

Nível de expressão tumoral da indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO) como marcador biológico e preditor de metástase em pacientes com tumor carcinoide típico broncopulmonar

ANDREA ANNELIESE REICHMUTH DAY

Orientador: Dr. José Ribas Milanez de Campos

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

RESUMO

Day AAR. *Nível de Expressão Tumoral da Indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO) como Marcador Biológico e Preditor de Metástase em Pacientes com Tumor Carcinoide Típico Broncopulmonar* [tese]. Sao Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Os tumores carcinoides típicos broncopulmonares (TCTB) são considerados neoplasias bem diferenciadas e as menos agressivas dentro do espectro dos tumores neuroendócrinos. Entretanto, metástases linfonodais e hematogênicas tem sido encontradas em número considerável de casos e não existem, até o momento, estudos relacionados aos mecanismos de escape imune tumoral em TCTB. Alguns trabalhos tem relacionado a expressão da enzima indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO) em células neoplásicas como fator responsável pela aquisição de tolerância tumoral. Além disso, os níveis de infiltração linfocitária intratumoral parecem estar associados com prognóstico e sobrevida nesses tumores. O principal objetivo deste estudo foi determinar os níveis de expressão intratumorais da IDO e sua possível aplicação como marcador biológico de metástases em TCTB. Além disso, também foi estabelecido o padrão de infiltração linfocitária intratumoral e analisada sua provável correlação com os níveis de expressão da IDO. Portanto, realizou-se uma coorte retrospectiva multicêntrica no qual 64 pacientes submetidos à cirurgia de ressecção de TCTB entre 1981 e 2003 foram selecionados. O período de seguimento pós-operatório foi de 5 anos e a ocorrência de metástases linfonodais (hilar ou mediastinal) e hematogênicas foi avaliada através de tomografia

computadorizada. Os níveis da expressão da IDO e de infiltração linfocitária intratumoral foram avaliados através de estudo imunohistoquímico. Os resultados obtidos mostraram que dos 64 pacientes selecionados, 17 (26.5%) apresentaram qualquer tipo de metástases durante o estudo: linfonodal, hematogênica ou ambas. A expressão da IDO foi encontrada em níveis diferentes de intensidade em mais de 80% das células dos TBCT. Entretanto, a análise univariada não mostrou nenhuma diferença significativa na expressão da IDO entre grupos com e sem metástase ($p=0,9$ e $p=0,3$ pela análise semi-quantitativa e quantitativa, respectivamente). A quantificação dos linfócitos em todos os grupos estudados demonstrou predominância de linfócitos T CD8+, quando comparado aos linfócitos T CD4+ ($p < 0.01$). Nenhuma diferença na infiltração intratumoral de linfócitos T CD8+ foi encontrada entre grupos com e sem metástase ($p=0,98$). Entretanto, a quantificação de linfócitos T CD4+ foi nula nos grupos com qualquer tipo de metástase ($p=0,01$), e nos casos com metástase linfonodal ($p=0,02$). Nenhuma correlação entre os níveis da expressão da IDO e da infiltração linfocitária intratumoral foi identificada nos grupos analisados ($r = -0.2$ e $p=0,1$ para ambos os grupos). Conclui-se que, a expressão intratumoral da IDO não apresenta correlação com a ocorrência de metástase nos TBCT. Apesar de nenhuma diferença ter sido identificada na infiltração intratumoral de linfócitos T CD8+ nos grupos com e sem metástase, a ausência de infiltração de linfócitos T CD4+ está associado à ocorrência do evento estudado. Estes linfócitos parecem conferir um efeito protetor evitando o escape tumoral.

Descritores: 1.Tumor carcinoide/classificação 2.Tumores neuroendócrinos/classificação 3.Indolamina-pirrol 2,3,-dioxigenase 4.Tolerância imunológica 5.Linfócitos T/ imunologia 6.Metástase