

Resumos de Teses

Valor prognóstico e preditivo da expressão imuno-histoquímica de timidilato sintase em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal.

Autor: Samuel Aguiar Junior.

Orientador: Ademar Lopes.

Dissertação de Mestrado. FMUSP, 2004.

Introdução: Preconiza-se o emprego de quimioterapia pós-operatória baseada em 5-fluorouracil para pacientes portadores de carcinoma colorretal que apresentem fatores de alto risco para recidiva e óbito pela doença. Apesar dos critérios conhecidos para indicação de tratamento adjuvante, muitos pacientes recaem a despeito do tratamento combinado, enquanto outros são curados com cirurgia exclusiva. A timidilato sintase (TS) é a enzima-alvo do 5-fluorouracil e o aumento de sua expressão está associado à resistência a esta droga em tumores metastáticos. Por outro lado, parece selecionar pacientes que são beneficiados pelo uso de fluoropirimidina de forma adjuvante. Nosso objetivo é estudar a expressão da TS como fator preditivo para a eficácia de quimioterapia adjuvante e determinar seu valor prognóstico para a sobrevida em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal de alto risco.

Casuística e métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo que avalia uma série de 114 indivíduos portadores de adenocarcinoma colorretal estágio II com fatores de alto risco ou estágio III. Foram distribuídos em dois grupos que receberam tratamentos diferentes: 1) cirurgia exclusiva (61 pacientes); 2) cirurgia seguida de quimioterapia com 5-fluorouracil combinado com ácido folínico ou levamisole (53 pacientes). A expressão de TS foi determinada por imuno-histoquímica em tecido tumoral, estocado em parafina.

Resultados: No subgrupo tratado com cirurgia exclusiva, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 68,7% para os pacientes com baixa expressão de TS contra 51,1% para os pacientes com alta expressão ($p = 0,028$). No subgrupo de pacientes tratados com cirurgia e quimioterapia, a sobrevida livre de doença em cinco anos entre os pacientes com alta expres-

são intratumoral de TS foi de 79,1%, comparada a 58,5% para os pacientes com baixa expressão ($p = 0,098$). Observamos que, entre os pacientes com baixa expressão de TS, não houve diferença de sobrevida livre de doença em função da realização ou não de quimioterapia pós-operatória (58,5% versus 68,7%; $p = 0,145$). Entre os pacientes com alta expressão de TS, houve ganho significativo de sobrevida a favor da realização de quimioterapia (79,1% versus 51,1%; $p = 0,029$). Observaram-se resultados semelhantes para sobrevida global. Analisando-se a amostra total, a expressão de TS não se revelou um fator prognóstico independente para sobrevida global ou livre de doença. Na análise multivariada, o único fator identificado como independente para risco de óbito foi a presença de embolização linfática (RR: 2,20; IC 95%: 1,10–4,38).

Conclusões: A expressão imuno-histoquímica de TS pode selecionar pacientes que se beneficiem de tratamento adjuvante com quimioterapia, já que houve ganho significativo de sobrevida livre de doença e global com o emprego de quimioterapia pós-operatória no subgrupo de pacientes com alta expressão intratumoral de TS, na análise univariada; na análise multivariada, a presença de embolização linfática se apresentou como único fator adverso independente para risco de recidiva e óbito.

Expressão de p53, Bcl-2 e TGF-beta em pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide localmente invasivo.

Autor: João Gonçalves Filho.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Tese de Doutorado. FMUSP, 2003.

Os tumores malignos da tireóide compreendem a forma mais comum de câncer do sistema endócrino. O carcinoma bem diferenciado de tireóide é o tumor mais frequente e geralmente associado a excelente prognóstico. No entanto, a presença de extensão extratireoidiana com invasão de estruturas adjacentes associa-se a pior prognóstico e aumento no risco de morte. Embora a expressão da proteína p53, da

oncoproteína Bcl-2 e do TGF- β em carcinoma de tireóide já tenha sido estudada, nenhum estudo avaliando a expressão destes marcadores em pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide com tumores localmente invasivos foi encontrado.

Neste estudo analisamos a expressão de TGF- β , proteína p53 e Bcl-2 em 52 pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide com extensão extratireoidiana e em 52 controles com tumores sem extensão extratireoidiana.

A avaliação destes marcadores foi realizada pelo método imuno-histoquímico. Mutações na proteína p53 foi detectada em apenas dez pacientes (9,6%; 10/104), sendo em seis pacientes (11,5%; 6/52) e em quatro controles (7,6%; 4/52). A expressão do TGF- β foi encontrada em 32 pacientes (62%; 32/52) com carcinoma bem diferenciado de tireóide com extensão extratireoidiana e em 20 pacientes (38%; 20/52) com tumores sem extensão extratireoidiana, não ocorrendo nenhuma correlação da superexpressão do TGF- β com a presença ou ausência de extensão extratireoidiana ($p = 0,085$). Da mesma forma, o Bcl-2 foi expresso em 12 pacientes (23%; 12/52) com tumores apresentando extensão extratireoidiana, enquanto 20 pacientes (38%; 20/52) com carcinoma bem diferenciado de tireóide sem extensão extratireoidiana também apresentaram expressão.

Não houve diferença significativa entre a expressão de TGF- β e a presença ou ausência de extensão extratireoidiana ($p = 0,068$). Mutações na proteína p53 foi relativamente rara, em nossa casuística, com carcinoma bem diferenciado de tireóide com ou sem extensão extratireoidiana, o qual pode refletir o grau histológico bem diferenciado destes tumores. Da mesma forma, não observamos qualquer correlação entre a expressão de p53 com Bcl-2 ou TGF- β . Embora não se tenha observado correlação da expressão de TGF- β e Bcl-2 com a presença ou ausência de extensão extratireoidiana, a elevada frequência de expressão destes marcadores abre a questão para a realização de novos estudos.