

Value of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant cervical lymph nodes

Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico de adenopatias cervicais malignas

Décio de Natale Caly¹, Abrão Rapoport², Otávio Alberto Curioni³, Rogério Aparecido Dedivitis⁴,
Claudio Roberto Cernea⁵, Lenine Garcia Brandão⁶

Keywords:

carcinoma, squamous cell;
immunohistochemistry;
lymphatic diseases;
lymphoma.

Abstract

The cervical lymph nodes are relevant due to the diversity of clinical entities. The use of immunohistochemistry is a real method to elucidate the diagnosis of adenopathy, both primary and metastatic neoplasms. **Objective:** To assess the value of immunohistochemistry in the diagnosis of cervical lymph nodes malignancies. **Method:** Retrospective study of the database histopathological specimens from 2009 to 2011. **Results:** Out of 32 biopsies of cervical lymph nodes, in 16 (50%) the immunohistochemistry was employed, being 68.75% (11) in hematological neoplasms and 31.25% (5) in carcinomas. It was used in all cases of lymphoma. **Conclusion:** The immunohistochemistry was used in 50% of the biopsies of lymph nodes under suspicion of malignancy, being 31.25% in epithelial lesions and 68.75% in lymphoproliferative lesions.

Palavras-chave:

carcinoma de células escamosas;
doenças linfáticas;
imuno-histoquímica;
linfoma.

Resumo

As adenopatias cervicais constituem importante condição clínica, devido à grande variedade de diagnósticos diferenciais que englobam. O uso da imuno-histoquímica tornou-se importante método auxiliar na avaliação diagnóstica de lesões linfonodais, tanto primárias como secundárias. **Objetivo:** Avaliar o uso da imuno-histoquímica no diagnóstico de malignidade nas biópsias de linfonodos. **Método:** Estudo retrospectivo, realizado de 2009 a 2011, com base nos resultados anatomopatológicos arquivados de biópsias de linfonodos. **Resultados:** A casuística constituiu-se de 32 casos de biópsias de linfonodos, com uso de imuno-histoquímica em 50% (16) casos, dos quais 68,75% foram de linhagem hematogênica e 31,25%, de carcinomas. O método foi utilizado em todos os casos de linfoma. **Conclusão:** A imuno-histoquímica foi utilizada em 50% dos casos de biópsias de linfonodos suspeitos de malignidade, sendo em lesões de linhagem epitelial em 31,25% e, para linhagem hematopoiética, em 68,75% dos casos.

¹ Doutor em Patologia pelo Hospital A. C. Camargo. (Patologista do Hospital Heliópolis - São Paulo).

² Docente Livre pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Técnico de Departamento de Saúde do Hospital Heliópolis, São Paulo e Cirurgião do Hospital São José da RBBP - São Paulo.

³ Docente Livre pelo Departamento de Cirurgia da Fundação Lusíada, Santos. Chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo e Cirurgião do Hospital São José da RBBP - São Paulo.

⁴ Professor Livre-Docente. Supervisor do Grupo de Laringe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Médico).

⁵ Professor Associado do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁶ Professor Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério Aparecido Dedivitis. Rua Cônego Xavier, nº 276, 5º andar. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 04231-030.

E-mail: dedivitis.hns@uol.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) do BJORL em 22 de maio de 2013. cod. 10926.

Artigo aceito em 1 de agosto de 2013.

INTRODUÇÃO

Os relatos de adenopatias cervicais são descritos mundialmente como uma das formas mais comuns de manifestações periféricas. As etiologias para esse grupo de lesões são as mais diversas, incluindo desde estados reacionais, infecções, doenças autoimunes e neoplasias primárias e secundárias^{1,2}. Pela sua diversidade etiológica, consequentemente, existe uma variedade de faixa etária de acometimento que pode atingir desde a população pediátrica até a mais idosa.

A investigação clínica é extremamente importante no intuito de guiar tanto para um diagnóstico mais preciso como orientar quais são os casos em que há necessidade de uma investigação mais detalhada e específica. A análise histológica ocupa papel central na avaliação dessas adenopatias quando, por critérios clínicos e/ou radiológicos, não foi possível estabelecer um diagnóstico de precisão e, principalmente, nos casos altamente suspeitos de malignidade. A avaliação histopatológica é fundamental para determinar tanto o tipo histológico quanto sua classificação e, desse modo, é fator determinante para orientar a proposta e conduta terapêutica. As dificuldades nas análises histopatológicas dos espécimes de biópsia devem-se tanto pela variedade diagnóstica possível como pela experiência do patologista.

A análise e graduação histopatológica das neoplasias ganharam, há algumas décadas, importante complementação técnica com o advento da imuno-histoquímica, promovendo, ao longo dos anos, sua incorporação nas rotinas diagnósticas, facilitada graças à melhora da técnica, incluindo desde os protocolos de recuperação antigênica mais eficientes, melhora técnica dos marcadores, diminuição de custos e fácil utilização de material parafinado. Por essa técnica, obteve-se maior acurácia na determinação de histogênese das lesões neoplásicas malignas, principalmente nos casos das neoplasias pouco diferenciadas, bem como na determinação e pesquisa de sítio primário em casos de neoplasias metastáticas. As neoplasias pouco diferenciadas são de difícil avaliação diagnóstica e apresentam índices de diagnóstico divergentes interobservadores. O uso de um correto painel imuno-histoquímico é fundamental para diferenciar linhagens epitelial e mesenquimal³.

A presença de metástase em linfonodo cervical por carcinoma espinocelular é uma situação bastante comum em casos de pacientes já diagnosticados e tratados por câncer de cabeça e pescoço, bem como pode ser a primeira manifestação clínica aparente. De uma maneira geral, o carcinoma espinocelular, mesmo metastático, não apresenta grandes dificuldades diagnósticas histopatológicas, porém, em suas formas menos diferenciadas, pode suscitar dúvidas diagnósticas, quando realizadas apenas coloração por hematoxilina e eosina.

Não podemos esquecer que a imuno-histoquímica promoveu uma revolução diagnóstica e prognóstica na avaliação das neoplasias primárias do sistema hematopoiético⁴. A classificação e identificação dos linfomas sofreu um impacto positivo, passando-se a incorporar o método na rotina diária diagnóstica, sendo, atualmente, item obrigatório nos laudos anatomopatológicos.

Observa-se a falta de relatos que analisem qual a utilização do uso da imuno-histoquímica na avaliação histopatológica das biópsias linfonodais da região da cabeça e pescoço. Desse modo, a revisão da presente casuística tem por finalidade avaliar qual a necessidade de uso desta técnica no auxílio da rotina diagnóstica.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, realizado no Arquivo do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) da instituição, no período de agosto de 2009 a dezembro de 2011, baseado nos resultados anatomopatológicos, sendo aprovado no respectivo Comitê de Ética na Pesquisa, sob o nº 170 (anexo).

Os critérios de inclusão foram: casos diagnosticados de biópsias linfonodais e registrados no RHC e cujos resultados anatomopatológicos foram arquivados em mídia eletrônica no RHC. Os critérios de exclusão foram: casos em que já havia diagnóstico de carcinoma espinocelular em qualquer subsítio da região de cabeça e pescoço.

Foi realizada análise descritiva por meio do uso de frequências absolutas e relativas.

RESULTADOS

Após o levantamento dos anatomopatológicos, foram encontrados 32 casos registrados de biópsias de linfonodos para elucidação diagnóstica, sem diagnóstico da lesão primária. Dos 32 casos, 53,13% (17) foram na população masculina e 48,88% (15) na feminina, com idade variando de 23 a 85 anos, com média de 52 anos.

As linhagens histológicas mais frequentes encontradas foram os linfomas e os carcinomas espinocelulares (Tabela 1). Dos 32 casos, 16 foram submetidos a exame imuno-histoquímico, sendo que a maioria revelou tratar-se de linfomas (Tabela 2).

Os linfomas corresponderam a 68,75% (11) dos casos submetidos a exame imuno-histoquímico e os carcinomas, a 31,25%⁵. Dentre os linfomas, o subtipo mais frequente foi o linfoma difuso de grandes células B e, entre os carcinomas, foi o adenocarcinoma (Tabela 3).

Dentre os marcadores utilizados no painel imuno-histoquímico, os mais usados foram: CD3, CD20, CD30 e CD 15 (Tabela 4).

Tabela 1. Distribuição das frequências das linhagens histológicas (n = 32).

| | n | % |
|--|---|--------|
| Carcinoma espinocelular | 9 | 28,13% |
| Adenocarcinoma | 3 | 9,38% |
| Carcinoma papilífero da tireoide | 2 | 6,25% |
| Carcinoma de células acinares | 1 | 3,13% |
| Carcinoma indiferenciado | 1 | 3,13% |
| Linfoma difuso de grandes células B | 6 | 18,75% |
| Linfoma de Hodgkin (clássico) | 1 | 3,13% |
| Linfoma de Hodgkin (esclerose nodular) | 3 | 9,38% |
| Linfoma folicular | 1 | 3,13% |
| Hiperplasias linfoides | 4 | 12,5% |
| Hemangioma | 1 | 3,13% |

Tabela 2. Distribuição do uso da imuno-histoquímica de acordo com as linhagens histogênicas.

| | Com imuno-histoquímica (n) | % | Sem imuno-histoquímica (n) | % |
|------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| Linfomas | 11 | 34,38 | 0 | 0 |
| Carcinomas | 5 | 15,63 | 11 | 34,38 |
| Outros | 0 | 0 | 5 | 15,63 |
| Total | 16 | 50 | 16 | 50 |

Tabela 3. Distribuição das frequências dos casos submetidos à imuno-histoquímica de acordo com a linhagem histológica (n = 16).

| | Números de casos submetidos à imuno-histoquímica | % |
|--|--|-------|
| Carcinoma espinocelular | 0 | 0 |
| Adenocarcinoma | 3 | 18,75 |
| Carcinoma Papilífero da tireoide | 1 | 6,25 |
| Carcinoma de células acinares | 0 | 0 |
| Carcinoma indiferenciado | 1 | 6,25 |
| Linfoma difuso de grandes células B | 6 | 37,5 |
| Linfoma de Hodgkin (clássico) | 1 | 6,25 |
| Linfoma de Hodgkin (esclerose nodular) | 3 | 18,75 |
| Lnfoma folicular | 1 | 6,25 |
| Hiperplasias linfoides | 0 | 0 |
| Hemangioma | 0 | 0 |

Tabela 4. Distribuição da frequência de uso dos marcadores.

| Marcador | Número de vezes utilizado |
|----------------|---------------------------|
| 34BE12 | 4 |
| 35BH11 | 4 |
| CK7 | 5 |
| CH20 | 3 |
| CK5/6 | 3 |
| AE1/AE3 | 2 |
| CD3 | 13 |
| CD5 | 3 |
| CD15 | 8 |
| CD20 | 13 |
| CD23 | 2 |
| CD30 | 9 |
| CD45 | 1 |
| BCI-2 | 6 |
| Ki67 | 5 |
| HMB45 | 1 |
| Vimentina | 1 |
| Tireoglobulina | 1 |

DISCUSSÃO

Linfonodos aumentados no pescoço com suspeita de lesões neoplásicas constituem uma situação clínica importante, que exige adequada abordagem diagnóstica e terapêutica. Os carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço possuem alto risco de metastatizar para linfonodos regionais e essa confirmação de comprometimento linfonodal possui impacto direto nos índices de controle da doença, com notória redução nas curvas de sobrevivência, tornando necessário seu diagnóstico correto⁵.

Nesta casuística, constatamos que, dos 32 casos de biópsias de linfonodos, nove corresponderam ao carcinoma espinocelular e, destes, nenhum precisou ser submetido a exame imuno-histoquímico para a confirmação diagnóstica ou determinação de linhagem histogênica. Esse valor confirma a condição de que os carcinomas espinocelulares são, na maioria das vezes, lesões que, nas suas formas bem diferenciadas e moderadamente diferenciadas, não apresentam dúvidas quanto ao seu diagnóstico histopatológico. Ainda nesta série, tivemos outras lesões de histogênese epitelial, sendo que, de sete casos, quatro foram submetidos a exame imuno-histoquímico. A literatura mundial não apresenta trabalhos comparativos do uso da imuno-histoquímica nas linfadenopatias cervicais

malignas, porém, encontramos relatos de avaliação apenas nas lesões pouco diferenciadas em linfonodos, com índices de concordância na confirmação diagnóstica de carcinomas com valores que variam de 27% a 54%⁶. O grande problema continua sendo no diagnóstico das neoplasias indiferenciadas presentes em 7,6% dos casos de câncer de cabeça e pescoço e encontrado, nesta casuística, em 3,1%⁶. Dessa forma, a imuno-histoquímica continua sendo método diagnóstico importante para os casos de carcinomas pouco diferenciados com o intuito de definição de linhagem histogênica⁷.

Neste levantamento, entretanto, encontramos maior uso da imuno-histoquímica nos linfomas, correspondendo a 68,75% do seu uso. A classificação de linfomas no passado baseava-se apenas em suas características morfológicas observadas pelas colorações de rotina. Entretanto, a partir da década de 80, técnicas de imunotipagem começaram a ser usadas como consequência da mudança nos padrões de diagnósticos dos linfomas⁸. Diversas classificações para os linfomas foram surgindo baseadas nas técnicas e marcadores imuno-histoquímicos que foram surgindo. Assim, conseguiu-se melhor abordagem diagnóstica na diferenciação entre linfomas de Hodgkin, não Hodgkin B e T, bem como melhor subtipagem⁹.

Pela grande diversidade no curso clínico dos linfomas, sua adequada classificação notoriamente muda sua terapêutica e ocasiona efetivo impacto na sobrevivência da doença. Assim sendo, nos dias atuais, é praticamente incabível que sua conclusão diagnóstica ocorra sem uma confirmação imuno-histoquímica. Na presente casuística, todos os linfomas foram submetidos a exame imuno-histoquímico, sendo a maioria diagnosticado como linfoma de grande células B, seguido pelo linfoma de Hodgkin em fase de esclerose nodular, fato esse que coincide com a literatura, em que o método foi incorporado para todos os casos de linfoma¹⁰.

Ainda nesta série, encontramos 12,5% dos casos compostos por hiperplasia linfoide reacional e nenhum deles submetido a exame imuno-histoquímico. A presença de lesões de caráter benigno pode ocasionar dúvidas diagnósticas e, nesses casos, pode ser necessária a utilização do método.

CONCLUSÃO

A imuno-histoquímica foi utilizada em 50% dos casos de biópsias de linfonodos suspeitos de malignidade; a utilização em lesões de linhagem epitelial ocorreu em 31,25% e para linhagem hematopoiética em 68,75% dos casos; a imuno-histoquímica foi utilizada em 100% dos casos de linfomas.

REFERÊNCIAS

1. Sriwatanawongsa V, Cardoso R, Chang P. Incidence of malignancy in peripheral lymph node biopsy. *Am Surg*. 1985;51(10):587-90. PMID: 4051335
2. Thomas JO, Ladipo JK, Yawe T. Histopathology of lymphadenopathy in a tropical country. *East Afr Med J*. 1995;72(11):703-5.
3. Carbone A, Gloghini A, Rinaldo A, Devaney KO, Tubbs R, Ferlito A. True identity by immunohistochemistry and molecular morphology of undifferentiated malignancies of the head and neck. *Head Neck*. 2009;31(7):949-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21080>
4. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17(3):236-56.
5. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*. 2005;115(4):629-39. PMID: 15805872 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1>
6. Adisa AO, Oluwasola AO, Adeyemi BF, Kolude B, Akang EE, Lawoyin JO. Immunohistochemical analysis of undifferentiated and poorly-differentiated head and neck malignancies at a tertiary hospital in Nigeria. *Head Neck Oncol*. 2010;2:33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-3284-2-33>
7. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):326-48. PMID: 18318577
8. Andrade RE, Wick MR, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ. Immunophenotyping of hematopoietic malignancies in paraffin sections. *Hum Pathol*. 1988;19(4):394-402. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(88\)80487-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(88)80487-8)
9. Davey FR, Elghetany MT, Kurec AS. Immunophenotyping of hematologic neoplasms in paraffin-embedded tissue sections. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(4 Suppl 1):S17-2610.
10. Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR, Warnke RA. Selective immunophenotyping for diagnosis of B-cell neoplasms: immunohistochemistry and flow cytometry strategies and results. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(2):116-31.