

# Citodiagnóstico de câncer de pulmão em escarro através de simples e eficiente metodologia

ADHEMAR LONGATTO FILHO<sup>1</sup>, MARINA SUHEKO OYAFUSO<sup>2</sup>, MANOEL INÁCIO DE CARVALHO<sup>3</sup>

**Unitermos:** Pulmão, Neoplasmas — Citodiagnóstico. Citodiagnóstico — Escarro.

**Key words:** Lung, Neoplasms — Cytodiagnosis. Cytodiagnosis — Sputum.

**RESUMO** — A importância do exame citológico de escarro como primeira opção para rastreamento de tumores de pulmão foi analisada. Numerosos argumentos falam a seu favor: é um método não-invasivo, de eficiência diagnóstica, podendo-se requisitar novas amostras sem riscos ao paciente. É um método que pode evidenciar tumores ocultos ao RX e endoscopia e que possibilita competente acompanhamento pós-terapêutico, para se evidenciar tumores recorrentes ou residuais. Em relação aos demais métodos de obtenção de amostras de citologia pulmonar, o escarro é de baixo custo operacional, dispensa custos e recursos de ambulatório e não causa desconforto ao paciente, além de poder ser preparado por técnica simples e eficiente nas mãos de profissionais experientes. Este estudo visa enfatizar essa técnica e reabilitar a importância do escarro pré-broncoscopia como método diagnóstico de câncer de pulmão. A eficiência do método na casuística estudada foi de 68%, quando comparada à histologia, tendo chegado a 76,3% em relação ao diagnóstico definitivo.

## INTRODUÇÃO

A presença de células tumorais no escarro tem sido demonstrada em simples e consistentes trabalhos da literatura, como bem pode ser observado no histórico da revisão de Johnston e Frable<sup>(13)</sup> sobre a citopatologia do trato respiratório. São, até nossos dias, mais de 140 anos de relatos sobre a esfoliação celular dos tumores e sua significância na avaliação laboratorial e condução clínica dos pacientes. Seu caráter preventivo em populações de risco, detectando lesões precursoras, tem sido explorado desde estudos pioneiros<sup>(19,25,26)</sup> até complexos programas de detecção de lesões pré-malignas em grandes centros ur-

banos<sup>(1,4-6)</sup>. Recentes avanços tecnológicos ligados à automatização de *screenings* com análises computadorizadas demonstram que, tão logo sejam acessíveis, prestarão notável auxílio à rotina laboratorial<sup>(9,10)</sup>. O controle pós-terapêutico de pacientes com carcinoma broncogênico feito através do escarro tem apresentado excelentes resultados na detecção de tumores residuais ou recorrentes<sup>(17)</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

No período de dezembro de 1985 a dezembro de 1986, foram estudados 267 casos de escarro com três amostras de cada e cinco lâminas por amostra, colhidas de pacientes do Hospital A.C. Camargo, em três dias consecutivos, num total de 801 amostras e 4.005 lâminas examinadas no Departamento de Anatomia Patológica. Os pacientes receberam três frascos contendo álcool 50% e instruções para evitarem saliva, eliminando, à medida do possível, secreção profunda. Os pacientes foram orientados no sentido de colherem material preferencialmente matinal, quando o acúmulo de secreção é maior, e

Trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo. Aprovado para publicação em 22/11/88.

1. Pesquisador científico I, Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central, Setor de Citologia Oncótica.
2. Patologista do Departamento de Anatomia Patológica, Hospital A.C. Camargo-Fund. Antônio Prudente — São Paulo.
3. Biologista do Departamento de Anatomia Patológica, Hospital A.C. Camargo-Fund. Antônio Prudente — São Paulo.

mais duas vezes durante o dia: na metade do período e à noite, de modo que se pudesse ter amostra significativa do material esfoliado durante 24 horas. As amostras são rotineiramente colhidas antes da broncoscopia. Não são usados indutores de expectoração. A confecção das lâminas seguiu metodologia descrita por Philips<sup>(21)</sup> e ratificada por de Vita em nosso meio<sup>(3)</sup>: o escarro é separado do álcool 50% em peneira de alumínio e colocado em placa de Petri. Escolhe-se a porção mais firme e elástica para confecção das lâminas. Porções opacas ou envoltas em sangue constituem importantes opções de material para diagnóstico de tumores primários ou metastáticos e não devem ser preteridos<sup>(22,23)</sup>. As porções francamente purulentas devem ser evitadas<sup>(3,21)</sup>, assim como aquelas de aspecto transparente<sup>(2)</sup>. O material escolhido é gentilmente esmiuçado na lâmina com bastão de vidro em uma única direção, até se obter um esfregaço fino e homogêneo.

Não foram feitos *cell-blocks*. Usou-se o método de Papanicolaou para coloração e classificação diagnóstica. A interpretação estatística dos resultados considerou para os índices diagnósticos as frequências dos resultados positivos e negativos, confirmados verdadeiros ou falsos sob a avaliação da histologia. Semelhante processo foi feito em relação ao diagnóstico definitivo do paciente, extraído dos dados de prontuário e que contam com a avaliação de diferentes tipos de exames. A seguir, calcularam-se sensibilidade, especificidade, valores preditivos (de testes positivos e negativos) e eficiência, segundo as fórmulas que se seguem<sup>(8)</sup>:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{verdadeiros positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{falsos negativos (FN)}} \times 100 (\%)$$

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{verdadeiros negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{falsos positivos (FP)}} \times 100 (\%)$$

$$\text{Valor preditivo (+)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \times 100 (\%)$$

$$\text{Valor preditivo (-)} = \frac{\text{VN}}{\text{FN} + \text{VN}} \times 100 (\%)$$

$$\text{Eficiência} = \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN}} \times 100 (\%)$$

## RESULTADOS

Os resultados foram agrupados em diagnósticos negativos, suspeitos e positivos. Assim, 190 casos foram considerados negativos, 18 casos suspeitos e 59 positivos;

dos positivos, 36 tiveram correlação histológica. Todos os casos classificados como suspeitos apresentaram tumor pulmonar por outros métodos diagnósticos. Citologicamente, 28 casos foram classificados como carcinoma espinocelular (CEC), 22 como adenocarcinoma (Adeno-Ca), quatro carcinomas indiferenciados de células pequenas (CaCPq), três carcinomas indiferenciados de células grandes (CaCGd), e dois casos classificados apenas como carcinoma (Ca). Em comparação à histologia, seis casos

**TABELA 1**  
Casos que não apresentaram concordância diagnóstica entre cito e histologia

Nº de casos	Citodiagnóstico	Histodiagnóstico
3	Ca C Gd	CEC
1	CEC	Ca in situ
1	AdenoCa	Ca C Gd
1	Ca	Ca C Pq

**TABELA 2**  
Índices diagnósticos (com intervalos de confiança a 95%) da citologia de escarro em relação ao parâmetro histológico para a detecção do carcinoma de pulmão

Índice diagnóstico	Estimativa (%)	Intervalo a 95%	
		Limite inferior	Limite superior
Sensibilidade	47,5	37,7	57,2
Especificidade	95,7	88,1	98,5
Valor preditivo (+)	93,7	83,1	97,8
Valor preditivo (-)	57,2	48,2	65,8
Eficiência	67,8		

**TABELA 3**  
Índices diagnósticos (com intervalos de confiança a 95%) da citologia de escarro em relação ao diagnóstico definitivo, para a detecção de carcinoma de pulmão

Índice diagnóstico	Estimativa (%)	Intervalo a 95%	
		Limite inferior	Limite superior
Sensibilidade	55,5	47,1	63,5
Especificidade	100	96,9	100
Valor preditivo (+)	100	95,1	100
Valor preditivo (-)	66,3	59,1	12,8
Eficiência	76,3		

tiveram discordância de classificação histogenética, como mostra a tabela 1. A citologia e a histologia concordaram em 83,4% dos casos, quanto ao tipo tumoral. As tabelas 2 e 3 apresentam os índices estatísticos do escarro em relação à histologia e o diagnóstico definitivo, respectivamente, observando, do método, sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivo e negativo) e eficiência.

## DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo a análise da capacidade diagnóstica em citologia de escarro através de metodologia simples e eficiente. Parece-nos, pelos resultados obtidos, que a citologia de escarro ainda deva ser preferida como primeira opção de rastreamento de tumores de pulmão. Segundo Korphage e cols.<sup>(17)</sup>, a citologia de escarro apresenta 2,9 vezes mais positividade do que o lavado e escovado na detecção de tumores recorrentes ou residuais, em pacientes com acompanhamento pós-terapêutico. A detecção precoce de tumores de pulmão em populações de risco feita por grupos de pesquisadores ligados ao Instituto Nacional de Câncer dos EUA<sup>(1,4-6)</sup> tem mostrado promissores resultados do método, quando associado ao exame radiológico<sup>(1,4-6,17)</sup>. A citologia de escarro pós-broncoscopia oferece índices de sensibilidade bastante atraentes, segundo alguns autores<sup>(12,22,24)</sup>, fato que não deve ser subestimado quando as circunstâncias a indicarem. Não são feitos *cell-blocks* em nossa rotina. Concordamos com Rosa e cols.<sup>(24)</sup> que é economicamente mais viável em nosso meio solicitarmos mais uma amostra do que incluirmos tal método como rotina. Além do que, os resultados obtidos em experimentos-pilotos não nos animou a abriremos mão dos esfregaços citológicos. Segundo Pilotti e cols.<sup>(20)</sup>, os *cell-blocks* aumentaram a sensibilidade de seus achados em 0,075, índice que não chega a entusiasmar, embora Grunze<sup>(11)</sup> já mostre maior otimismo com *cell-block* em seu estudo. De maneira geral, nossos índices diagnósticos são comparáveis aos de outros trabalhos<sup>(7,12,14,24)</sup>. A baixa sensibilidade do método, conforme salientado neste estudo, não deve desencorajar seu uso. Parece-nos importante lembrar que muitos autores chamam a atenção quanto à sensibilidade do método, ou seja, de que varia de acordo com o tipo de tumor e sua localização<sup>(20,27,28)</sup>. Vale salientar os trabalhos de Steinmann<sup>(27,28)</sup>, que lembram, além disso, a necessidade de experiência bastante grande dos profissionais envolvidos na metodologia do exame. Acreditamos de fundamental importância que se observe todo o rigor nas etapas do méto-

do, desde o esclarecimento do paciente quanto às condições desejáveis de colheita, até a seleção das porções ideais para a confecção das lâminas, fixação, coloração e sobretudo no *screening*, que, parece-nos, difere em muito das demais análises citológicas. Por ser espécimen rico em células, muco e, muitas vezes, restos alimentares, é mister que haja extrema habilidade dos profissionais para encontrarem células cancerosas, nem sempre abundantes e características<sup>(2)</sup>. A classificação histológica dos tumores de pulmão pela citologia é discutida por muitos autores<sup>(15,16,18,20,27,28)</sup>. Nossos resultados são semelhantes aos de muitos trabalhos da literatura. Concordamos com os diversos autores<sup>(15,16,18,20,27,28)</sup> sobre a existência de maior dificuldade na classificação de tumores pouco diferenciados. Em nosso estudo, seis casos apresentaram classificação diferente da histologia e os chamados carcinomas indiferenciados de células grandes foram o destaque (quatro casos). Steinmann e Greul<sup>(27)</sup> lembram que os índices de concordância ainda não são ideais. Parece-nos que já existe documentação suficiente para não duvidarmos do parecer da citologia na detecção e classificação de tumores de pulmão frente a outros métodos diagnósticos, muito embora concordemos que, com a integração dos muitos métodos<sup>(14)</sup>, a eficiência se eleve, o que aumenta a segurança do clínico e sobretudo do paciente, o principal interessado de nosso trabalho.

## SUMMARY

*The importance of the cytologic sputum method as the first option to detect lung cancer was studied. There are several reasons in favor of the technique. It is a non-invasive method, has satisfactory efficiency and overall diagnostic performance. In addition it does not cause any risks to the patient. Besides, this method can also show hidden lung tumors that are not discovered through X-ray or endoscopy, allowing an effective post-therapeutic assistance in case of other recurring or residual tumor appearing. This method is of relatively low operational cost in comparison with other methods of obtention of cytologic samples, as well as it exempts ambulatorial resources, reducing the costs. Another strong advantage is that it doesn't bring any kind of discouragement or discomfort to the patient. The exam can also be prepared by experienced professional through relatively simple and effective techniques.*

*The aim of this study is to emphasize and reinforce the importance of the pre-bronchoscopy sputum samples*

*as a diagnostic method for lung cancer. The efficiency of the method in this study was 68% when it was compared with the histology, and 76.3% in relation to the definitive diagnosis.*

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Eduardo L. Franco, do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer-São Paulo, por sugestões quanto à análise estatística.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERLIN, NI & BUNCHEER, CR The National Cancer Institute Cooperative early cancer detection program: results of the initial screen (prevalence), introduction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 545-549, 1984.
2. CARDOSO, PL & DEGRAAF, S The results of cytology in 1000 patients with pulmonary malignancy. *Acta Cytol.* 11: 120-131, 1967.
3. DE VITA, DG Citodiagnóstico das neoplasias de pulmão. *Rev. Bras. Cir.* 45: 218-223, 1963.
4. FLEHINGER, BJ & MELAMED, MR Early lung cancer detection; results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 550-560, 1984.
5. FONTANA, RS & SANDERSON, DR Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 561-565, 1984.
6. FROST, JK & WILMOT, CB Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 549-554, 1984.
7. GAGNETEN, CB; GELLER, CE; DEL CARMEN, M Diagnosis of bronchogenic carcinoma through the cytologic examination of sputum, with special reference to tumor typing. *Acta Cytol.* 20: 530-536, 1976.
8. GALEN, RS & GAMBINO, SR Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York, John Wiley, 1975.
9. GREENBERG, SD Recent advances in pulmonary cytopathology. *Human Pathol.* 14: 901-912, 1983.
10. GREENBERG, SD & TAYLOR, GR Application of cell image analysis to the diagnosis of cellular atypias in sputum: a review. *Diag. Cytopathol.* 2: 168-174, 1986.
11. GRUNZE, H Diagnosis of tumors of the chest. *Acta Cytol.* 17: 148-159, 1973.
12. JAY, SJ; WEHR, K; NICHOLSON, DP; SMITH, AL Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible optic bronchoscopy. *Acta Cytol.* 24: 304-312, 1980.
13. JOHNSTON, WW & FRABLE, WJ The cytopathology of the respiratory tract: a review. *Am. J. Pathol.* 84: 371-424, 1976.
14. JOHNSTON, WW & BOSSEN, EH Ten years of respiratory cytopathology at Kuke University Medical Center. I — The cytopathologic diagnosis of lung cancer during the years 1970 to 1974, noting the significances of specimen number and type. *Acta Cytol.* 25: 103-107, 1981.
15. JOHNSTON, WW & BOSSEN, EH Ten years of respiratory cytopathology at Duke University Medical Center. II — The cytopathologic diagnosis of lung cancer during the years 1970 to 1974, with a comparison between cytopathology and histopathology in the typing of lung cancer. *Acta Cytol.* 25: 499-505, 1981.
16. KANHOWNA, SB & MATTHEWS, MJ Reliability of cytologic typing of lung cancer. *Acta Cytol.* 20: 229-232, 1976.
17. KORFHAGE, L & BROGHAMER, WL Pulmonary cytology in the posttherapeutic monitoring of patients with bronchogenic carcinoma. *Acta Cytol.* 30: 351-355, 1986.
18. LUKEMAN, JM Reliability of cytologic diagnosis in cancer of the lung. *Cancer Chemother. Rep.* 4 (Part 3): 79-93, 1973.
19. PAPANICOLAOU, GN & KAPROWSKA, I Carcinoma in situ of the right lower bronchus: a case report. *Cancer*, 4: 141-146, 1951.
20. PILOTTI, S; RILKE, F; GRIBAUDI, G; SPINELLI, P Sputum cytology for the diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol.* 26: 649-654, 1982.
21. PHILIPS, FR The identification of carcinoma cells in the sputum. *Br. J. Cancer*, 8: 67-96, 1954.
22. RISSE, EKJ; VOOIJS, GP; VAN'T HOF, MA The quality and diagnostic outcome of post bronchogenic sputum. *Acta Cytol.* 31: 166-169, 1987.
23. RISSE, EJK; VAN'T HOF, MA; VOOIJS, GP Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol.* 31: 159-165, 1987.
24. ROSA, VW; PROLLA, JC; GASTAL, ES Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. *Chest*, 63: 203-207, 1973.
25. SACCOMANO, G & SAUNDERS, RP Cancer of lung: the cytology of the sputum prior to development of carcinoma. *Acta Cytol.* 9: 413-423, 1965.
26. SACCOMANO, G & ARCHER, VE Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliative cells. *Cancer*, 33: 256-270, 1974.
27. STEINMANN, G Resultados de la citologia clinica en los tumores pulmonares. *Med. Alemana*, 20: 1.149-1.152, 1976.
28. STEINMANN, G & GREUL, W Effect of methods of sample taking on the cytologic diagnosis of lung tumors. *Acta Cytol.* 22: 425-430, 1978.