Perfil imunoistoquímico de metástases do sistema nervoso central

Immunohistochemical aspects of central nervous system metastases

Eduardo Cambruzzi[1], Cláudio Galeano Zettler[1], Eduardo Walker Zettler[2], Geraldo Pereira Jotz[3], Melina Grudzinski[4], José Pedrini[5]

RESUMO

Introdução: As metástases e as neoplasias secundárias comprometem o sistema nervoso central tanto por disseminação hematogênica como por extensão local direta. As lesões metastáticas compreendem massas intracranianas avaliadas tanto em procedimentos cirúrgicos quanto em necropsias. Os adultos são primariamente comprometidos. As metástases de carcinoma para o sistema nervoso central usualmente comprometem os hemisférios cerebrais e o cerebelo. As metástases intraparenquimatosas são usualmente lesões sólidas de padrão de crescimento expansivo. **Metodologia:** Os autores descrevem 167 casos de metástases intraparenquimatosas do encéfalo avaliadas entre 1995 e 2008 no Laboratório de Patologia do Hospital Conceição. Dessa amostra, foram selecionados 76 casos para a avaliação do perfil imunoistoquímico e determinação do sítio primário desses tumores. **Resultados:** O cérebro e o cerebelo foram os locais mais comuns de metástases (aproximadamente 75%), sendo os pulmões (22,36%), os rins (16,21%), a mama (14,85%) e o cólon (8,1%) os sítios primários mais frequentes. Não foi encontrada associação entre a neoplasia primária e o local de comprometimento da metástase (p=0,125). A análise imunoistoquímica, combinando diferentes painéis de anticorpos, em especial o padrão das citoqueratinas, permitiu sugerir o sítio primário em todos os casos. **Conclusões:** O estudo imunoistoquímico é um método fundamental para avaliar metástases de sítio primário desconhecido, complemetando a história clínica, o exame físico e as imagens radiológicas.

UNITERMOS: Metástases Cerebrais, Imunoistoquímica, Neoplasias do Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Introduction: *Metastases and secondary neoplasms compromise the central nervous system by both hematogenic dissemination and direct local extension. The metastatic lesions encompass intracranial masses evaluated both in surgical procedures and necropsies. Adults are primarily compromised. Carcinoma metastases to the central nervous system usually compromise the cerebral hemispheres and cerebellum. The intraparenchymatous metastases are usually solid lesions with an expansive growth pattern.* ***Methods:*** *The authors describe 167 cases of intraparenchymatous metastases of the brain evaluated between 1995 and 2008 in the pathology laboratory of the Conceição Hospital. From this sample, 76 cases were selected for evaluation of immunohistochemical profile and determination of the primary site of these tumors.* ***Results:*** *The brain and the cerebellum were the most common sites of metastases (about 75%), with the lungs (22.36%), kidneys (16.21%), breast (14.85%) and colon (8.1%) being the most frequent primary sites. No association was found between primary neoplasia and site of metastatic compromise (p=0.125). Immunohistochemical analysis, combining different antibody panels, particularly the pattern of cytokeratins, allowed to suggest the primary site in all cases.* ***Conclusions:*** *The immunohistochemical study is a key method to evaluate metastasis whose primary site is unknown, complementing clinical history, physical examination, and radiological images.*

KEYWORDS: *Brain Metastases, Immunohistochemistry, Central Nervous System Neoplasms.*

INTRODUÇÃO

As metástases constituem um grupo de neoplasias frequentes do sistema nervoso central. A incidência das metástases cerebrais é estimada em 11:100.000 na população em geral, sendo que taxas maiores possivelmente sejam encontradas devido ao inadequado registro ou a condições clínicas que impeçam a determinação dessas lesões. Estudos em necropsias demonstram que até 25% dos pacientes portadores de neoplasias apresentam metástases no encéfalo. Cerca de 30% dos adultos e 6 a 10% das crianças com o diagnóstico de neoplasia maligna apresentarão metástases

[1] Doutor – Médico Patologista. Professor Adjunto.
[2] Doutor – Médico. Professor Adjunto.
[3] Pós-doutor – Professor Adjunto.
[4] Mestre – Farmacêutica.
[5] Médico Mastologista.

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 382 14/12/2009, 10:54

cerebrais durante sua evolução clínica, não havendo predomínio desses tumores em relação ao sexo. Os fatores prognósticos envolvidos neste grupo de pacientes incluem idade, sítio primário, presença de metástases em outros sítios anatômicos, sensibilidade do tumor à terapia, *status* de Karnofsky e o número e local das lesões no sistema nervoso central (1, 2, 3, 4).

No encéfalo, as metástases podem ser encontradas nas meninges (cerca de 10 a 15%) ou sob a forma intraparenquimatosa (em torno de 90%). A maioria dos casos de metástases intraparenquimatosas cerebrais (80% aproximadamente) são encontradas nos hemisférios cerebrais, especialmente nas zonas adjacentes às artérias e na junção entre o córtex e a substância branca. Em cerca 15% dos casos, as lesões acometem o cerebelo. As metástases cerebrais são encontradas sob a forma de um único nódulo em menos de 50% dos pacientes, sendo incomuns corresponderem à única lesão metastática do paciente. Nesses casos, os sítios primários mais comuns em adultos, em ordem decrescente, são o pulmão (carcinoma de pequenas células e adenocarcinoma), mama (carcinoma ductal infiltrante), rim (carcinoma de células claras) e intestino grosso (adenocarcinoma). Em crianças, em ordem decrescente, as metástases estão associadas a casos de leucemia, linfoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma e sarcoma de Ewing. Em casos de metástases em meninges ou extensão direta de neoplasias, os sítios primários envolvem também a próstata, linfomas nãohodgkinianos e tumores de cabeça e pescoço (1, 2, 5, 6).

Em cerca de 10% dos casos, os pacientes apresentam a metástase cerebral como a forma inicial de apresentação de um tumor de sítio primário desconhecido. À avaliação pela ressonância magnética, geralmente as metástases intraparenquimatosas do encéfalo são áreas circunscritas em T1 e T2, com captação difusa ou marginal de contraste, havendo edema do parênquima circunjacente. Na maioria dos casos, as lesões são bem delimitadas histologicamente, com áreas de necrose e hemorragia e ocasionais células neoplásicas infiltrando o neurópilo (7, 8, 9).

As características imunoistoquímicas das metástases do sistema nervoso central são geralmente similares àquelas dos tumores primários, tornando este estudo fundamental para a classificação histogenética e determinação da origem do processo, além de possibilitar a diferenciação entre tumores primários e secundários (7, 8, 9).

Os autores avaliam 167 casos de tumores metastáticos intraparenquimatosos do encéfalo a fim de determinar as regiões anatômicas mais frequentemente comprometidas e descrever as principais características imunoistoquímicas dessas lesões.

METODOLOGIA

Foram selecionados todos os casos de metástases intraparenquimatosas do encéfalo avaliados do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Grupo Hospitalar Conceição de Porto Alegre – RS, abrangendo um período igual a 168 meses (entre os anos de 1995 e 2008). O Grupo Hospitalar Conceição destaca-se pelo atendimento a pacientes do sistema de saúde pública de Porto Alegre e região metropolitana, e também do interior do estado do Rio Grande do Sul, em todas as especialidades médicas, sendo que no Hospital Cristo Redentor, uma das instituições associadas a esse complexo hospitalar, são realizados os procedimentos de neurocirurgia.

A amostra correspondeu a 167 casos distintos de metástases intraparenquimatosas do sistema nervoso central, as quais foram inicialmente avaliadas no Departamento de Neurocirurgia dessa mesma instituição em seu serviço de ambulatório. Para cada amostra foram realizados cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura, corados por hematoxilina-eosina, para comprovação de lesão metastática. As neoplasias primárias do sistema nervoso central foram excluídas do estudo, assim como as metástases comprometendo as meninges e a medula espinhal ou tumores que se estendiam por continuidade ao sistema nervoso central. Todos os casos foram reavaliados por dois patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e os dados obtidos pelo estudo (razão do teste de Kappa igual a +1). Os espécimes consistiam de biópsia estereotáxica e ressecção de lesões nodulares sólidas, sendo previamente fixadas em formalina 10% e incluídas em parafina.

Todos os casos da amostra foram classificados quanto ao tipo histológico e ao local de comprometimento do sistema nervoso central. Dos 167 casos selecionados, foi obtida uma amostra aleatória de 74 casos com o intuito de avaliar o sítio primário da neoplasia através do seu perfil imunoistoquímico. Os dados obtidos pela avaliação imunoistoquímica foram então comparados com a informação clínica enviada no momento da intervenção cirúrgica.

De cada espécime, foram obtidos cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura, os quais foram alocados em lâminas silanizadas. Para proceder à técnica de imunoistoquímica, cada lâmina foi encaminhada à desparafinização do material com o uso de xilol e hidratação dos cortes com etanol. A recuperação antigênica era realizada em forno de micro-ondas, com solução de ácido cítrico 10 mM/pH 6,0, em dois ciclos de 9 minutos cada, em potência de 750 W. O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado com o uso de água oxigenada a 3% (10 volumes). O anticorpo primário foi diluído em solução de albumina a 1% e azida sódica a 0,1% em PBS, incubado em câmara úmida, por 30 minutos a 37ºC, e posterior permanência do material em refrigeração a 4ºC por 18 horas. O uso de anticorpo secundário biotinilado empregava uma câmara úmida a 37ºC, por 30 minutos, assim como a incubação com o complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (StreptABC). O substrato cromogênico utilizado correspondia a diaminobenzidina 60 mg% em PBS, e como contracoloração foi utilizada a hematoxilina de Harrys. Os anticorpos utiliza-

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 383 14/12/2009, 10:54

dos foram os seguintes (DAKO Corporation, NOVOCASTRA):

– AE1/AE3, 34BETAE12, 35BETAH11, CAM5.2, CK7, CK20, CK19, CK8, VILINA, TIREOGLOBULINA, FOSFATASE ÁCIDA PROSTÁTICA, PSA, CD10, CD30, PLAP, S220, EMA, CD125, RE, GCDFP, APOPROTEÍNA DO SURFACTANTE, RCCMa, TTF-1 e CEA para comprovar diferenciação epitelial,

– MELAN-A, MART1 e HMB45 para comprovar diferenciação melanocítica,

– LCA, CD3, CD20, CD45RB, CD15, CD30, CD43 E CD79 para comprovar diferenciação hematopoiética,

– MIC2, SINAPTOFISINA, WT1, GFAP, ENOLASE NEURÔNIO ESPECÍFICA, CROMOGRANINA, ACTINA, DESMINA, CD34, PROTEÍNA DO NEUROBLASTOMA e CD99 para excluir tumores primários do sistema nervoso central e sarcomas.

Para cada caso, foram utilizados diferentes anticorpos, que compunham então um painel imunoistoquímico, sendo que a expressão obtida pelas células neoplásicas pode sugerir o sítio primário da neoplasia, conforme dados já estabelecidos pela literatura. A escolha dos anticorpos dependia das características morfológicas da neoplasia à coloração de hematoxilina-eosina. O local de acometimento da metástase e o sítio primário foram indicados pela equipe de neurocirurgia. O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a relação entre a topografia da metástase e o tipo histológico ou sítio primário da neoplasia.

TABELA 1 – Local anatômico das metástases

TOPOGRAFIA	n
Cérebro	57 casos – 34,2%
Cerebelo	24 casos – 14,3%
Lobo frontal direito	9 casos – 5,4%
Lobo parietal direito	9 casos – 5,4%
Fossa posterior	8 casos – 4,8%
Lobo frontal	8 casos – 4,8%
Lobo temporal direito	5 casos – 3,0%
Lobo parietal esquerdo	5 casos – 3,0%
Hemisfério cerebelar direito	4 casos – 2,39%
Lobo occipital	4 casos – 2,39%
Lobo temporal esquerdo	4 casos – 2,39%
Lobo occipital esquerdo	3 casos – 1,79%
Lobo parietal	3 casos – 1,79%
Lobo temporal	3 casos – 1,79%
Hemisfério cerebelar esquerdo	3 casos – 1,79%
Hemisfério cerebral esquerdo	2 casos – 1,19%
Parieto-occipital	2 casos – 1,19%
Fronto-parietal direito	2 casos – 1,19%
Vérmix cerebelar	2 casos – 1,19%
Bulbo	1 caso – 0,6%
Ponte	1 caso – 0,6%
Fronto-parietal	1 caso – 0,6%
Giro pós-central	1 caso – 0,6%
Lobo occipital direito	1 caso – 0,6%
Intraventricular	1 caso – 0,6%
Lobo parietal esquerdo	1 caso – 0,6%
Parassagital esquerdo	1 caso – 0,6%
Parassagital posterior	1 caso – 0,6%
Amígdala	1 caso – 0,6%

RESULTADOS

Dentre os 167 casos avaliados, a idade média foi igual a 60,53 anos e a idade mediana correspondeu a 65 anos. Houve 104 casos (62,28%) acometendo o sexo masculino e 63 casos comprometendo o sexo feminino (37,72%). Os tipos histológicos, à coloração de hematoxilina-eosina, foram os seguintes: adenocarcinoma (111 casos – 66,47%), carcinoma indiferenciado (24 casos, 14,38%), linfoma não hodgkiniano (14 casos – 8,38%), neoplasia maligna indiferenciada (7 casos – 4,19%), carcinoma epidermoide (6 casos –3,59%) e melanoma maligno (5 casos – 2,99%). A Tabela 1 determina as regiões anatômicas comprometidas.

A Tabela 2 indica o perfil imunoistoquímico das lesões metastáticas (n=74 – 44,97% da amostra inicial) em relação ao sítio primário e tipo histológico. Houve uma concordância de 95% entre o perfil imunoistoquímico obtido pelo estudo e a informação clínica do sítio primário. A análise estatística não determinou relação significativa entre o tipo histológico ou o sítio primário em relação à topografia da metástase (p=0,125).

O estudo avaliou 167 casos de metástases intraparenquimatosas do encéfalo, sendo o pulmão, a mama, o rim, o intestino grosso e o tecido hematopoiético os sítios primários mais comuns. O tipo histológico mais frequente correspondeu ao adenocarcinoma (66,47%), sendo a idade média igual a 60,53 anos. As lesões mais frequentemente comprometeram o sexo masculino (62,28%), não havendo relação estatística significativa entre o sítio primário ou o tipo histológico e o local da metástase (p=0,125).

DISCUSSÃO

As características histológicas, imunoistoquímicas e ultraestruturais das metástases do sistema nervoso central são tão diversas quanto os tumores primários desse sítio anatômico. A maioria das metástases intraparenquimatosas são relativamente bem demarcadas ao exame histológico, quase sempre comprometendo a substância branca ou a junção substância branco-cinzenta, e havendo septos fibrosos e infiltrado linfocítico perivascular associados. Usualmente a infiltração do neurópilo por essas células neoplásicas não é tão exuberante quanto o padrão de crescimento sólido ou nodular encontrado junto ao espaço de Virchow-Robin, determinando assim a destruição do tecido neuronal e uma variedade de alterações reacionais, como gliose, inflamação e proliferação reacional. É comum a presença de áreas extensas de necrose, possibilitando a visualização de células neoplásicas somente na periferia da lesão ou em torno de

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 384 14/12/2009, 10:54

TABELA 2 – Características imunoistoquímicas da lesão metastática associadas ao sítio primário e tipo histológico

Sítio primário/ número de casos	Região anatômica mais acometida	Tipos histológicos	Perfil imunoistoquímico
Pulmão/ 17 casos – 22,36%	Cerebral	Adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de pequenas células	AE1/AE3, CAM 5.2, TTF-1, CK7, CEA, EMA: POSITIVOS (NÃO PEQUENAS CÉLULAS) CK20: NEGATIVOS CD56, CROMOGRANINA, SINAPTOFISINA: positivos nos casos de carcinoma de pequenas células
Mama/ 11 casos – 14,85%	Cerebral	Carcinoma ductal infiltrante	AE1/AE3, CAM5.2, CK7, GCDFP, RE, CEA, EMA: POSITIVOS TTF-1, CK20, CA125: NEGATIVOS
Intestino grosso/ 6 casos – 8,1%	Cerebral	Adenocarcinoma	AE1/AE3, CAM5.2, CK20, CDX2, VILINA, CEA: POSITIVOS TTF-1, CK7: NEGATIVOS
Rim/ 12 casos – 16,21%	Cerebral	Carcinoma renal de células claras	CAM5.2, CD10, VIMENTINA, RCCMa: POSITIVOS TTF-1, CK7, CK20: NEGATIVOS
Tecido hematopoiético/ 14 casos – 18,98%	Cerebral	Linfoma hodgkiniano difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt	CD3, CD20, CD45RB: POSITIVOS CD15, CD30, CAM5.2, TTF-1, CK7, CK20, CD5: NEGATIVOS
Colo uterino/ 1 caso – 1,35%	Fossa posterior	Carcinoma epidermoide	A31/AE3, CAM5.2, CK5, CK6, P63: POSITIVOS TTF-1, CK7, CK20: NEGATIVOS
Pele/5 casos – 6,75%	Cerebral	Melanoma maligno	MELAN-A, S100, HMB-45, MART1: POSITIVOS CAM5.2, TTF-1, CK7, CK20: NEGATIVOS
Glândula salivar/ 1 caso – 1,35%	Cerebral	Carcinoma ex-adenoma pleomórfico	AE1/AE3, CAM5.2, EMA, LACTOFERRINA, CEA, VIMENTINA: POSITIVO
Ovário/ 2 casos – 2,7%	Cerebral, cerebelar	Carcinoma seroso	CK7: POSITIVO CK20, CEA: NEGATIVO
Endométrio/ 1 caso – 1,35%	Cerebelar	Adenocarcinoma	CAM5.2, CK7, RE, CA125, VIMENTINA, EMA: POSITIVOS TTF-1, CK20, GCDFP, CEA: NEGATIVOS
Testículo/ 2 casos – 2,7%	Cerebral	Seminoma clássico Coriocarcinoma	AE1/AE3, PLAP, BETA-HCG: POSITIVOS 34BE12, CAM5.2, CK7, CK20, TTF-1, EMA, CD30, INIBINA, AFP: NEGATIVOS
Vias biliares/ 1 caso- 1,35%	Parietal	Colangiocarcinoma	CK7, CK19, CEA, EMA, CA19-9: POSITIVOS CK20, AFP: NEGATIVOS
Próstata/ 1 caso – 1,35%	Parietal direita	Adenocarcinoma	AE1/AE3, CAM5.2, PSA, PSAM: POSITIVO CK7, CK2, 34BE12, CEA: NEGATIVOS
Tireoide/ 1 caso – 1,35%	Fossa posterior	Carcinoma folicular	AE1/AE3, CAM5.2, CK19, VIMENTINA, TTF-1, TIREOGLOBULINA, EMA: POSITIVOS CK20: NEGATIVO

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 385 14/12/2009, 10:54

vasos sanguíneos. Em alguns casos de metástase de carcinoma pulmonar de pequenas células ou de linfomas não primários, a presença de infiltração difusa do neurópilo pode ser demonstrada (1, 5, 8, 9, 10).

A idade média dos pacientes do estudo correspondeu a 60,53 anos, não havendo nenhum caso de metástases na infância. O adenocarcinoma foi o principal tipo histológico das metástases do encéfalo, as quais mais comumente comprometem a região fronto-temporal (70% dos casos), os hemisférios cerebelares (17%) e os núcleos da base (2%). As metástases meníngeas e as raquidianas são raras (1%). O estudo encontrou o adenocarcinoma como o principal tipo histológico em 111 casos (66,47%), sendo os demais tipos representados pelo carcinoma indiferenciado (24 casos, 14,38%), linfoma não hodgkiniano (14 casos – 8,38%), neoplasias malignas indiferenciadas (7 casos – 4,19%), carcinoma epidermoide (6 casos –3,59%) e melanoma maligno (5 casos – 2,99%). Em relação à topografia, encontramos uma concordância com os dados obtidos na literatura, sendo o cérebro e/ou os lobos cerebrais os locais mais acometidos (cerca de 75% em conjunto). O comprometimento cerebral é, em geral, em torno das artérias cerebrais anterior, média e posterior. As regiões selar, pineal, o tronco cerebral e o plexo coroide são raramente comprometidos (1, 3, 5, 7, 8, 9). Na nossa amostra, as metástases do tronco cerebral compreenderam um caso (1,35% – primário do colo uterino). Não foram encontradas metástases na regiões selar, pineal e no plexo coroide.

As características imunoistoquímicas dos tumores secundários geralmente são similares às das neoplasias primárias, tornando esta técnica fundamental para a determinação de lesão metastática e seu possível sítio primário. Os tumores que mais frequentemente determinam metástases encefálicas são os carcinomas de origem no pulmão, mama, pele, rim e trato gastrointestinal, com frequências estimadas em 35%, 20%, 10%, 10% e 5%, respectivamente. No presente estudo, encontramos índices inferiores para as metástases de origem pulmonar, mama e pele, com frequências de 22,36%, 14,85% e 6,75%, respectivamente. Já para os tumores primários do rim e do trato gastrointestinal foi encontrada uma prevalência de 16,21% e 8,1%, respectivamente, que correspondem a índices maiores que os encontrados na literatura. Não houve casos de metástase de sarcoma no presente estudo. O carcinoma de pulmão é o principal tumor associado a lesão metastática encefálica de sítio primário desconhecido, sendo, em ordem decrescente, o adenocarcinoma, o carcinoma epidermoide e o carcinoma indiferenciado os tipos histológicos mais comuns. A metástase do carcinoma de mama apresenta características que mimetizam o padrão de ductos pequenos, ninhos sólidos e de fila indiana do tumor primário. O adenocarcinoma de origem gastrointestinal exibe características fenotípicas do epitélio intestinal. A metástase do carcinoma renal é caracterizada pela presença de células de citoplasma claro e uniforme e núcleo redondo com nucléolo proeminente dispostas em padrão sólido, papilar, tubular e lobular, este último mimetizando o hemangioblastoma. O melanoma maligno apresenta uma variabilidade histológica marcada, sendo frequentemente diagnosticada como uma neoplasia indiferenciada pela coloração de hematoxilina-eosina (5, 7, 8, 11, 12, 13). Nos casos descritos, houve sete casos com diagnóstico inicial de neoplasia maligna indiferenciada, sendo que o estudo imunoistoquímico demonstrou serem casos de carcinoma indiferenciado compatíveis com sítio primário em pulmão (quatro casos), tecido hematopoiético (dois casos) e tireoide (um caso).

Uma concordância de 92% foi encontrada entre o perfil imunoistoquímico das metástases e a informação clínica fornecida pela equipe médica no presente estudo, sendo a mama, o pulmão e a próstata os casos que exibiram essa discordância. A maioria dos carcinomas apresenta positividade para os anticorpos como AE1/AE3, CAM5.2 e EMA. O padrão da expressão dos anticorpos utilizados para caso individualmente é o fator determinante para estimar o sítio primário da lesão metastática, de modo que o uso concomitante dos anticorpos CK7, CK20, 34BETAE12, 35BETAH11, CEA, EMA e CAM5.2 constituem uma etapa fundamental dessa avaliação. Os tumores pulmonares apresentam imunoexpressão positiva para CK7 e negativa para CK20, enquanto os tumores de origem gastrointestinal apresentam imunoexpressão positiva para CK20 e negativa para CK7. Conjuntamente com a expressão destes, anticorpos específicos a determinadas proteínas, como PSA, TIREOGLOBULINA, GCDFP, CD10 E CDX2, podem sugerir com maior precisão os tumores de origem prostática, tireóidea, mamária, renal e intestinal. O anticorpo TTF1 pode ser utilizado para identificar metástases de origem pulmonar. Melanomas são usualmente positivos para a proteína S100, HMB-45, Melan-A e MART1, raramente havendo positividade para citoqueratinas. Os tumores de células germinativas apresentam imunoexpressão positiva para fosfatase alcalina placentária. Caracteristicamente, os linfomas apresentavam positividade para o anticorpo LCA, o qual determina a linhagem hematopoiética de uma neoplasia. Os anticorpos CD3, CD20, CD 30 e CD45RB são utilizados para determinar o tipo de linfoma que está sendo avaliado, como, por exemplo, a diferenciação entre linfomas hodgkinianos e linfomas não hodgkinianos (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

O diagnóstico diferencial de uma lesão metastática deve incluir os gliomas de alto grau, oligodendrogliomas anaplásicos, meduloblastomas, neuroblastomas e hemangioblastomas e carcinoma do plexo coroide. A expressão positiva frequente de GFAP, SINAPTOFISINA, PROTEÍNA DO NEUROFILAMENTO, PROTEÍNA DO NEUROBLASTOMA e, eventualmete, NeuN sugerem uma lesão primária do encéfalo, e excluem lesões metastáticas (7, 8, 10, 12, 13). Anticorpos como GFAP e SINAPTOFISINA foram também utilizados nos casos de neoplasia maligna indiferenciada (sete casos) para confirmação de lesão metastática.

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 386 14/12/2009, 10:54

Antes de serem encontradas como uma lesão nodular metastática propriamente dita, as células neoplásicas passam por uma série de etapas: perda da adesão tumoral, invasão do tecido conjuntivo peritumoral, sobrevivência na circulação sanguínea, extravasamento para o parênquima do sistema nervoso central e implantação e crescimento no tecido nervoso. Tumores secundários do encéfalo podem também se desenvolver por extensão direta de tumores primários de órgãos circunjacentes, como o tecido ósseo e seios paranasais; no entanto, esses tumores não são considerados metástases por sua continuidade com o tumor primário. O índice de proliferação das células metastáticas é semelhante ao do tumor primário (7, 13, 19).

Embora a técnica de imunoistoquímica apresente ainda algumas falhas na avaliação da diferenciação tumoral, a qualidade do método atualmente permite, com uma boa segurança, sugerir o sítio primário das lesões metastáticas do encéfalo, vindo a complementar a história clínica, o exame físico, os exames de imagem e, também, o próprio exame anatomopatológico convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gravilovic IT, Posner JB. Brain metastases. J Neurooncol. 2005; 75: 5-14.
2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Azuaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004; 22: 2865-2872.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Philips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745-751.
4. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol. 2006; 24: 1295-1304.
5. Carrier DA, Mawad ME, Kirkpatyrick JB, Schmid MF. Metastatic adenocarcinoma to the brain: MR with pathologic correlation. AJNR. 1994; 15: 155-159.
6. Tailibert S, laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K Delatre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. J Neurooncol. 2005; 75: 85-99.
7. Becher MW, Abel TW, Thompson RC, Weaver KD, Davis LE. Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 2006; 65: 935-944.
8. Perry A. Parisi JE, Kurtin PJ. Metastatic adenocarcinoma to the brain: an immunohistochemical approach. Hum Pathol. 1997; 28: 938-43.
9. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. 1993; 79: 210-216.
10. Neves S, Mazal PR, Wanschitz J, Rudnay AC, Drlicek M, Czech T, Wustinger C, Budka H. Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. Clin Neuropathol. 2001; 20: 38-42.
11. McKenney JK, Varma VA, Hunter SB. Distinguishing metastatic small cell carcinoma (SCC) from a primary cerebellar meduloblastoma (MB) in an adult: an immunohistochemical study of thyroid transcription factor, cytokeratin AE!/3 (AE1/3), and epithelial membrane antigen J Neuropathol Exp Neurol. 2000; 59: 420.
12. Gottschalk J, Jautzke G, Paulus W, Goebel S, Cevos-Navarro J. The use of immunomorphology to differentiate choroids plexus tumors from metastatic carcinomas. Cancer. 1993; 72: 1343-9.
13. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistological evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diagn Pathol. 2000; 17: 184-93.
14. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. Am J Surg Pathol. 2001; 25: 815-9.
15. Trillet V, Catajar JF, Croisile B et al. Cerebral metastases as first symptom of bronchogenic carcinoma. A prospective study of 37 cases. Cancer. 1991; 67: 2935-40.
16. Roser F, Rosahl SK, Samii M. Single cerebral metastasis 3 and 19 years after primary renal cell carcinoma: case report and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 257-8.
17. Aguiar PH, Agner C, Tavares FR, Yamaguchi N. Unusual brain metastases from papillary thyroid carcinoma: case report. Neurosurgery. 2001; 49: 1008-13.
18. Zacest AC, Besser M, Stevens G, Thompson JF, McCarthy WH, Culjak G. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. 2002; 96: 552-8.
19. Timár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis. Pathol Oncol Research. 2001; 7(3): 217-230.

✉ Endereço para correspondência:
Eduardo Cambruzzi
Av. Loureiro da Silva, 1500/1308
90050-240 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2164
dudacambruzzi@yahoo.com.br

Recebido: 21/6/2009 – Aprovado: 10/7/2009

12-436_perfil-himunoistoquímico.pmd 387 14/12/2009, 10:54