

## Estudo do valor prognóstico do Ki-67 em adenocarcinomas colorretais e sua correlação com parâmetros clínico-patológicos

*Study of the prognosis value of Ki-67 in colorectal adenocarcinomas and its correlation with clinicopathological parameters*

Ana Alves<sup>1</sup>, Javier Muñoz<sup>2</sup>

**Tipo de artículo:** Artículo de investigación **Recibido:** Dic. 20, 2016 **Aprobado:** Mar. 15, 2017

**Resumo:** Estudar o valor prognóstico do Ki-67 em Adenocarcinomas Colorretais, correlacionando-o com diferentes parâmetros clínico-patológicos. Trinta e cinco pacientes com adenocarcinoma colorretal foram submetidos a resseção cirúrgica do respetivo tumor e sujeitos a um follow-up pós-operatório de 10 anos. Observou-se correlação estatisticamente significativa entre a “expressão imunohistoquímica do Ki-67” e o “prognóstico dos pacientes” ( $p < 0,05$ ), mas não com a “localização” e o “grau de diferenciação tumoral” ( $p > 0,05$ ). Aos 10 anos a sobrevivência foi de 62,9%. A determinação da correlação do Ki-67 com o “grau de diferenciação” e “localização” dos Adenocarcinomas Colorretais tem-se mostrado, na maioria dos estudos, não estatisticamente significativa. Contudo, este marcador parece apresentar valor prognóstico.

**Palavras chave:** Adenocarcinoma colorretal; Ki-67; localização; diferenciação histológica; prognóstico.

**Abstract:** The aim of this study was to evaluate the prognosis value of Ki-67 in colorectal adenocarcinomas, correlating it with different clinicopathological parameters. Thirty-five patients underwent surgical tumor resection and were subjected to a postoperative follow-up of 10 years. There was a statistically significant correlation between the “immunohistochemical expression of Ki-67” and the “prognosis of patients” ( $p < 0.05$ ), but not with the “location” and “degree of tumor differentiation” ( $p > 0.05$ ). The survival rate after 10 years was 62.9%. The determination of the Ki-67 was correlated, but not significantly different, with the “histological grade” and “location” of colorectal carcinomas. Thus, this marker appears to have a prognosis value.

**Keywords:** Colorectal Adenocarcinoma, Ki-67, location, histological type, prognosis.

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior. Centro Hospitalar Cova da Beira, Serviço de Anatomia Patológica, Covilhã, Portugal. Morada: Rua Beco dos Gatos nº 6 Governos, 3100-341 Pombal. Telefone: 910772304. a26464@fcsaude.ubi.pt

<sup>2</sup> Professor Auxiliar na Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior; Diretor do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar Cova da Beira. Centro Hospitalar Cova da Beira, Serviço de Anatomia Patológica, Covilhã, Portugal

## Introdução

---

O Cancro Coloretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais comuns, ocupando o 3º lugar a nível mundial no que toca à sua incidência e mortalidade (Ferlay et al., 2012; World Cancer Research Fund International, 2012). Aproximadamente 20-25% dos pacientes que o possuem apresentam doença metastática no momento do diagnóstico (Reimers, Zeestraten, Kuppen, Liefers, & van de Velde, 2013; Rossoni, 2012), o que proporciona taxas de sobrevivência aos 5 anos de apenas 35%. Porém, quando diagnosticado nos estadios mais iniciais, esta taxa pode atingir os 60-95% (Mogoantă et al., 2014).

Sabe-se ainda que a sua prevalência é maior nos países mais desenvolvidos, cerca de 54% (Mogoantă et al., 2014). Esta diferença geográfica parece ser atribuível a alguns dos seus factores de risco conhecidos, como hábitos alimentares e ambientais os quais, associados a um fundo de suscetibilidade geneticamente determinada (Bendardaf, Lamlum, & Pyrhönen, 2004), se acredita estarem na origem do aumento da sua incidência de forma constante nos últimos anos.

Apesar de toda a evolução científica, o aspeto mais importante do tratamento deste tumor continua a ser a cirurgia curativa, realizada na grande maioria (até 90%) dos pacientes (Terada, 2013). Contudo, aproximadamente 50% dos doentes que se acredita estarem livres de doença após tratamento cirúrgico, apresentam recaída e, subsequentemente morrem dela, sendo a palição o tratamento principal quando surgem metástases (Bendardaf et al., 2004; Terada, 2013).

Atualmente, embora sejam conhecidos vários parâmetros de prognóstico clínico- patológicos, como o tipo histológico do tumor, o tamanho, a localização, o grau de invasão tumoral, a presença ou ausência de metástases loco-regionais e à distância (TNM) (De Menezes et al., 2010), estes ainda não são suficientemente claros para avaliar com precisão o risco individual.

Até à data são poucos os marcadores moleculares fiáveis de prognóstico para o CCR e, por essa razão, muitos esforços têm sido feitos com o intuito de identificar novos marcadores. O presente estudo visa analisar um marcador, o anticorpo monoclonal Ki-67, desenvolvido por Gerdes, em 1984 (De Menezes et al., 2010), e que se localiza a nível nuclear (Di Vizio et al., 2008; Nussrat, Ali, Hussein, & Al-Ukashi, 2011). Este marcador encontra-se presente em todas as células proliferativas (células normais e tumorais) (Scholzen & Gerdes, 2000; Terada, 2013) durante as fases ativas do ciclo celular (fase tardia de G1, S, G2 e M), e ausente durante a fase G0 e os processos de reparação de DNA (Nussrat et al., 2011). Atualmente está a ser grandemente usado como marcador de proliferação celular, sendo evidente que a sua presença permite determinar a fração de crescimento de uma dada população de células (Scholzen & Gerdes, 2000). Embora muitos estudos confirmem que o seu nível de expressão reflete o grau de proliferação celular (Reimers et al., 2013), o seu papel funcional durante esta ainda não é totalmente conhecido (Scholzen & Gerdes, 2000). Sabe-se, porém, que esta imunorreactividade específica se encontra associada à proliferação tumoral, e que o índice de marcação do Ki-67 apresenta significado prognóstico em diferentes tipos de neoplasias, como cancro da mama, pulmão, próstata, fígado, sarcoma (Guzińska-Ustymowicz, Pryczynicz, Kemonia, & Czyzewska, 2009), linfomas malignos e astrocitomas (Reimers et al., 2013). Contudo, relativamente ao CCR a sua correlação com os parâmetros clínico-patológicos tem-se mostrado inconsistente (De Menezes et al., 2010; Debucquoy et al., 2009), e as razões para tal permanecem obscuras. Com este estudo pretende-se avaliar qual a importância prognóstica da expressão do Ki-67 como marcador imunohistoquímico de proliferação, em pacientes com adenocarcinomas colorretais (ACR), correlacionando-a com a "localização", o "grau de diferenciação tumoral" e o "prognóstico dos pacientes".

## Metodologia

Este estudo retrospectivo foi realizado num total de 35 pacientes diagnosticados com ACR, e sujeitos a resseção cirúrgica, com intenção curativa, no Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre janeiro de 2001 e janeiro de 2003. Os pacientes não receberam qualquer terapia neoadjuvante, e foram depois sujeitos a um follow-up pós-operatório de 10 anos.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de ACR sujeito a resseção cirúrgica sem terapia neoadjuvante ou adjuvante; doentes com idade igual ou superior a 50 anos.

Não houve critérios de exclusão previamente definidos, exceto os que se contrapõem aos critérios de inclusão anteriormente referidos.

Os parâmetros clínico-histopatológicos avaliados incluíram: género e idade do paciente, localização, grau de diferenciação histológica e classificação TNM do tumor, intensidade e percentagem de células marcadas pelo Ki-67, e prognóstico do paciente após o follow-up de 10 anos.

O material em estudo foi obtido através das peças cirúrgicas ressecadas durante o momento operatório, tendo sido posteriormente conservado numa solução de formaldeído a 10% e enviado ao laboratório de Anatomia Patológica do referido hospital. De seguida foram colhidas amostras de aproximadamente 3 mm de espessura das zonas da lesão. Cada amostra de tecido foi colocada numa cassete e identificada para ser, de seguida, submetida a desidratação, diafanização e, finalmente, impregnação em parafina. Após os blocos de parafina se terem solidificado, procedeu-se à obtenção de cortes de 2µm de espessura com micrótomo. Todas as amostras foram colocadas numa estufa a 60°C para promover a adesão do corte à lâmina; esta secagem durou uma hora para as lâminas destinadas à coloração com Hematoxilina-Eosina, e prolongou-se um dia inteiro para aquelas em que, posteriormente foi realizada a imunomarcação.

A avaliação da expressão imunohistoquímica do Ki-67 foi efetuada utilizando-se o anticorpo monoclonal dirigido ao antígeno Ki-67 humano, o MIB-1, obtido a partir do sobrenadante de culturas de células

de ratinho (Dako Denmark, M7240). Este último reconhece a parte lábil do antígeno nuclear Ki-67 nas amostras de tecido embebidas em parafina e fixadas em formaldeído, não sendo a sua reatividade afetada, mesmo que haja um atraso na fixação (Guzińska-Ustymowicz et al., 2009).

O processo descrito foi executado paralelamente em lâminas de controlo, constituídas por amostras de tecido amigdalino humano. As lâminas foram observadas ao microscópio ótico a uma ampliação de 400x, por dois observadores independentes, e foram classificadas segundo o tipo histológico em adenocarcinoma bem (ABD), moderadamente (AMD) ou pouco diferenciado (APD), tendo em conta a presença de padrão glandular na amostra, pelo que a sua ausência total ou quase total caracterizava os tumores em pouco diferenciados, a sua presença na maior parte do tecido, em bem diferenciados, e o grau intermédio, em moderadamente diferenciados. Há que salientar que nos casos em que houvesse zonas que se pudessem classificar em graus diferentes, o ACR recebeu sempre a categorização do grau menos diferenciado encontrado.

Relativamente à marcação imunohistoquímica, foi realizada uma classificação das lâminas segundo a percentagem de células "coradas" (0%, 25%, 50%, 75% ou 100%), estabelecendo-se um cutoff >0% para definir o resultado como positivo. Para a intensidade dessa mesma marcação considerou-se "-", na ausência de qualquer marcação e "+", "++", "+++", para uma marcação cada vez mais intensa.

Os dados obtidos foram tratados utilizando-se o SPSS 22.0®. Foram realizados os testes de  $\chi^2$  e de Cramer para averiguar a existência de correlação estatisticamente significativa entre os seguintes pares de variáveis em estudo:

- "percentagem de células positivas para a marcação imunohistoquímica de Ki-67" com o "grau de diferenciação tumoral", "localização do tumor" e "prognóstico dos pacientes".
- "intensidade de marcação celular da proteína Ki-67" com o "grau de diferenciação tumoral", "localização do tumor" e "prognóstico dos pacientes".

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Dos 35 pacientes, 20 (57,1%) eram do género masculino e 15 (42,9%) do género feminino, numa relação M/F=1,3:1. A maior percentagem de idades encontrava-se compreendida entre os 66 a 70 anos (42,9%), variando contudo, desde os 50, a mais de 70 anos.

Relativamente à "localização do tumor" verificou-se um predomínio no lado esquerdo (definido como neoplasia localizada no Colon Descendente (CD), Colon Sigmoide (CS) e Reto (R)) com 32 casos (91,4%), em detrimento dos 3 (8,6%) localizados no lado direito (definido como neoplasia localizada no Colon Ascendente (CA) e Colon Transverso (CT)).

No que toca ao "tipo histológico", um total de 8 (22,9%) pacientes apresentaram APD, 19

(54,3%) AMD, e 8 (22,9%) ABD. Relativamente à "classificação TNM", verificou-se que 29 (82,9%) casos se apresentaram como tumores T2M0N0, 3 (8,6%) como T3N0M0 e outros 3 (8,6%) como T3N1M0. Já no que diz respeito à "intensidade de marcação imunohistoquímica pela proteína Ki-67", observou-se que 13 (37,1%) dos casos não exibiram qualquer marcação, tendo esta apenas sido detetada em 22 (62,9%) casos. Um total de 13 (37,1%) pacientes não apresentou qualquer "percentagem de células marcadas pela proteína Ki-67", e apenas 2 (5,7%) apresentaram marcação máxima, isto é, 100%. Dos 35 doentes, 22 (62,9%) sobreviveram e 13 (37,1%) acabaram por falecer durante o follow-up pós-operatório de 10 anos.

Ao analisar as hipóteses em estudo, obtiveram-se as seguintes distribuições:

**Tabela 1**

*Distribuição dos casos segundo a "percentagem de células marcadas pela proteína Ki-67" e o "grau de diferenciação histológica do tumor"*

		Grau de diferenciação histológica			
		APD	AMD	ABD	Total
Percentagem de células marcadas pela	0%	2	8	3	13
	25%	2	2	3	7
	50%	1	4	1	6
	75%	3	3	1	7
	100	0	2	0	2
Total		8	19	8	35

**Tabela 2**

*Distribuição dos casos segundo a "percentagem de células marcadas pela proteína Ki-67" e a "localização do tumor"*

		Localização do tumor					
		CA	CT	CD	S	R	Total
Percentagem de células marcadas pela ki-67	0%	0	1	4	6	2	13
	25%	0	0	0	2	5	7
	50%	1	0	0	1	4	6
	75%	1	0	2	1	3	7
	100	0	0	0	1	1	2
Total		2	1	6	11	15	35

**Tabela 3**

Distribuição dos casos segundo a "intensidade de células marcadas pela proteína Ki-67" e a "localização do tumor"

		Intensidade de marcação pela ki-67				Total
		-	+	++	+++	
Localização do tumor	CA	0	0	1	1	2
	CT	1	0	0	0	1
	CD	4	0	2	0	6
	S	6	2	1	2	11
	T	2	6	4	3	15
Total		13	8	8	6	35

**Tabela 4**

Distribuição dos casos segundo a "intensidade de células marcadas pela proteína Ki-67" e o "grau de diferenciação histológica do tumor".

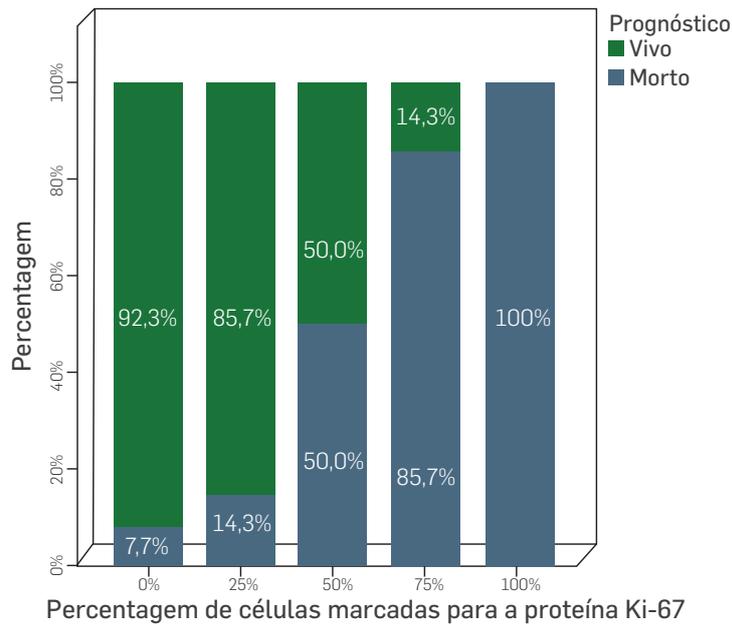
		Intensidade de marcação pela ki-67				Total
		-	+	++	+++	
Grau de diferenciação histológica	APD	2	2	1	3	8
	AM	8	3	5	3	19
	AB	3	3	2	0	8
Total		13	8	8	6	35

Observa-se que a distribuição de casos pelos diferentes grupos é heterogênea, parecendo não haver relação entre a presença do marcador em estudo e qualquer uma das características de interesse.

Ao analisar as hipóteses em estudo, não foram observadas quaisquer correlações estatisticamente significativas entre estas variáveis, "percentagem" e "intensidade" de células marcadas pela proteína Ki-67, com a "localização" dos ACR, tendo-se obtido valores de  $p = 0,434$  e  $p = 0,231$ , respetivamente. Também não se verificaram correlações estatisticamente significativas entre a "percentagem" e a "intensidade" de células marcadas pela proteína Ki-67 relativamente ao "grau histológico do tumor", alcançando-se os valores de  $p = 0,614$  e  $p = 0,488$ , respetivamente. De salientar, ainda, que dos resultados obtidos, dois dos pacientes com APD não revelaram qualquer "percentagem de marcação pela proteína Ki-67", assim como nenhum dos APD apresentou "percentagem" máxima, isto é 100%, contrariamente aos AMD

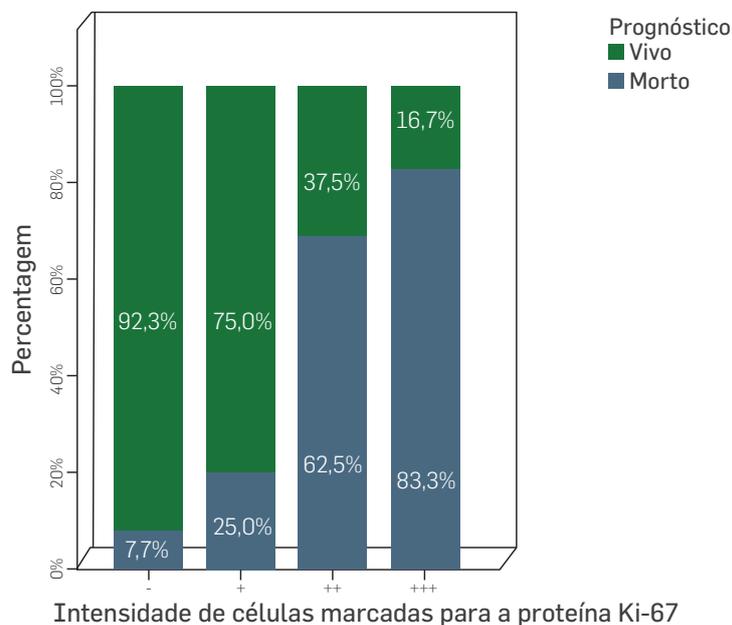
nos quais a "percentagem" máxima foi detetada em dois casos, verificando-se a sua ausência em oito dos dezanove casos (Tabela 1). Além disso, em nenhum dos casos de ABD se verificou expressão máxima de marcação pela proteína Ki-67, isto é, "intensidade" e "percentagem" máximas (Tabelas 1 e 4). Referente à "percentagem" e "intensidade" de marcação imunohistoquímica pela proteína Ki-67 e à "localização tumoral" observou-se que todos os casos, à exceção de um, apresentaram expressão máxima de Ki-67 apenas quando localizados no CS ou R (Tabelas 2 e 3).

Foi observado resultado estatisticamente significativo entre a "percentagem de células marcadas pela proteína Ki-67" e o "prognóstico dos pacientes" a 10 anos, tendo-se obtido um valor de  $p=0,002$ , isto é, a uma maior percentagem de células marcadas, corresponde uma maior mortalidade, verificando-se também o inverso, ou seja, para uma menor percentagem de células marcadas, maior é o número de pessoas vivas (Fig. 1).



**Figure 1.** Relação entre a “porcentagem de células marcadas pela proteína Ki-67” e o “prognóstico dos pacientes”.

No que se refere à relação entre a “intensidade de marcação celular pela proteína Ki-67” e o “prognóstico dos doentes”, foi obtido um valor de  $p = 0,005$ , também ele significativamente estatístico, que revela que quanto maior a intensidade de marcação imunohistoquímica, pior será o prognóstico, visto o número de mortes aumentar. O inverso também pode ser observado, uma vez que para uma menor intensidade de marcação celular, maior será a sobrevivência (Fig. 2).



**Figure 2.** Relação entre a “intensidade de células marcadas pela proteína Ki-67” e o “prognóstico dos pacientes”.

Ainda neste estudo, mesmo para uma ausência de "intensidade" e "percentagem" de células marcadas, observou-se a perda de uma vida (Figures 1 e 2). Verificou-se ainda que para percentagens de marcação celular iguais a 100% não se presenciou qualquer caso com vida (Figure 1) enquanto, que

para intensidades de "++" e "+++" se observaram sobreviventes (Figure 2).

Não foi também evidenciada qualquer associação estatística entre a expressão imunohistoquímica do marcador Ki-67 no que diz respeito à idade e género dos pacientes.

## Discussão

Embora as decisões terapêuticas relativas ao tratamento de ACR se debrucem sobre prognósticos apoiados nas características anatomopatológicas deste tumor, nos últimos anos têm sido dirigidos grandes esforços na tentativa de criar sistemas de estadiamento baseados na biologia molecular, que sejam mais personalizados e mais exatos na previsão do prognóstico de cada doente oncológico. Para o alcançar, é necessário conhecer quais os marcadores moleculares que são influenciados pelo comportamento dos tumores, bem como o papel de cada um, quer na evolução da doença, quer na resposta às terapêuticas disponíveis (Qu et al., 2008). Neste contexto enquadra-se o presente estudo, que enfoca a sua investigação sobre o valor prognóstico da proteína Ki-67, a qual se sabe estar associada ao ciclo e à multiplicação celular. Embora este marcador de proliferação celular seja reconhecido como um factor de prognóstico independente no cancro da próstata, da mama, entre outros, o seu real valor prognóstico no ACR permanece controverso (Shin et al., 2014).

Da amostra presente neste trabalho observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,1%), e possuía mais de 65 anos (77,2%), o que se encontra de acordo com as estatísticas mundiais (Mikov, Dugandžija, Štabuc, & Muzikravić, 2010). Também é do conhecimento geral que a incidência de ACR aumenta com a idade (Mogoantă et al., 2014) (Mogoantă et al., 2014), ocorrendo em cerca de 90% dos casos depois dos 50 anos e, em 80%, acima dos 65 anos de idade (Mikov et al., 2010), facto também evidenciado pela amostra apresentada, na qual grande parte dos indivíduos apresentavam mais de 65 anos.

Relativamente à "localização", grande parte dos tumores situavam-se no CS (31,4%) e R (42,9%), dados mais uma vez concordantes com o descrito na literatura atual (Debuquoy et al., 2009; Mogoantă et al., 2014). O estudo da localização tumoral

mostra-se relevante uma vez que é conhecida a existência de diferenças nas características genéticas e anatomopatológicas dos tumores originados de diferentes zonas do colon, com conseqüente influência na evolução e resposta às diferentes modalidades de tratamento e prognóstico (Brown & Gatter, 2002). Quanto à distribuição por "tipo histológico", a maior parte das amostras obtidas foram classificadas em AMD (54,3%).

De salientar ainda que a mortalidade obtida após o follow-up pós-operatório de 10 anos para este grupo de pacientes rondou os 37,1%, percentagem não negligenciável. Relativamente às hipóteses colocadas para este estudo verificou-se que "percentagem de células marcadas pela proteína Ki-67" apresentou valor estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) quando correlacionada com o "prognóstico dos pacientes", isto é, se o paciente se encontra vivo ou morto após o follow-up pós-cirúrgico de 10 anos. Resultado semelhante foi obtido entre a "intensidade de células marcadas pela proteína Ki-67", quando correlacionada com o "prognóstico dos pacientes" ( $p < 0,05$ ). Os estudos de Chen et al.18 e Z.He et al.22 corroboram tais resultados, ou seja, de que o aumento da expressão de Ki-67 se encontra associada a um pior prognóstico em pacientes com ACR. Brown et al. (2002) e Scopa et al. (2003) defendem também que níveis mais elevados da expressão de Ki-67 se encontram relacionados a mau prognóstico em pacientes com este tipo de tumor. Contudo, Allegra et al. (2003) contrapõe tais descobertas ao afirmar que expressões mais marcadas deste antigénio ditam um melhor prognóstico (Allegra et al., 2003), assim como Palmqvist et al. que concluiu que baixos níveis deste marcador se associam a pior prognóstico (Brown & Gatter, 2002). Um outro estudo, o de Mogoantă et al. (2014), revelou, porém, que a expressão de Ki-67 não apresenta qualquer relação com a sobrevivência do paciente, isto é, não a influencia

e, por conseguinte, não pode ser considerado como factor de prognóstico.

Já no que diz respeito à relação entre a “expressão da proteína Ki-67” e o “grau histológico” dos ACR, este estudo não apresentou resultados estatisticamente significativos, o que se encontra de acordo com He et al. (2010) mostraram que a expressão deste marcador apresentava correlação estatisticamente significativa com tumores pouco diferenciados, isto é, quanto menor era a diferenciação tumoral, maior era a expressão de Ki-67, ao contrário do apresentado por Uzma Nabi et al. (Nabi, Nagi, & Sami, 2008), o qual evidenciou que a atividade proliferativa tumoral exibida pelo Ki-67 era menor em ACR com menor grau de diferenciação.

Os resultados obtidos também não permitiram concluir a existência de uma relação estatisticamente significativa entre a “expressão da proteína Ki-67” e a “localização tumoral”. Tal facto é concordante com o estudo de L. Vasile et al. (2012), que também apontou não haver qualquer correlação entre a “expressão de Ki-67” e o “grau de diferenciação histológica”. Como se observa, resultados de estudos semelhantes a este têm-se mostrado muito heterogêneos e, no geral, inconclusivos no que diz respeito à influência do Ki-67 na patogénese do ACR. A única informação bem assente e aceite em toda a literatura científica atual é a de que este é um bom estimador da atividade proliferativa tumoral, apesar de não se saber se, e de que maneira, se relaciona com o desenvolvimento do tipo de neoplasia ou com outras características, como a resposta a fármacos ou o prognóstico. Embora os resultados obtidos não apresentem valor estatisticamente significativo, de forma geral, a tendência mostra que quanto menos diferenciado o grau histológico do tumor, maior será a expressão da marcação celular pela proteína Ki-67, existindo contudo casos que distorcem tal realidade (Tabela I e II), facto também mostrado na literatura disponível. Assim, talvez se possa inferir que, apesar dos AMD se apresentarem maioritariamente negativos pela proteína Ki-67, quando apresentam positividade esta ocorre com maior intensidade e percentagem de células marcadas, comparativamente aos ABD. O Ki-67, apesar de não permitir determinar a taxa de proliferação celular, constitui um marcador de proliferação celular, indicando a fração de crescimento, ou seja, o potencial de divisão celular

a que um grupo específico de células está sujeito num determinado momento.

Numerosos estudos clínicos e epidemiológicos têm apontado que o CCR se tornou, nos últimos anos, um problema médico e social a nível mundial, encontrando-se a sua incidência a aumentar. Ocorre sobretudo numa população com mais de 50 anos, em proporções quase equivalentes para ambos os sexos. Sabe-se hoje que o seu processo de carcinogénese é complexo e envolve várias alterações nas vias de controlo da proliferação celular, da apoptose, da capacidade de invasão e metastização. Embora as técnicas de imagiologia médica, genética e bioquímica tenham dado um contributo significativo no diagnóstico precoce deste tumor, é a investigação assente na biologia molecular que tem vindo a revolucionar as expectativas de que a sua melhor compreensão possa proporcionar conhecimento acerca da etiologia e, conseqüentemente do tratamento do tumor. Estudos recentes têm comprovado que as características moleculares dos ACR se encontram associadas com o prognóstico e resposta à terapêutica. O Ki-67 é um marcador de proliferação celular e a determinação da sua correlação com a “diferenciação histológica” e “localização” nos ACR tem-se mostrado, na maior parte dos estudos, não estatisticamente significativa, levando a pensar que tal relação não é passível de ser estabelecida. Este estudo veio reforçar tais resultados. Contudo, o resultado significativamente estatístico alcançado relativamente à “expressão da marcação celular” para esta proteína com o “prognóstico dos doentes”, veio corroborar o que outras investigações têm vindo a comprovar, de que este marcador pode ter efetivamente valor prognóstico.

No entanto, a possibilidade de que um marcador tumoral poder contribuir individualmente para a avaliação prognóstica do ACR ainda é remota, considerando o conhecimento atual disponível sobre a carcinogénese deste tumor. Não deixa, porém, de ser importante salientar que a integração da expressão do Ki-67 associada a outros indicadores de prognóstico possibilitará, por certo, a criação de uma ferramenta que auxilie os clínicos na escolha da opção terapêutica mais adequada a determinado doente, visto que o estadiamento do tumor continua ainda a ser o principal factor determinante para a sobrevida destes pacientes.

## Referências bibliográficas

- Allegra, C. J., Paik, S., Colangelo, L. H., Parr, A. L., Kirsch, I., Kim, G., ... Wieand, S. (2003). Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: A National Cancer Institute–National surgical adjuvant breast and bowel project collaborative study. *Journal of Clinical Oncology*, 15(21), 241–250.
- Bendardaf, R., Lamlum, H., & Pyrhönen, S. (2004). Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. *Anticancer Research*.
- Brown, D. C., & Gatter, K. C. (2002). Ki67 protein: The immaculate deception? *Histopathology*, 40(1), 2–11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01343.x>
- De Menezes, H. L., Jucá, M. J., Gomes, E. G. D. A., Nunes, B. L. B. P., Costa, H. O., & Matos, D. (2010). Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(2), 141–147. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000200005>
- Debucquoy, A., Goethals, L., Libbrecht, L., Perneel, C., Geboes, K., Ectors, N., ... Haustermans, K. (2009). Molecular and clinico-pathological markers in rectal cancer: A tissue micro-array study. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(2), 129–138. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0608-8>
- Di Vizio, D., Demichelis, F., Simonetti, S., Pettinato, G., Terracciano, L., Tornillo, L., ... Vizio, D. Di. (2008). Skp2 expression is associated with high risk and elevated Ki67 expression in gastrointestinal stromal tumours. *BMC Cancer*, 8, 134. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-134>
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2012). GLOBOCAN 2012 v1.1. Retrieved November 29, 2015, from [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- Guzińska-Ustymowicz, K., Pryczynicz, A., Kemon, A., & Czyżewska, J. (2009). Correlation between proliferation markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and antiapoptotic protein Bcl-2 in colorectal cancer. *Anticancer Research*, 29(8), 3049–3052. <https://doi.org/29/8/3049> [pii]
- He, Z., Shi, C., Wen, H., Li, F., Wang, B., & Wang, J. (2010). The potential of carcinoembryonic antigen, p53, Ki-67 and glutathione S-transferase- $\pi$  as clinico-histopathological markers for colorectal cancer. *Journal of Biomedical Research*, 24(1), 51–57. [https://doi.org/10.1016/S1674-8301\(10\)60008-5](https://doi.org/10.1016/S1674-8301(10)60008-5)
- Mikov, M. M., Dugandžija, T., Štabuc, B., & Muzikravić, L. (2010). Colorectal cancer: current data on epidemiology, screening and follow-up. *Archive of Oncology*, 18(1), 11–12.
- Mogoantă, S. S., Vasile, I., Totolici, B., Neamțu, C., Streba, L., Busuioc, C. J., & Mateescu, G. O. (2014). Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 55(1), 103–110. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715173>
- Nabi, U., Nagi, a H., & Sami, W. (2008). Ki-67 proliferating index and histological grade, type and stage of colorectal carcinoma. *JAMC*, 20(4), 44–48.
- Nussrat, F. L., Ali, H. H., Hussein, H. G., & Al-Ukashi, R. J. (2011). Immunohistochemical expression of ki-67 and p53 in colorectal adenomas: A clinicopathological study. *Oman Medical Journal*, 26(4), 229–234. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.57>
- Qu, P., Chu, H., Ibrahim, J. G., Peacock, J., Shen, X. J., Tepper, J., ... Keku, T. O. (2008). Statistical strategies to improve the efficiency of molecular studies of colorectal cancer prognosis. *British Journal of Cancer*, 99(12), 2001–2005. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604792>
- Reimers, M. S., Zeestraten, E. C. M., Kuppen, P. J. K., Liefers, G. J., & van de Velde, C. J. H. (2013). Biomarkers in precision therapy in colorectal cancer. *Gastroenterology Report*, 1(3), 166–83. <https://doi.org/10.1093/gastro/got022>
- Rossoni, M. D. (2012). *Factores prognósticos e recidiva neoplásica em pacientes com adenocarcinoma colorretal estágio I e II (TNM), submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa: o papel do fenômeno brotamento tumoral avaliado por dois métodos histológicos diferentes*. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Retrieved from <http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/29356/R-T-MARSSONI-DECONTO-ROSSONI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Scholzen, T., & Gerdes, J. (2000). The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*, 182(3), 311–322. <https://doi.org/10.1002/>

(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9

Scopa, C. D., Tsamandas, A. C., Zolota, V., Kalofonos, H. P., Batistatou, A., & Vagianos, C. (2003). Potential role of Bcl-2 and Ki-67 expression and apoptosis in colorectal carcinoma. A clinicopathologic study. *Digestive Diseases and Sciences*, 48(10), 1990–1997.

Shin, I. Y., Sung, N. Y., Lee, Y. S., Kwon, T. S., Si, Y., Lee, Y. S., ... Lee, I. K. (2014). The expression of multiple proteins as prognostic factors in colorectal cancer: Cathepsin D, p53, COX-2, epidermal growth factor receptor, C-erbB-2, and Ki-67. *Gut and Liver*, 8(1), 13–23. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.13>

Terada, T. (2013). An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach

and colorectum: II. expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in normal mucosa and in 42 cases. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(4), 613–621.

Vasile, L., Olaru, A., Munteanu, M., Plesea, I. E., Surlin, V., & Tudorascu, C. (2012). Prognosis of colorectal cancer: clinical, pathological and therapeutic correlation. *Rom J Morphol Embryol*, 53(2), 383–391.

World Cancer Research Fund International. (2012). Colorectal cancer statistics. Retrieved November 29, 2015, from <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics>