

ARTIGO ORIGINAL

Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico histológico do câncer de pulmão

Anne Calbusch Schmitz CRM-SC 12516

Lucas van de Sande Silveira CRM-SC 12.532

Raquel Cristina Dalagnol CRM-SC 15182

Lee I-Ching CRM SC 8455

Instituição:

Centro de Pesquisas Oncológicas (Cepon), Florianópolis, Santa Catarina

RESUMO

A diferenciação histológica dos subtipos dos carcinomas de pulmão tem se tornado relevante, pois as terapias alvo são específicas, tendo implicância nos resultados, custo benefício, efeitos colaterais e exposição desnecessária. **Objetivo:** Avaliar o grau de auxílio da imunohistoquímica (IHQ) no diagnóstico diferencial do câncer de pulmão e identificar o subtipo mais comum dos tumores submetidos à IHQ. **Materiais e métodos:** Avaliação retrospectiva observacional dos 141 casos de câncer de pulmão submetidos à avaliação imuno-histoquímica no Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, no período de junho de 2007 a maio de 2010, anualmente. **Resultados:** Durante o ano de 2007, o grau de auxílio da IHQ foi de 96% e o adenocarcinoma foi responsável por 47% dos casos, em 2008 a IHQ auxiliou em 88% dos casos e o adenocarcinoma foi encontrado em 46% dos casos. Em 2009 e 2010, respectivamente, o grau de auxílio da IHQ foi de 77% e 80% e o adenocarcinoma responsável por 51% e 35% dos casos avaliados. Em geral, a precisão diagnóstica foi obtida em 87% dos casos, 45% adenocarcinoma. **Discussão:** Amostras exíguas e neoplasias muito indiferenciadas comprometeram o diagnóstico, mas houve um alto grau de sucesso da IHQ na distinção dos subtipos histológicos e o adenocarcinoma foi o mais encontrado, refletindo o aumento da incidência mundial, apesar de que o fácil reconhecimento dos CEC sem necessidade de IHQ deve ser considerado.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas pulmonares, responsáveis por 95% dos casos de câncer de pulmão, eram tradicionalmente classificados de forma simplificada em duas categorias: células pequenas ou não pequenas. A Organização Mundial de Saúde, no entanto, preconiza a diferenciação dos tumores de células não pequenas em três subtipos histológicos: Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células^{1,2}.

Até recentemente, em virtude da falta de informações preditivas e prognósticas, esta distinção da histologia não era mandatória. O recente aprimoramento da oncologia, no entanto, tornou-a fundamental, uma vez que a eficácia da terapia alvo não é similar entre os

diferentes subtipos^{3,4}.

A principal ferramenta para esta caracterização é a imuno-histoquímica (IHQ), método que utiliza reagentes altamente específicos para a demonstração de vários antígenos tissulares ou celulares. Diversos fatores, como a fixação do espécime, a escolha dos anticorpos e a interpretação das lâminas, são extremamente importantes, evidenciando a importância da experiência do laboratório de patologia como parte integrante fundamental da excelência do serviço de Oncologia^{5,6,7}.

Foi realizado estudo retrospectivo observacional e descritivo dos resultados das reações imuno-histoquímicas no Laboratório de Patologia do Centro de Pesquisas Oncológicas (Cepon), Florianópolis, Santa Catarina de junho de 2007

a maio de 2010 com o objetivo de: 1) analisar o grau de auxílio da imuno-histoquímica no diagnóstico diferencial entre os subtipos histológicos do câncer de pulmão em geral e a cada ano, 2) Determinar a histologia mais comum dentre os casos submetidos à imuno-histoquímica.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma avaliação retrospectiva observacional dos 141 casos de câncer de pulmão submetidos à avaliação imuno-histoquímica no Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, no período de junho de 2007 a maio de 2010.

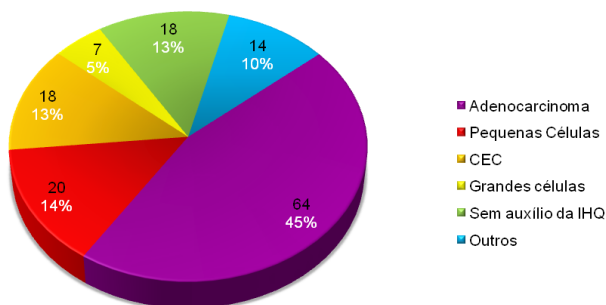
■ RESULTADOS

Durante o período de junho de 2007 a maio de 2010 foram realizados ao todo 141 exames imuno-histoquímicos para o diagnóstico histológico das neoplasias pulmonares. O adenocarcinoma foi o subtipo mais comum, encontrado em 45% dos casos (64/141). Obteve-se um diagnóstico histológico específico em 87% dos casos (123/141). (figura 1)

Tabela 1. Diagnósticos dos tipos de neoplasias pulmonares, segundo a ocorrência geral.

Tipo histológico	n	%
Adenocarcinoma	64	45%
Pequenas Células	20	14%
CEC	18	13%
Grandes células	7	5%
Sem auxílio da IHQ	18	13%
Outros	14	10%
Total	141	100%

Figura 1. Diagnósticos dos tipos de neoplasias pulmonares, segundo a ocorrência geral.



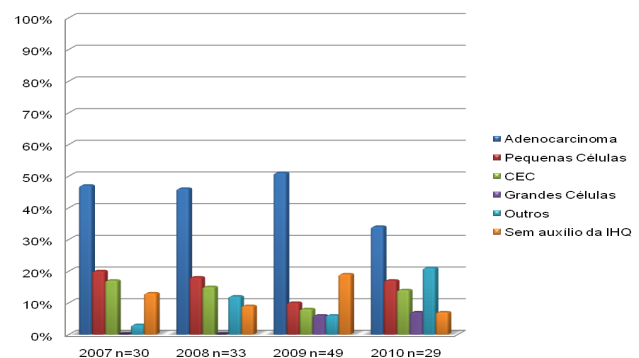
Durante o período de junho a dezembro de 2007, o Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon realizou 30 exames imuno-histoquímicos de neoplasias pulmonares, contribuindo para um diagnóstico específico em 96% dos casos (26/30). O subtipo mais encontrado foi o Adenocarcinoma em 47% dos casos (n=14) (figura 2).

No ano de 2008, o Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon realizou 33 exames imuno-histoquímicos de neoplasias pulmonares, contribuindo para um diagnóstico específico em 88% dos casos (29/33). O subtipo mais encontrado foi o Adenocarcinoma em 46% dos casos (n=15) (figura 2).

No ano de 2009, o Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon realizou 49 exames imuno-histoquímicos de neoplasias pulmonares. A IHQ contribuiu para um diagnóstico específico em 77% dos casos (38/49) e o subtipo mais encontrado foi o Adenocarcinoma em 51% dos casos (n=25) (figura 2).

Durante período de janeiro a maio de 2010, o Laboratório de Patologia do Hospital do Cepon realizou 29 exames imuno-histoquímicos de neoplasias pulmonares, contribuindo para um diagnóstico específico em 90% dos casos (26/29). O subtipo mais encontrado foi o Adenocarcinoma em 35% dos casos (n=10) (figura 2).

Figura 2. Diagnósticos dos tipos de neoplasias pulmonares, segundo o ano de ocorrência



■ DISCUSSÃO

Os subtipos do câncer de pulmão de células não pequenas apresentam comportamentos biológicos distintos, como pode ser evidenciado pela eficácia específica das terapias alvo².

O Bevacizumabe, anticorpo monoclonal anti-vascular endotelial, aumenta a sobrevida na doença metastática quando associado à carboplatina e paclitaxel, mas é contra-indicado em pacientes com carcinoma de células escamosas pelo risco de hemorragia pulmonar^{2,8}. Os inibidores da tirosina-quinase são extremamente ativos em pacientes portadores

Tabela 2. Diagnósticos dos tipos de neoplasias pulmonares, segundo o ano de ocorrência

Tipo histológico	2007		2008		2009		2010		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Adenocarcinoma	14	47%	15	46%	25	51%	10	34%	64	45%
Pequenas Células	6	20%	6	18%	5	10%	5	17%	22	16%
CEC	5	17%	5	15%	4	8%	4	14%	18	13%
Grandes Células	0	0%	0	0%	3	6%	2	7%	5	3%
Outros	1	3%	4	12%	3	6%	6	21%	14	10%
Sem auxílio da IHQ	4	13%	3	9%	9	19%	2	7%	18	13%
Total	30	100%	33	100%	49	100%	29	100%	141	100%

de adenocarcinoma se houver mutação no receptor de crescimento epidérmico⁹. O pemetrexate, antifolato de terceira geração, apresenta atividade importante somente em pacientes com histologia não escamosa¹⁰.

Diante dos diferentes fármacos disponíveis, a distinção dos tipos histológicos é importante e tem a finalidade de selecionar os pacientes, otimizando resultados e evitando exposição desnecessária².

A identificação histológica do carcinoma de células escamosas geralmente é simples e direta, caracterizada por extensas áreas de queratinização e inflamação. No entanto, tumores escamosos menos diferenciados podem ser formados por células menores e não queratinizadas, requerendo diagnóstico diferencial com os tumores de células pequenas³.

O adenocarcinoma se mostra um grupo heterogêneo de tumores, podendo apresentar formações glandulares, estruturas papilares, áreas de crescimento sólido e produção de muco³.

O carcinoma de grandes células, por sua vez, é o menos comum entre os três subtipos. Alterações recentes nos critérios diagnósticos indicaram que alguns destes tumores poderiam ser reclassificados em adenocarcinomas ou células escamosas indiferenciados³.

Desde sua introdução da década de 70, a imuno-histoquímica têm contribuído cada vez mais na resolução de diversos dilemas da prática clínica, como a determinação da origem de neoplasias indiferenciadas e a pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e preditivos de algumas neoplasias⁵.

Dentre os principais marcadores utilizados no câncer de pulmão podemos destacar o Fator transcrição de tireóide-1 (TTF-1), citoqueratinas específicas para a origem primária pulmonar (CK7), além do p53, fator de supressão tumoral codificado pelo gene p53,^{2,3}.

No presente estudo a contribuição da imuno-histoquímica

para o diagnóstico final específico dos subtipos do câncer de pulmão durante o período de junho de 2007 a maio de 2010 foi de 87%. Nos anos 2007, 2008, 2009 e 2010 o diagnóstico final foi obtido em respectivamente 96%, 88%, 77% e 90% dos casos. A falta de sucesso em 13% dos casos se deve principalmente à extrema indiferenciação de algumas neoplasias, como também à exigüidade e problemas de fixação de algumas amostras. Tais dados mostram o alto grau de auxílio que o Laboratório de Patologia do Cepon fornece aos oncologistas clínicos, estando adaptado, portanto, à abordagem customizada que cada vez mais considera as características individuais do paciente na escolha do tratamento adequado.

A grande taxa de incidência do adenocarcinoma observada neste estudo, 45%, pode ser explicada em parte pelo fato de que os tumores escamosos são muitas vezes identificados diretamente através da morfologia, não necessitando avaliação imuno-histoquímica.

Contudo, um fator muito importante que se deve levar em consideração na interpretação destes resultados é a mudança na epidemiologia do câncer de pulmão. No início da epidemia relacionada ao tabagismo, o principal tipo histológico observado era o carcinoma de células escamosas, mas nas últimas décadas observou-se aumento da incidência do adenocarcinoma em todo o mundo. Este é menos associado ao fumo, acometendo inclusive mulheres jovens que nunca fumaram^{4,11,12}.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zamboni, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Pneumologia* 2002; 28 (1): 41-47.
2. Capelozzi V. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (4):375-382
3. Scagliotti G, Ceppi P, Novello S, et al. Chemotherapy Treatment Decisions in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Based on Histology. Presented at the Am Soc. Clin. Oncol. Annual Meeting 2009, Lung Cancer Education Session. 2009; Chicago, IL.

4. Hirsch FR, Speafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Literature Review. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (12):1468-1481.
5. Werner B, Campos A, Nadji M, Torres L. Uso prático da imunohistoquímica em patologia cirúrgica. *J Bras Med Lab* 2005 oct; 41 (5): 353-364.
6. Chan J. Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Sem Diag Pathol* 2000; 17 (3); 170-177.
7. Jaffer S, Bleiweiss I. Beyond hematoxilyn and eosin: the role of immunohistochemistry in surgical pathology. *Cancer Invest* 2004; 22 (3): 445-465.
8. Sandler A, Gray R, Perry M, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (22): 2542-2550
9. Sequist L, Bell D, Lynch T, et al. Molecular predictors of response to EGFR antagonists in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 587-595.
10. Socinski M, Smit E, Lorigan P, et al. Phase III Study of Pemetrexed plus Carboplatin compared with Etoposide plus Carboplatin in Chemotherapy-Naïve patients with extensive-stage Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009 oct 1; 27 (28): 4787-4792.
11. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (1):14-23.
12. Alberg A, Brock M, Samet J. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *J Clin Oncol* 2005 May 10; 23, (14):3175-3185.