

A imunohistoquímica como ferramenta essencial na diferenciação entre carcinomas de células escamosas pulmonares primários (LSCC) e metástases de tumores escamosos originários da cabeça e pescoço (HNSCC): uma revisão narrativa da literatura

Immunohistochemistry as an essential tool in differentiating primary pulmonary squamous cell carcinomas (LSCC) from metastases of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC): a narrative literature review

La inmunohistoquímica como herramienta esencial en la diferenciación entre carcinomas escamosos pulmonares primarios (LSCC) y metástasis de tumores escamosos originados en cabeza y cuello (HNSCC): una revisión narrativa de la literatura

DOI: 10.5281/zenodo.16779016

Recebido: 04 ago 2025
Aprovado: 07 ago 2025

Amanda Lisboa Vilar

Médica

Instituição de formação: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço: Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9767-6338>

E-mail: amandalvilar@hotmail.com

Murilo Pertile Campos

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-8670-4470>

E-mail: murilopertilecampos@gmail.com

Rayane Gonçalves de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-4749>

E-mail: rayanegoliveira42@gmail.com

Luís Fellipe de Oliveira Manço

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0009-6639-1722>

E-mail: luisfellipe456@hotmail.com

Murillo Oliveira Honório

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

E-mail: murillomoh@gmail.com

Miguel Henrique Mees

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0009-2455-5928>

E-mail: miguelhmees@gmail.com

Gabriela Cotrim de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5161>

E-mail: gabi.cotrim@yahoo.com.br

Rafaela Manetti Geisler

Graduanda em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4482-1906>

E-mail: geisler.rafaela@gmail.com

João Gabriel Fayyad Santos

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-3002>

E-mail: jgfayyad@hotmail.com

Matheus Zambrano Hilzendeger

Graduando em Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Pelotas

Endereço: Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-8670-4470>

E-mail: matheus_zh@hotmail.com

RESUMO

A distinção entre carcinomas de células escamosas primários do pulmão (LSCC) e metástases pulmonares oriundas de carcinoma escamoso da região de cabeça e pescoço (HNSCC) configura um desafio clínico-patológico de elevada complexidade diagnóstica. A análise imunohistoquímica consolidou-se como instrumento indispensável nesse cenário, proporcionando a caracterização fenotípica avançada das neoplasias. A presente revisão narrativa objetiva sistematizar os principais biomarcadores imuno-histoquímicos emergentes, discutir os avanços metodológicos recentes e analisar criticamente as contribuições da literatura contemporânea no aumento da acurácia diagnóstica diferencial entre essas entidades histomorfológicas frequentemente sobrepostas.

Palavras-chave: carcinoma escamoso, imunohistoquímica, metástase pulmonar, cabeça e pescoço, biomarcadores.

ABSTRACT

Distinguishing primary pulmonary squamous cell carcinomas (LSCC) from pulmonary metastases originating from head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) represents a clinicopathological challenge of high diagnostic complexity. Immunohistochemical analysis has emerged as an essential tool in this context, enabling advanced

phenotypic characterization of neoplasms. This narrative review aims to systematize the main emerging immunohistochemical biomarkers, discuss recent methodological advances, and critically analyze the contributions of contemporary literature in improving differential diagnostic accuracy between these often-overlapping histomorphological entities.

Keywords: squamous cell carcinoma, immunohistochemistry, pulmonary metastasis, head and neck, biomarker.

RESUMEN

La distinción entre los carcinomas escamosos primarios del pulmón (LSCC) y las metástasis pulmonares derivadas de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (HNSCC) representa un desafío clínico-patológico de alta complejidad diagnóstica. El análisis inmunohistoquímico se ha consolidado como una herramienta esencial en este escenario, al permitir una caracterización fenotípica avanzada de las neoplasias. Esta revisión narrativa tiene como objetivo sistematizar los principales biomarcadores inmunohistoquímicos emergentes, discutir los avances metodológicos recientes y analizar críticamente las contribuciones de la literatura contemporánea en el aumento de la precisión diagnóstica diferencial entre estas entidades histomorfológicas que frecuentemente se superponen.

Palabras clave: carcinoma escamoso, inmunohistoquímica, metástasis pulmonar, cabeza y cuello, biomarcadores

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma escamoso representa um dos principais subtipos histológicos de neoplasias malignas que acometem tanto o trato respiratório superior, especialmente a região da cabeça e pescoço, quanto o parênquima pulmonar. Em pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC, do inglês head and neck squamous cell carcinoma), o aparecimento subsequente de lesões pulmonares suscita um desafio diagnóstico de grande relevância clínica: distinguir entre carcinoma escamoso primário do pulmão (LSCC, do inglês lung squamous cell carcinoma) e metástase pulmonar do tumor original. Essa diferenciação é essencial, uma vez que implica condutas terapêuticas distintas, impacta diretamente o estadiamento oncológico e, consequentemente, o prognóstico do paciente.

Do ponto de vista morfológico, o carcinoma escamoso apresenta características histopatológicas amplamente sobrepostas, independentemente de sua origem anatômica. Tal semelhança dificulta a determinação da primariedade tumoral com base apenas em critérios morfológicos convencionais. Nesse cenário, a imunohistoquímica (IHQ) tem emergido como ferramenta auxiliar indispensável na prática diagnóstica, permitindo a identificação de perfis de expressão de marcadores moleculares com potencial discriminatório. Estudos recentes demonstram que biomarcadores como KRT13, UPK1B, CAV1, LGALS7, além dos marcadores clássicos como p40, p63, CK5/6 e TTF-1, podem contribuir substancialmente para a elucidação da origem tumoral em casos duvidosos.

Considerando os avanços recentes na aplicação de técnicas imunohistoquímicas e moleculares para fins diagnósticos, torna-se pertinente realizar uma revisão crítica da literatura científica que aborde os principais marcadores utilizados na distinção entre LSCC e metástases pulmonares de HNSCC. Assim, o

presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa dos dados disponíveis, com ênfase nos aspectos imunofenotípicos e suas implicações clínicas, a fim de auxiliar na conduta diagnóstica de casos desafiadores e promover uma melhor estratificação terapêutica dos pacientes acometidos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O carcinoma escamoso (CE) é uma neoplasia epitelial maligna caracterizada pela diferenciação escamosa das células tumorais, com queratinização e formação de pontes intercelulares. Trata-se de um subtipo amplamente prevalente tanto nos tumores primários da região da cabeça e pescoço (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC), quanto nos carcinomas pulmonares, particularmente entre os pacientes tabagistas crônicos. Todavia, a identificação de uma lesão pulmonar em pacientes com histórico prévio de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) representa um desafio diagnóstico relevante, especialmente no que tange à diferenciação entre um novo carcinoma escamoso primário de pulmão (LSCC – lung squamous cell carcinoma) e uma metástase pulmonar secundária ao tumor original.

Do ponto de vista teórico, a literatura tem discutido diferentes modelos para abordar essa distinção. Tradicionalmente, o diagnóstico baseava-se em critérios clínicos e morfológicos, como localização do tumor, história tabágica, tempo de intervalo livre da doença e características histológicas da neoplasia. No entanto, esses critérios demonstraram ser limitados em sensibilidade e especificidade, especialmente diante da semelhança morfológica significativa entre LSCC e metástases de HNSCC (SCHWARTZ; REZAEI, 2013).

Com o advento da imunohistoquímica (IHQ), tornou-se possível explorar perfis de expressão molecular com maior acurácia diagnóstica. Estudos como os de Kadota et al. (2015) e Brunnström et al. (2013) destacaram a importância de painéis imunohistoquímicos compostos por marcadores como p40, p63, CK5/6 e TTF-1. Embora esses marcadores auxiliem na caracterização do fenótipo escamoso, sua capacidade de distinguir origem anatômica é limitada, dado que tanto tumores primários quanto metastáticos frequentemente compartilham o mesmo perfil de expressão.

A tentativa de superar essa limitação levou ao desenvolvimento de abordagens comparativas entre LSCC e metástases de HNSCC. Ichinose et al. (2016a; 2016b) propuseram uma análise baseada em padrões imunohistoquímicos diferenciais, apontando para a utilidade de marcadores como CK7, CK19, e desmogleína-3. Apesar da interessante contribuição desses estudos para o entendimento das sobreposições e diferenças fenotípicas, os próprios autores reconhecem limitações consideráveis, como a variabilidade interlaboratorial na interpretação dos marcadores e a ausência de consenso sobre um painel ideal.

Uma contribuição mais recente e relevante foi oferecida por Goda et al. (2023), que identificaram KRT13 e UPK1B como potenciais marcadores capazes de diferenciar com maior precisão as metástases pulmonares de carcinomas orais do LSCC. Os resultados apontaram para alta especificidade na expressão desses marcadores em tumores de origem bucal, representando um avanço significativo frente aos marcadores clássicos. No entanto, o estudo limita-se a um subgrupo de HNSCC (origem oral), e sua aplicabilidade universal ainda precisa ser validada em coortes maiores e mais diversas.

Outra linha de investigação promissora foi apresentada por Richter et al. (2022), que empregaram técnicas de proteômica para identificar novos alvos moleculares, como CAV1 e LGALS7. Estes marcadores demonstraram potencial para diferenciar carcinomas pulmonares primários de metástases de HNSCC com base em assinaturas proteicas específicas. A abordagem proteômica representa um avanço metodológico importante, pois amplia o espectro de biomarcadores potenciais além da imunohistoquímica convencional. Ainda assim, trata-se de uma tecnologia de uso restrito, com limitações práticas para aplicação rotineira em serviços de patologia diagnóstica.

No panorama geral da literatura, há um consenso sobre a insuficiência dos critérios morfológicos isolados para o diagnóstico diferencial entre LSCC e metástases de HNSCC. Também é amplamente reconhecido que os marcadores imuno-histoquímicos atualmente utilizados possuem valor discriminativo limitado quando empregados de forma isolada. A tendência atual é adotar estratégias diagnósticas integradas, que combinem dados clínico-radiológicos, história oncológica prévia, morfologia tumoral, painéis imunohistoquímicos e, quando disponíveis, informações moleculares e proteômicas (INAMURA, 2018).

Ainda assim, persistem lacunas relevantes na literatura. Primeiramente, há escassez de estudos multicêntricos com amostras suficientemente representativas de diferentes subloais de HNSCC. Além disso, poucos trabalhos abordam a aplicabilidade clínica e custo-efetividade dos novos marcadores emergentes, o que dificulta sua incorporação à rotina diagnóstica. Contradições também são observadas quanto à sensibilidade e especificidade dos diferentes marcadores entre estudos distintos, revelando a necessidade de padronização metodológica e validação externa dos achados.

Dessa forma, observa-se que, embora importantes avanços tenham sido alcançados na caracterização imunofenotípica e molecular dos carcinomas escamosos pulmonares e metastáticos, o diagnóstico diferencial preciso ainda representa um desafio clínico-patológico relevante. A literatura aponta para a necessidade de estratégias combinadas e personalizadas, associadas ao desenvolvimento contínuo de novos marcadores com maior especificidade anatômica, que apresentem validação prática, com maior especificidade e valor preditivo.

3. METODOLOGIA

A presente revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente a literatura científica relacionada à diferenciação entre carcinoma escamoso pulmonar primário (LSCC) e metástases pulmonares provenientes de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço (HNSCC), com ênfase na aplicação de marcadores imunohistoquímicos e abordagens moleculares.

A seleção das fontes bibliográficas contemplou artigos científicos originais, revisões sistemáticas e estudos de protocolo/diretrizes clínicas publicados entre 2013 e 2023, previamente identificados em bases de dados eletrônicas como PubMed, Scopus e Web of Science. A busca foi realizada utilizando combinações de termos-chave, incluindo “lung squamous cell carcinoma”, “head and neck squamous cell carcinoma”, “immunohistochemistry”, “differential diagnosis”, “pulmonary metastasis”, “biomarkers” e seus equivalentes em português.

Foram incluídos estudos que abordaram a caracterização imunofenotípica, proteômica e molecular do LSCC e de metástases pulmonares originadas em HNSCC, bem como aqueles que discutiram as dificuldades diagnósticas e as implicações clínicas da diferenciação entre essas entidades. Excluíram-se publicações que não dispunham de dados claros sobre os marcadores utilizados ou que focavam exclusivamente em outros subtipos histológicos de câncer pulmonar.

A análise qualitativa dos estudos selecionados considerou aspectos metodológicos, tipos e painéis de marcadores imunohistoquímicos empregados, amostras avaliadas, principais achados e limitações relatadas pelos autores. Essa abordagem permitiu identificar consensos, divergências e lacunas na literatura atual, subsidiando a discussão crítica e a elaboração das recomendações apresentadas nesta revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise detalhada dos estudos selecionados revelou dados importantes acerca do desempenho dos marcadores imuno-histoquímicos e moleculares na distinção entre carcinoma escamoso pulmonar primário (LSCC) e metástases pulmonares de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço (HNSCC).

Tabela 1. Comparação entre expressão de biomarcadores imuno histoquímicos no LSCC vs. HNSCC metastático ao pulmão

Biomarcador	Expressão em LSCC (Pulmonar Primário)	Expressão em HNSCC (Metástase Pulmonar)	Referências	Observações
KRT13	Raramente Positivo	Frequentemente Positivo	Goda et al. (2023)	Útil na diferenciação; marcador típico de epitélio escamoso não pulmonar
UPK1B	Negativo	Positivo	Goda et al. (2023)	Altamente específico para HNSCC;

				potencial diferencial forte
CK5/6	Positivo	Positivo	Kadota et al. (2015); Inamura (2018)	Marcador comum para ambos; não discriminativo isoladamente
p40	Positivo	Positivo	Brunnström et al. (2013); Inamura (2018)	Altamente sensível e específico para carcinomas escamosos; não diferencia origem
TTF-1	Raramente Positivo	Negativo	Kadota et al. (2015); Schwartz & Rezaei (2013)	Quando positivo, favorece origem pulmonar
Napsina A	Negativo	Negativo	Kadota et al. (2015)	Exclui adenocarcinoma
CK7	Focal/Negativo	Focal/Negativo	Kadota et al. (2015); Brunnström et al. (2013)	Pouco discriminativo
CK19	Positivo (variável)	Positivo	Ichinose et al. (2016)	Expressão variável; mais estudos necessários
Desmogleína 3 (DSG3)	Positivo	Positivo	Ichinose et al. (2016)	Também não discriminativo isoladamente
CAV1 (Caveolina-1)	Elevada	Reduzida	Richter et al. (2022)	Útil para sugerir LSCC
LGALS7 (Galectina-7)	Elevada	Reduzida	Richter et al. (2022)	Expressão aumentada em LSCC primário
p63	Positivo	Positivo	Brunnström et al. (2013); Kadota et al. (2015)	Sem valor diferencial isolado
p16	Raramente Positivo / Negativo	Frequentemente Positivo (associado a HPV)	Ichinose et al. (2016); Inamura (2018)	Superexpressão indica provável HNSCC relacionado ao HPV

Fonte: Elaborado pelos autores

Marcadores clássicos de diferenciação histológica:

Estudos como o de Kadota et al. (2015) demonstraram que marcadores como p40 e p63 apresentam alta sensibilidade (90-95%) e especificidade (85-90%) para identificar a histologia escamosa, mas não distinguem a origem anatômica, pois são expressos de forma equivalente tanto em LSCC quanto em HNSCC metastático. Brunnström et al. (2013) confirmaram esses achados, ressaltando que tais marcadores são essenciais para confirmação do fenótipo escamoso, porém insuficientes para diferenciação.

Marcadores associados ao pulmão:

O marcador TTF-1, tradicionalmente utilizado para diferenciar adenocarcinomas pulmonares, apresentou sensibilidade variável (70-80%) e alta especificidade (>95%) para tumores primários pulmonares, mas sua expressão é tipicamente ausente em carcinomas escamosos, limitando seu uso para diferenciação entre LSCC e metástases de HNSCC (Inamura, 2018).

Novos marcadores para diferenciação de origem:

Goda et al. (2023) foram pioneiros ao identificar que KRT13 e UPK1B apresentam expressão diferencial significativa em metástases pulmonares oriundas de carcinomas orais em comparação com LSCC. A expressão de KRT13 foi observada em 85% das metástases de HNSCC versus menos de 10% nos LSCC, enquanto UPK1B mostrou sensibilidade de 82% e especificidade de 90% para HNSCC metastático, indicando um avanço importante na acurácia diagnóstica.

Análise proteômica para biomarcadores emergentes:

A pesquisa de Richter et al. (2022) aplicou técnicas proteômicas quantitativas em 194 amostras para identificar proteínas como CAV1 e LGALS7 que são diferencialmente expressas entre LSCC e metástases de HNSCC. Embora esses biomarcadores ainda não possuam dados quantitativos precisos de sensibilidade e especificidade, os resultados apontam para assinaturas moleculares distintas, sugerindo que as vias metabólicas e adesivas dessas neoplasias são divergentes, o que pode ser explorado como biomarcadores promissores para diferenciação diagnóstica futura, com área sob a curva (AUC) de 0,876, indicando alto valor discriminatório.

Painéis imunohistoquímicos e limitações:

Ichinose et al. (2016) propuseram um algoritmo de diferenciação baseado na expressão imunohistoquímica de CK19, MMP3 e PI3, alcançando uma sensibilidade de 96% e acurácia global de 65%. O modelo demonstrou aplicabilidade clínica ao coincidir com o diagnóstico retrospectivo em 79% dos casos. Em estudo subsequente, os autores ressaltaram que a acurácia diagnóstica pode ser otimizada por meio da integração de dados morfológicos, clínicos e imunohistoquímicos, especialmente com a utilização de painéis de anticorpos selecionados com base em características moleculares dos tumores.

Diante desse cenário, Ichinose et al. (2016a; 2016b) enfatizaram que a combinação de múltiplos marcadores, como CK7, CK19 e desmogleína-3, melhora a capacidade discriminatória entre LSCC e metástases de HNSCC. No entanto, ressaltam que a variabilidade interlaboratorial, além da heterogeneidade tumoral, compromete a padronização e a interpretação clínica desses painéis, tornando necessário o desenvolvimento de protocolos mais uniformes.

O papel da expressão de p16 e HPV:

A superexpressão do marcador p16 é frequentemente observada em neoplasias escamosas associadas à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), particularmente em tumores de orofaringe. A positividade para p16, em conjunto com a confirmação da presença de DNA viral por PCR ou hibridização in situ, representa forte indício de origem extrapulmonar para lesões escamosas identificadas em sítios pulmonares.

Abordagem diagnóstica integrada:

A literatura especializada enfatiza a importância de uma abordagem diagnóstica holística, integrando dados clínicos, histológicos, imuno- histoquímicos e moleculares para aumento da acurácia na distinção entre neoplasias escamosas primárias pulmonares e lesões metastáticas. O uso de painéis imunohistoquímicos compostos por p40 (Δ Np63), CK5/6, TTF-1 e napsina A permanece indicado para diferenciar adenocarcinomas de CCE, mas é insuficiente para definir a origem anatômica entre LSCC e HNSCC metastático, justificando a incorporação de novos marcadores.

5. CONCLUSÃO

A diferenciação acurada entre carcinomas escamosos primários do pulmão (LSCC) e metástases pulmonares provenientes de carcinomas escamosos da região de cabeça e pescoço (HNSCC) configura-se como uma das principais dificuldades diagnósticas enfrentadas na prática anátomo-patológica contemporânea. Esta distinção é de suma importância, uma vez que impacta diretamente o estadiamento oncológico, a escolha terapêutica e o prognóstico do paciente. A incorporação da imunohistoquímica como ferramenta complementar à análise morfológica clássica tem se mostrado fundamental, permitindo a caracterização fenotípica e molecular mais refinada dos tumores.

O desenvolvimento e validação de biomarcadores específicos, tais como CAV1, LGALS7, KRT13, UPK1B, CK19, MMP3, PI3 e p16, proporcionaram significativos avanços na acurácia diagnóstica diferencial. Esses marcadores demonstraram desempenhos variáveis, com alta sensibilidade e especificidade em contextos distintos, evidenciando a necessidade de aplicação de painéis combinados e algoritmos diagnósticos integrados. A associação de achados imunohistoquímicos com dados clínico-radiológicos, histórico oncológico e, quando possível, análises moleculares como a detecção de HPV por PCR ou hibridização in situ, potencializa a confiabilidade diagnóstica.

Ainda que desafios persistam, sobretudo devido à heterogeneidade fenotípica intratumoral e à sobreposição de perfis imunomarcadores, o progresso contínuo na identificação de novos antígenos e na padronização de algoritmos diagnósticos contribui de maneira significativa para o aprimoramento do diagnóstico diferencial. Em última análise, a abordagem multidisciplinar e a utilização criteriosa dos recursos diagnósticos disponíveis são imprescindíveis para a tomada de decisão terapêutica assertiva e individualizada, refletindo-se em melhores desfechos clínicos e prognósticos para os pacientes oncológicos acometidos por essas complexas entidades nosológicas.

REFERÊNCIAS

BRUNNSTRÖM, H. et al. Immunohistochemistry in the differential diagnostics of primary lung cancer: an investigation within the Southern Swedish Lung Cancer Study. *American Journal of Clinical Pathology*, [S.l.], v. 140, n. 1, p. 37–46, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCP50RDXSCSBTBO>.

GODA, H. et al. KRT13 and UPK1B for differential diagnosis between metastatic lung carcinoma from oral squamous cell carcinoma and lung squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 22626, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49545-9>.

ICHINOSE, J. et al. Differential diagnosis between primary lung squamous cell carcinoma and pulmonary metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 403–410, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1147352>.

ICHINOSE, J. et al. Immunohistochemical pattern analysis of squamous cell carcinoma: Lung primary and metastatic tumors of head and neck. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, [S.l.], v. 100, p. 96–101, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.08.003>.

INAMURA, K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers*, [S.l.], v. 10, n. 3, p. E72, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10030072>.

KADOTA, K. et al. Reevaluation and reclassification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemical analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*, [S.l.], v. 39, n. 9, p. 1170–1180, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000439>.

RICHTER, J. et al. Proteomics-based identification of CAV1 and LGALS7 as discriminative markers for pulmonary squamous cell carcinomas and head and neck metastases. *Journal of Thoracic Oncology*, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 552–563, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.015>.

SCHWARTZ, A. M.; REZAEI, M. K. Diagnostic surgical pathology in lung cancer. In: DETTERBECK, F. C. et al. *Diagnosis and Management of Lung Cancer: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. 3. ed. Chest, [S.l.], v. 143, n. 5 Suppl., p. e251S–e262S, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2356>.