

# A RELAÇÃO DA PROTEÍNA P16 COM O PROGNÓSTICO DO MELANOMA CUTÂNEO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Angélica Zanettini<sup>1</sup>  
Daiane Schuck<sup>2</sup>  
Denise Finger<sup>3</sup>  
Andréia Fortes Ribeiro<sup>4</sup>

**RESUMO:** O presente trabalho consiste numa revisão integrativa realizada por acadêmicas do curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) no segundo trimestre do ano 2013, tendo como objeto de estudo a proteína p16 e do melanoma cutâneo. O melanoma de pele é menos frequente entre as neoplasias cutâneas, no entanto, sua letalidade é maior. O surgimento do câncer pode estar relacionado à exposição solar, ao número de nevos congênitos de determinado indivíduo, ao tipo de pele, cor do cabelo e dos olhos, a distribuição dos nevos na pele, bem como a possibilidade de uma susceptibilidade hereditária para a doença, já que uma parte destes surge em ambientes familiares. Através deste estudo, tem-se como objetivo analisar a literatura relacionada ao melanoma cutâneo considerando artigos que relatam a influência ou não, da proteína p16 no prognóstico do melanoma cutâneo. A metodologia aplicada para a realização dessa revisão integrativa consiste na seleção de artigos em bases de dados, entre os anos de 2006 e 2011. A maioria da literatura encontrada afirma existir uma relação entre a p16 e o prognóstico do melanoma cutâneo, no entanto foram encontrados estudos que contradizem essa afirmação, sendo necessários mais estudos para confirmar esta relação.

**Palavras-chave:** Melanoma. Neoplasias cutâneas. Prognóstico.

## THE P16 PROTEIN RATIO WITH THE PROGNOSIS OF CUTANEOUS MELANOMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** This work consists of an integrative review performed by the Nursing Course from the Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) in the second quarter of 2013, aiming as object study the p16 protein and cutaneous melanoma. Melanoma of skin is less frequent among the cutaneous neoplasms, however, its lethality is greater. The cancer emergence may be related to sun exposure, the number of congenital nevi of particular individual, the skin type, hair and eye color, the distribution of nevi in the skin, as well as the possibility of a hereditary susceptibility to the disease, as a part of these arises in familiar surroundings. Through this study, has as objective to analyze the literature related to cutaneous melanoma considering articles that report the influence or not, of the p16 protein in prognosis of cutaneous melanoma. The applied methodology for carrying out such integrative review

---

<sup>1</sup> Acadêmica da terceira fase do curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS- gelyzanettini@hotmail.com.

<sup>2</sup> Acadêmica da terceira fase do curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS- daya\_schuck@hotmail.com.

<sup>3</sup> Acadêmica da terceira fase do curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS- deni.finger@hotmail.com.

<sup>4</sup> Orientadora do artigo, professora assistente da UFFS- andreiauffs@gmail.com.

consists in the selection of articles in databases between 2006 and 2011. The majority of literature found claims there is a relationship between p16 and the prognosis of cutaneous melanoma, however studies that contradict that statement were found, and more studies are needed to confirm this relationship.

**Keywords:** Melanoma. Cutaneous neoplasms. Prognosis.

## INTRODUÇÃO

O melanoma é uma doença fatal originada das células da pele que produzem pigmento, os melanócitos. Considerada a forma mais agressiva dos tumores de pele, sendo que o melanoma cutâneo mantém-se na liderança das mortes por câncer nos países industrializados. (FIGUEIREDO et al., 2003; FAURI et al., 2010).

A incidência do melanoma vem crescendo significativamente em todo o mundo (FIGUEIREDO et al., 2003). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2010 houve 1.507 mortes no Brasil devido ao melanoma, sendo 842 homens e 665 mulheres.

O melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas da pele no Brasil, porém é um dos mais graves, devido sua alta capacidade de metástase. A chance de cura dessa doença está diretamente relacionada ao diagnóstico e ao tratamento precoce (FIGUEIREDO et al., 2003).

Percebe-se que esse câncer acomete, na maioria das vezes, pessoas de pele branca que vivem em regiões de alta incidência de luz solar. (FAURI, 2008). No entanto, segundo o INCA 2013, quando ocorre metástase, o melanoma é incurável e o tratamento deve ter como objetivo aliviar os sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente.

Segundo Fauri e colaboradores (2010), o gene supressor de tumor CDKN2A (p16INK4a), localizado no cromossomo 9p21, codifica duas proteínas inibidoras do ciclo celular, entre elas a p16. A inativação desse gene resulta em regulação anormal do ciclo celular de neoplasias em humanos. Ainda segundo o mesmo estudo, concluem que a ausência ou a mínima expressão da p16 resulta em um prognóstico ruim quanto à sobrevida. Achados desses autores indicaram que a perda da expressão nuclear da proteína p16, nos melanomas em fase de crescimento vertical, está associada à proliferação celular do tumor e à piora da sobrevida.

Este trabalho apresenta como objetivo realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a interferência do gene p16 no Melanoma Cutâneo, levando-se em consideração o seu diagnóstico e outros aspectos relevantes.

## 1 METODOLOGIA

Para a elaboração deste estudo foi realizada busca de artigos, principalmente nas seguintes bases de dados: Scielo, Lilacs e PubMed. Foram utilizados os descritores “melanoma”, “neoplasias cutâneas” e “prognóstico” e “melanoma cutâneo e proteína p16”. Os critérios para a seleção dos artigos encontrados foi a proximidade com o tema, data de publicação entre 2006 a 2011 e disponibilidade do artigo na íntegra. A amostra se constituiu em três artigos que se adequavam a estes critérios. Após análise dos estudos, foi elaborada uma tabela para melhor organização dos dados e compreensão dos mesmos.

## 2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a análise da literatura, foram encontrados três artigos que contemplavam a temática abordada neste estudo, sendo inicialmente encontrados dez artigos, sendo selecionados três desses para a formulação da revisão integrativa e os demais sendo excluídos por não atenderem os critérios de proximidade com o tema e o período de publicação proposto. A tabela 1 mostra os resultados obtidos após a análise dos mesmos.

Tabela 1: Organização dos artigos selecionados na revisão integrativa.

Procedência	Título do artigo	Autores	Número de amostras	Ano	Considerações
PubMed	P16 proteinexpression in primarycutaneous melanoma with positive and negative lymph node biopses: particular aspectsof a studyperformedatthe Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.	Fauri JAC, Ricardi F, Diehl ES, Cartell A, Furian R, Bakos L, EdelweissMI	67	2011	Os estudos de expressão imunohistoquímica da proteína p16, na amostra do estudo não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os casos e os controles. Portanto, o estudo não concorda que a proteína p16 deve ser considerada um importante instrumento para avaliação do prognóstico do melanoma cutâneo.

S ciELO	Estudo genético do gene p16 pela técnica de PCR-SSCP e expressão de proteína p16 em melanomas de mucosa oral e melanomas cutâneos	HSIEH, Ricardo; SOUSA, Fabrício Bitu; FIRMIANO, Aline; NUNES, Fabio Daumas; MAGALHÃES, Marina Helena Cury Gallottini de; SOTTO, MírianNacagami	32	2006	Pode-se sugerir a participação de alterações do gene p16 na patogenia do melanoma esporádico de mucosa oral. Não houve relação de sugestão de alteração de p16 com o nível de invasão dos melanomas cutâneos de diferentes subtipos histológicos. A expressão tecidual de p16 também não se correlacionou com a espessura das lesões.
Lilacs	Expressão imuno-histoquímica das proteínas p16, ciclina D1, CDK4, pRb, p53 e p21 em melanomas cutâneos de cabeça, pescoço e tronco e sua relação com prognóstico	SANTOS, André Bandieira de Oliveira	46	2010	A expressão da proteína p16 foi de 82,5% nos melanomas, visto que são casos iniciais. Portanto a expressão da proteína p16 não foi relacionada ao prognóstico.

O estudo de Fauri e colaboradores (2011) consistiu em um estudo observacional de caso controle, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O fator estudado foi a expressão imuno-histoquímica da proteína p16 em melanomas cutâneos primários. Na pesquisa avaliaram-se 67 amostras de melanoma cutâneo, de 67 pacientes que foram submetidos à pesquisa do Linfonodo Sentinela (LNS), entre 1996 e 2007. Destes pacientes, 34 possuíam LNS negativo (para metástase). Nos demais 33 OLNS, foram positivos. A expressão da p16 foi ausente em 14 (42,4%) casos e em 15 (44,1%) controles. Portanto não houve significância estatística para a expressão nuclear da p16, entre casos e controles. O autor desconsiderou a proteína p16 como importante na avaliação do prognóstico do melanoma cutâneo.

Assim como o artigo de Fauri, na análise realizada por Santos (2010) também não houve relação estatisticamente significativa da proteína p16 como fator prognóstico do melanoma cutâneo. Na metodologia utilizada pelo autor foram investigados 562 pacientes, dos quais apenas 46 apresentaram material adequado para a microdissecação, passando a ser o grupo estudado.

Nesse estudo a evolução foi favorável para 38 pacientes (82,6%) e desfavorável para oito pacientes (17,4%). A expressão da proteína p16 foi positiva em 82,5% de toda a amostra,

sendo que os oito pacientes com evolução desfavorável apresentaram positividade para a p16 (100%). Dos pacientes com evolução favorável, o p16 foi expresso em 78,1%.

Como a maioria das amostras é inicial, a expressão da p16 é altamente prevalente. Esse resultado mostra como a proteína p16 foi importante na patogênese do melanoma dessa amostra de pacientes. No entanto, do ponto de vista discriminativo entre a evolução favorável e desfavorável, a expressão do marcador não foi efetiva, pois não houve diferença estatisticamente significativa entre a expressão de p16 e os fatores clínicos e histopatológicos (SANTOS, 2010).

No trabalho de Hsieh e colaboradores (2006) foram avaliados 36 espécimes de melanoma primário, dos quais 7 eram orais e 29 cutâneos. A análise das possíveis alterações no gene p16 foi revisada pela técnica de PCR-SSCP. Analisaram-se três éxons do gene p16 pela técnica da reação em cadeia da polimerase/polimorfismo conformacional de fita simples do DNA.

Os resultados foram relacionados com a espessura dos melanomas cutâneos. Cinco dos sete melanomas orais e 17 dos 29 melanomas cutâneos apresentaram indício de alteração no gene p16.

De acordo com a pesquisa feita a frequência de indício de alteração na análise genética de p16 nos melanomas de mucosa oral foi 71,42% e de 58,6% nos cutâneos. Dessa forma o autor sugere a participação de alteração genética do gene p16 na patogenia do melanoma esporádico e de mucosa oral. Não houve relação da sugestão de alteração genética do gene p16 e de sua expressão tecidual com a espessura dos melanomas cutâneos de diferentes subtipos histológicos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir do estudo realizado pode-se concluir que a expressão da proteína p16 está relacionada com os casos de melanoma cutâneo, no entanto ela não pode ser considerada, isoladamente, um fator decisivo no prognóstico da doença, já que alguns estudos comprovaram, a partir de pesquisas com amostras de tumores, a ausência de diferença significativa entre casos iniciais e avançados. Mais estudos são necessários para verificar de forma adequada essa possível correlação.

## **REFERÊNCIAS**

FAURI, Jorge Antônio Caleffi. **Expressão da proteína p16 em melanomas cutâneos primários, com e sem metástases em linfonodo sentinela**. 2008. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Cirúrgicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre (RS), 2008. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15373/000679896.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 09 jun. 2013.

FAURI, Jorge Antônio Caleffi et al. A proteína p16 e o melanoma cutâneo. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 2010 v. 54, n. 1, p. 81-91, 2010.

\_\_\_\_\_. P16 protein expression in primary cutaneous melanoma with positive and negative lymph node biopsies: particular aspects of a study performed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. **Can J Plast Surg**, v. 19, n. 3, p. 73-81, 2011.

FIGUEIREDO, Licia Caldas et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 3 p. 179-183, 2003.

HSIEH, Ricardo et al. Estudo genético do gene p16 pela técnica de PCR-SSPC e expressão de proteína p16 em melanomas de mucosa oral e melanomas cutâneos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 433-441, 2006.

SANTOS, Andre Bandiera de Oliveira. **Expressão imuno-histoquímica das proteínas p16, ciclina D1, CDK4, pRb, p53 e p21 em melanomas cutâneos de cabeça, pescoço e tronco e sua relação com o prognóstico**. 2010. 110 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.teses.usp.br%2Fteses%2Fdisponiveis%2F5%2F5132%2Fde-21062010-171113%2Fpublico%2FAndreBandieraOliveiraSantos.pdf&ei=ijDQUpWOIoaF2AWng4G4CA&usq=AFQjCNH4XRDKtMDKSYUPq1YM3IFSzHQq6Q&bvm=bv.59026428,d.b2I>>. Acesso em: 09 jun. 2013.