celular), em indivíduos portadores de CA e CEC, com controles negativos representados por pele livre de tumor de pálpebra superior, nos indivíduos submetidos à blefaroplastia.

O gene P53, supressor de tumor, é essencial para a regulação da proliferação celular e desempenha papel crítico, na manutenção da integridade do genoma humano e sua inativação, por isso, é considerado o evento chave na carcinogênese.⁷

A expressão da proteína p53, em CA e CEC, varia nas diversas publicações. No estudo em questão, p53 foi expressa, em todos os casos avaliados, com tendência a exibir maior intensidade nos CA. Nagano *et al.*,⁴ assim que utilizaram p53 policlonal, encontraram 48% de positividade, em 23 casos de CA, e 54% de positividade, em 14 casos de CEC. Kim *et al.*,⁵ ao utilizarem p53 monoclonal, encontrou 50% de positividade, em dez casos de CA, e 90% de positividade, nos dez casos de CEC. Enquanto isso, Park *et al.*¹⁴ encontraram 50%

de positividade, em dez casos de CA, e 100% de positividade, nos dez casos de CEC. A expressão da p53, em lesões pré-cancerosas, como a CA, sugere que ela pode ser usada como marcador precoce de malignidade, no entender de Kim *et al.*⁵ Vale salientar que ela foi positiva fraca, em ocasionais células, nos indivíduos sadios do presente estudo, e em 39%, das peles normais estudadas por Batinac *et al.*⁷

A superexpressão da proteína Bcl-2, numa célula geneticamente alterada, contribui para a expansão clonal desta, por interromper a apoptose, visto que leva a célula à imortalização.⁸

Diferentemente da expressão de p53, a proteína Bcl-2 expressou-se, em baixa intensidade, em seis casos de CA, e negativa, nos casos de CEC. Balassiano⁸, em seu estudo, identificou a expressão de Bcl-2 em 90% dos 20 casos de carcinoma epidermoide do lábio e 75% dos quatro casos de queilite actínica com displasia. Já em Tomkova *et al.*,¹⁵ demonstrou-se também que não houve expressão de Bcl-2 em pacientes com CEC.

Diversos marcadores para proliferação celular vêm sendo estudados, a fim de prever o comportamento e a evolução das lesões pré-neoplásicas e o câncer.

O PCNA, um dos marcadores de proliferação celular estudado, foi expresso uniformemente, na camada basal de todas as amostras.

O anticorpo monoclonal DVB-2, marcador de proliferação celular estudado, reconhece, em tecidos fixados em formol e incluídos em blocos de parafina: o epítipo do antígeno Ki-67.¹⁶ Sua expressão ocorre, em quase todas as fases do ciclo celular, exceto na fase G0, na qual as células repousam. Neste estudo, apenas dois casos de CA e dois de CEC não expressaram o Ki-67, embora tenha sido observada variação, na intensidade de marcação.

A despeito do efeito promotor na atividade proliferativa, a maneira pela qual a p53 se relaciona com os marcadores de proliferação celular (Ki-67 e PCNA) parece ser independente e variável.

A expressão do Ki-67 revelou-se importante evidência de proliferação celular, mais acentuada nos CEC. Batinac *et al.*⁷ descrevem um padrão similar na expressão do Ki-67 e do p53, tanto que sugerem uma associação entre a proliferação celular e a expressão de p53.

A expressão do Ki-67 e a não-expressão de Bcl-2, no grupo CEC, parece indicar que, no CEC, há uma

intensificação da atividade proliferativa. No entanto, no que se refere à CA, a maior expressão do p53, em relação a de Ki-67, possibilita indicar a redução da apoptose, nesse tipo de lesão, facilitando a perpetuação de células com dano no DNA não-reparado.

Desta forma, as lesões pré-invasoras (CA) hiperexpressam p53, com conseqüente bloqueio da apoptose, decorrente da exposição contínua à irradiação UV. Esses achados sugerem que as taxas de Ki-67 e a expressão p53 e Bcl-2 refletem o grau de malignidade, nas lesões cutâneas alvo do estudo.

Ruksha *et al.*,¹⁷ estudando o receptor periférico benzodiazepínico (PBR), PCNA e caspase-3, envolvidos na síntese de hormônios esteroides, regulação da proliferação celular e apoptose, considera que células de carcinoma espinocelular e melanoma constituem modelos para estudo da função de PBR, durante o desenvolvimento de tumores de pele, induzidos pela luz UV.

A modulação da proliferação celular e apoptose, induzida pela radiação da luz ultravioleta pode ser um potencial alvo terapêutico em tumores malignos de pele.

Novos estudos deverão ser desenvolvidos, para que busquem a identificação de outros componentes moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer de pele, induzido pela luz UV e por possíveis agentes terapêuticos.

CONCLUSÃO

A expressão do Ki-67 e a não-expressão de Bcl-2, no grupo CEC, indica intensificação da atividade proliferativa. Ao passo que, a maior expressão de p53 e Bcl-2, no grupo CA, sugere alterações apoptóticas, e, conseqüente, a imortalização celular. O marcador PCNA não se mostrou eficaz, na diferenciação das lesões, porque apresentava coloração uniforme, em todas as amostras.

A intensidade da expressão de PCNA, de Ki-67, de p53 e Bcl-2 fornece informações sobre a provável progressão da neoplasia, associada a outros indicadores, tais como: a análise histopatológica e a apresentação clínica, por conseguinte permite um diagnóstico mais seguro. Desta forma, a adoção de uma terapia direcionada e possibilita um prognóstico favorável, com relação aos resultados estético-funcionais e à sobrevida do paciente, portador da neoplasia. □

REFERÊNCIAS

1. Cabrera Morales CM, Lopez-Ne vot MA. Efectos de la radiación ultravioleta (UV) em la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. *Oncologia (Barc.)*. 2006;29:25-32.
2. INCA - Câncer de Pele não Melanoma [homepage] [acesso 29 Dez 2008] Disponível em: www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=334.
3. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Neto CF. Genética Molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol*. 2006;81:415-19.
4. Nagano T, Ueda M, Ichihashi M. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Arch Dermatol*. 1993;129:1157-1161.
5. Kim KH, Park EJ, Seo YJ, Cho HS, Kim CW, Kim KJ, et al. Immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 and p53 expression in skin tumors. *J Dermatol*. 2006;33:319-25.
6. Levine AJ, Perry ME, Chang A, Silver A, Dittmer D, Wu M, et al. The 1993 Walter Hubert Lecture: the role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer*. 1994;69: 409-41.
7. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovecki M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori*. 2004;90:120-7.
8. Arisawa EAL, Moraes E, Rocha RF, Almeida J D. Marcadores biológicos: PCNA e Ki-67, breve revisão. *Rev. Fac. Odont. São José dos Campos*. 1999;2:54-60.
9. Balassiano KZ. Estudo comparativo expressão imunohistoquímica das proteínas p53, caspase-3 e Ki-67 em hiperplasias fibrosas inflamatórias, queilites actínicas e carcinomas de células escamosas no lábio inferior [Dissertação]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2004. 244p.
10. Sannino P, Shousha S. Demonstration of oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1D5 and microwave ovc processing. *J Clin Pathol*. 1994;47:90-92.
11. Schwartz RA, Stoll HL Jr. Epithelial precancerous lesions. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill;2003: 733-746.
12. Smoller BR. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Modern Pathology*. 2006;19:S88-S92.
13. Ackerman AB, Mones JM. Controversies in Dermatology: Solar (Actinic) Keratosis in Squamous Cell Carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006;155:9-22.
14. Park H-R, Min SK, Cho HD, Kim KH, Shin HS, Park YE. Expression profiles of p63, p53, surviving and hTERT in skin tumors. *J Cutan Pathol*. 2004;31:544-9.
15. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol*. 1998;8:256-60.
16. Bacchi CE, Gown AM. Detection of cell proliferation in tissue sections. *Braz J Med Biol Res*. 1993; 26:677-87.
17. Ruksha TG, Salmina AB, Sokolov VD, Maksimova TV, Anisimov YA. Expression of peripheral benzodiazepine receptor, PCNA, and caspase-3 in cells of skin melanoma and squamous cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144:77 -9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Marilbo Tadeu Dornelas

Plastic Center

Rua Dom Viçoso nº20 - Alto dos Passos

36026 390 Juiz de Fora MG

Tel./Fax: 32 3239 8282

e-mail: marilbo.dornelas@ufff.edu.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):469-75.