

## Neoplasias malignas síncronas: um diagnóstico citológico pouco frequente

Martins V (BMSc)<sup>1</sup>, Roque R (BMSc, MSc)<sup>1,2</sup>, Cunha F(MD)<sup>1</sup>, Dionísio J (MD)<sup>1</sup> e André S (MD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE

<sup>2</sup>Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Recebido: julho 2018/ Publicado: dezembro 2018

### **\*Autor correspondente:**

Vanessa Martins

[vanessantos87@gmail.com](mailto:vanessantos87@gmail.com)

### **RESUMO**

A ocorrência simultânea de duas neoplasias malignas primárias é uma condição pouco frequente, predisposta por fatores ambientais e genéticos. Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 50 anos, fumadora, com diagnóstico de linfoma linfocítico/ leucemia linfocítica crónica (LLC). Após a deteção de um nódulo no lobo superior do pulmão direito e de múltiplas adenopatias mediastínicas, foi efetuada broncofibroscopia com citologia aspirativa transbrônquica por agulha fina guiada por ecografia endobrônquica dirigida aos gânglios linfáticos mediastínicos. Na amostra citológica identificaram-se células epiteliais malignas, que expressavam a proteína Fator de Transcrição da Tireoide 1 (TTF1) por imunocitoquímica, e uma população monomórfica de linfócitos cuja análise por citometria de fluxo caracterizou como linfoma linfocítico. Concluimos a existência de duas neoplasias no mesmo grupo adenopático: linfoma linfocítico e metástase de adenocarcinoma do pulmão. Este caso confirma os dados da literatura, que recomendam que o *follow-up* dos doentes com LLC deve contemplar a procura de tumores sólidos, dado estes doentes terem maior probabilidade de os desenvolver, nomeadamente tumores primários do pulmão, sendo o adenocarcinoma o mais frequente.

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma do pulmão; Linfoma linfocítico; Neoplasias síncronas.

## INTRODUÇÃO

Na literatura são escassos os relatos de duas neoplasias malignas primárias simultâneas. O primeiro relato de caso de neoplasias múltiplas primárias (NMP) foi efetuado em 1879, pelo cirurgião Theodor Billroth<sup>1</sup>. As NMP podem ser síncronas, quando ocorrem em simultâneo ou num período inferior a seis meses, ou metacrônicas, quando ocorrem em períodos superiores a seis meses<sup>2,3</sup>. A incidência destes casos tem vindo a aumentar progressivamente e a sua frequência descrita na literatura varia entre 2% a 17% dos doentes oncológicos<sup>4</sup>. Este incremento pode ser atribuído ao aumento da sobrevida dos doentes, relacionado com a deteção precoce, à crescente eficácia da terapêutica e a protocolos de vigilância mais rigorosos, bem como à evolução tecnológica dos meios complementares de diagnóstico, que têm maior sensibilidade para a deteção de neoplasias em estadios iniciais<sup>4,5</sup>. Durante o tratamento a que o doente oncológico é submetido e no período de remissão da doença, é importante ter presente que a sintomatologia associada à doença primária pode dificultar a deteção da segunda neoplasia<sup>4,5</sup>. No entanto, o diagnóstico correto da existência de duas neoplasias malignas diferentes é de extrema importância para a terapêutica do doente<sup>5-7</sup>.

Nas últimas cinco décadas, tem-se observado o aumento da incidência dos linfomas não-Hodgkin (LNH)<sup>8</sup>. A associação de patologias linfóides, como o linfoma linfocítico (LL)/ leucemia linfocítica crónica (LLC) com outras neoplasias malignas, é descrita por vários autores<sup>7,9,10</sup>. De acordo com estudos recentes, doentes com diagnóstico de LNH e idade inferior a 55 anos têm maior probabilidade de desenvolver múltiplas neoplasias malignas. Quer a debilidade devida à terapêutica, quer a terapêutica em si, podem favorecer o aparecimento de novas neoplasias,

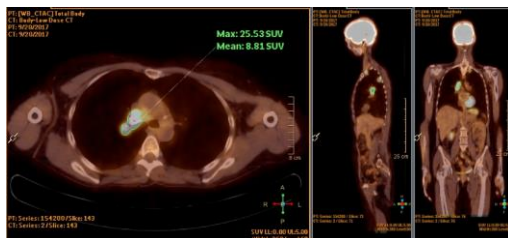
estando descritas associações com o sarcoma de Kaposi, a leucemia mieloide aguda, o melanoma maligno e os tumores da laringe, mama e do pulmão. Estima-se que 2% dos doentes com LLC desenvolvem tumores do pulmão aproximadamente dez anos após o diagnóstico primário<sup>11,12</sup>.

## HISTÓRIA CLÍNICA

Descrevemos um caso de uma doente do sexo feminino, com 50 anos de idade, fumadora, diagnosticada em 2010 com LL/LLC, para o qual fez tratamento com quimioterapia (R-CHOP). Em fase de vigilância da doença, foi realizada uma tomografia computadorizada (TC), que revelou a existência de uma massa nodular, de limites espiculados, no lobo superior do pulmão direito, com 30x20mm (**Fig.1**) e uma tomografia por emissão de positrões (PET) que revelou a existência de adenopatias mediastínicas e do hilo pulmonar direito (**Fig.2**). Estes achados suscitaram a hipótese clínica de se tratar de uma neoplasia do pulmão. Assim, procedeu-se à realização de uma broncofibroscopia com citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) transbrônquica guiada por ecografia endobrônquica (EBUS) dirigida aos gânglios linfáticos dos grupos 4L, 4R, 7 e 11R mediastínicos com exame citológico extemporâneo (ECE).



**Fig.1** – Tomografia Computorizada (TC) do tórax (plano axial): Densificação nodular espiculada com 30x20 mm, com aerobroncograma no lobo superior do pulmão direito.



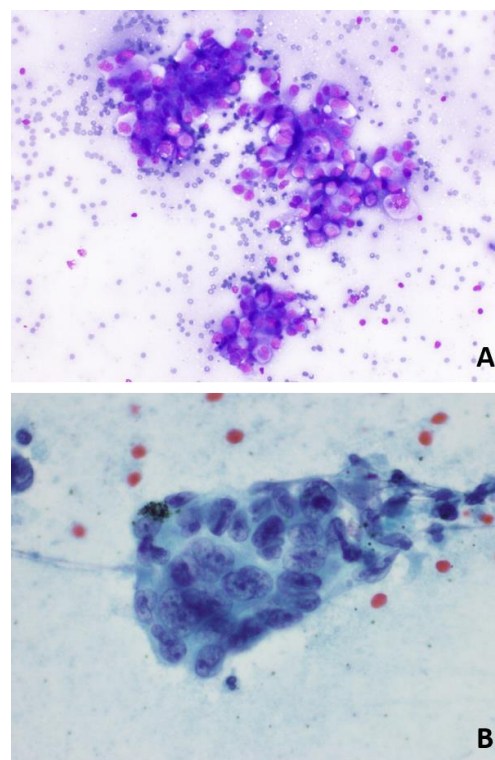
**Fig. 2** - Tomografia por Emissão de Positrões (PET): Adenopatias mediastínicas e do hilo pulmonar direito; lombo-aórticas de captação ligeira; mesentéricas de captação moderada; gânglios ilíacos externos bilaterais de captação ligeira (de valorização duvidosa).

### DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

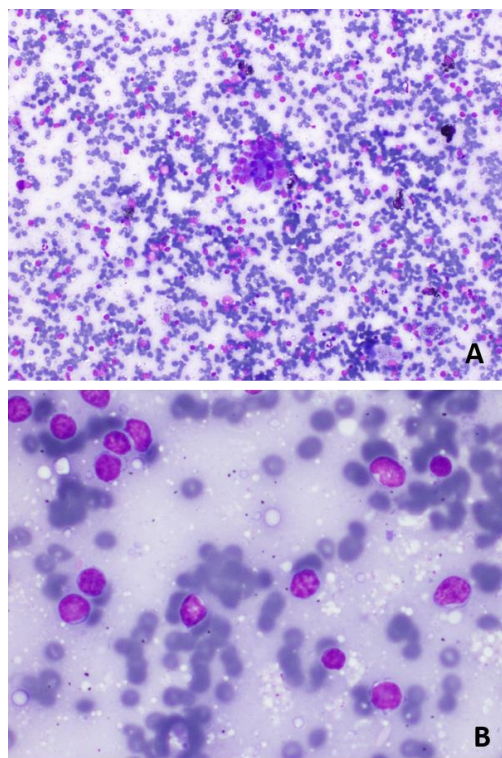
Durante o ECE foram realizados dois esfregaços de cada punção, um para avaliação imediata, corado com coloração de *May-Grünwald Giemsa* (MGG) Quick Stain (Bio-óptica ref. 04-0908051 I), outro fixado em metanol (Merck, ref 1.06009.2511), para posterior coloração com *Papanicolaou*. Os esfregaços tinham elevada celularidade e células epiteliais malignas num fundo de linfócitos. Tendo em conta a história clínica de LLC, e apesar da existência de células epiteliais malignas, a amostra foi colhida para tampão fosfato salino (PBS, do inglês *Phosphate Buffer Saline*) de modo a permitir a análise por citometria de fluxo e para formol tamponado a 10% (VWR chemicals ref. 97139010) para a realização de citobloco.

O estudo citológico de toda a amostra, após coloração definitiva com MGG e *Papanicolaou*, identificou a existência de duas populações celulares distintas: uma de grupos celulares tridimensionais, com núcleos excêntricos, cromatina granular, presença de nucléolo, vacuolização e citoplasma translúcido ou espumoso, sugestiva de adenocarcinoma (**Fig.3A e 3B**); outra de uma população monomórfica de pequenos linfócitos com núcleo em tabuleiro de xadrez, com cromatina grumosa, ligeira irregularidade do contorno nuclear, nucléolo inconspícuo e escasso citoplasma, sugestivos de patologia linfoide

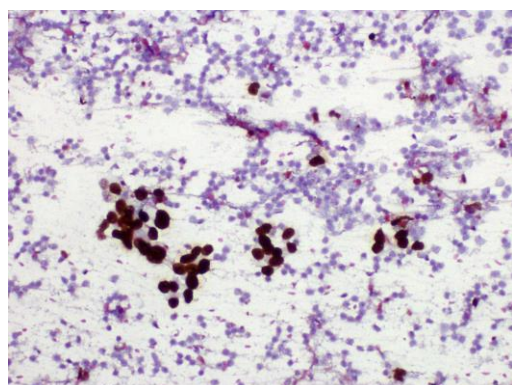
(**Fig.4A e 4B**). Para caracterizar a população epitelial foi efetuada, em esfregaço, imunocitoquímica para deteção do antígeno fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1) (Novocastra, ref. NCL-TTF-1), que foi positivo (**Fig.5**), confirmando, no contexto clínico, a diferenciação glandular e a origem pulmonar da neoplasia. O estudo das mutações do gene EGFR (NG\_007726.3) utilizando o kit Cobas 4800 EGFR Mutation Test V2, Roche e do gene BRAF (NG\_007873.3) utilizando o kit Cobas 4800 BRAF Mutation Test, Roche foi negativo. Não se documentaram rearranjos dos genes ALK/ROS-1 pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FlexISH ALK/ROS1 DistingulSH Probe, Zytovision). O resultado da imunofenotipagem por citometria de fluxo revelou envolvimento ganglionar por LLC (**Tabela 1**).



**Fig.3 – A)** Grupo de células epiteliais atípicas com pleomorfismo e vacuolização citoplasmáticas; Coloração de *May-Grünwald Giemsa*; Objetiva 10x. **B)** Células epiteliais atípicas com núcleos volumosos, cromatina granular irregularmente distribuída, múltiplos nucléolos e citoplasma translúcido; Coloração de *Papanicolaou*; Objetiva 40x.



**Fig.4** – **A)** Esfregaço com um grupo de células epiteliais atípicas (centro do campo) num fundo de linfócitos; Coloração de *May-Grünwald Giemsa*; Objetiva 10x. **B)** População monomórfica de pequenos linfócitos com núcleo em tabuleiro de xadrez, cromatina grumosa e presença de paraimunoblastos, sugestivos de LL/LLC; Coloração de *May-Grünwald Giemsa*; Objetiva 40x.



**Fig.5** - Imunomarcção nuclear de células epiteliais com o anticorpo primário anti-TTF1, num fundo de linfócitos; Objetiva 10x.

**Tabela 1** – Resultado da imunofenotipagem da amostra obtida por citometria de fluxo

Resultados referidos ao total de células:
Linfócitos T (CD5+) = 33.1%
Células B (CD19+) = 59.6%, das quais:
* População normal = 1%
- Kappa = 0.6%
- Lambda = 0.4%
* População Patológica = 58.6%.
Caracterização da População Patológica:
Tamanho celular médio;
Fenotipo:
- CD19 + / CD5 + / CD20 + fraco / CD200 + / Kappa + forte.
Conclusão:
<b>Expressão ganglionar de Linfoma Linfocítico (58 %).</b>

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A existência de duas neoplasias primárias malignas em simultâneo é uma condição pouco frequente. Doentes submetidos a tratamentos com quimioterapia e radioterapia, têm maior probabilidade de desenvolver neoplasias secundárias. O desenvolvimento da medicina de precisão, que contempla o estudo genético do doente com análises moleculares das neoplasias, veio permitir uma avaliação mais acurada das alterações tumorais e consequente aplicação de novos protocolos de terapêutica mais direcionados. O diferente acompanhamento do doente permite que casos como o apresentado neste artigo, sejam cada vez mais diagnosticados e relatados na comunidade científica. Neste caso em particular, a avaliação de toda a amostra, com recurso a técnicas de diagnóstico complementares, permitiu realizar um diagnóstico preciso de duas neoplasias malignas distintas: adenocarcinoma do pulmão metastático e LLC.

O *follow-up* dos doentes com LLC deve também contemplar a procura de tumores sólidos, visto que estes têm uma maior probabilidade de os desenvolver, nomeadamente tumores primários do pulmão, sendo o adenocarcinoma o mais frequente<sup>11</sup>.

Este caso reforça que a presença de adenopatias em doentes com história clínica

de linfoma pode não estar relacionada com a doença primária. A debilidade do sistema imunitário destes doentes, pode ser um fator de predisposição<sup>7,8</sup>. A realização do ECE durante a broncofibroscopia permite que a colheita de material seja rentabilizada e orientada para as diversas técnicas que permitam um diagnóstico final preciso e completo. Salientamos a importância, neste caso, da realização do ECE, que foi importante para o diagnóstico ao permitir, no momento da colheita, identificar a presença de duas populações celulares distintas (epitelial e linfóide), garantindo que a colheita da amostra fosse realizada para meios de preservação que permitissem a análise das duas populações.

#### Agradecimentos

José Cabeçadas (MD) – Diretor do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharya P, Ramakrishna A, Kanchan T, Magazine R. Dual primary malignancy: a rare organ combination. *Case Rep Pulmonol* [Internet]. 2014 Oct 7 [cited 2018 Mar 4];2014:760631. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4220575>;
- João A, Pissarra M, Malheiro M, Cardoso D, Fernandes L, Miguens M, et al. Neoplasias síncronas e metacrónicas – qual o protagonista? Uma série de casos. In: *Simpósio Nacional - Sociedade Portuguesa de Oncologia* [Internet]. Figueira da Foz; 2016 [cited 2018 Apr 23]. Available from: [http://www.simpesionacionalspo.pt/images/trabalhos/049\\_Neoplasias\\_sincronas\\_e\\_metacronicas\\_qual\\_o\\_protagonista\\_Uma\\_serie\\_de\\_casos.pdf](http://www.simpesionacionalspo.pt/images/trabalhos/049_Neoplasias_sincronas_e_metacronicas_qual_o_protagonista_Uma_serie_de_casos.pdf);
- Jena A, Patnayak R, Lakshmi AY, Manilal B, Reddy MK. Multiple primary cancers: An enigma. *South Asian J cancer*. 2016;5(1):29–32;
- Jena A, Patnayak R, Lakshmi AY, Manilal B, Reddy MK. Multiple primary cancers: An enigma. *South Asian J cancer* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 4];5(1):29–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169120>
- Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open* [Internet]. 2017 May 2 [cited 2018 Mar 4];2(2):e000172. Available from: <http://esmoopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/esmoopen-2017-000172>;
- Soussi G, Daboussi S, Mhamdi S, Moatemri Z, Ghedira H, Aichaoua C, et al. Second lung malignancy and Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: case report and literature review. *Multidiscip Respir Med*. 2017 Dec;12(1):24;
- Pezzuto A, Piraino A, Mariotta S. Lung cancer and concurrent or sequential lymphoma: Two case reports with hypersensitivity to bevacizumab and a review of the literature. *Oncol Lett*. 2015;
- Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. [cited 2018 Jan 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2374485/pdf/82-6691102a.pdf>;
- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: A search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001;
- Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Sep 27 [cited 2018 Jan 2];105(7):1076–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21847118>
- Soussi G, Daboussi S, Mhamdi S, Moatemri Z, Ghedira H, Aichaoua C, et al. Second lung malignancy and Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: case report and literature review. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2017 Dec 29 [cited 2018 Mar 4];12(1):24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975027>
- Akçakaya A, Orhan Ö, Okan I, Sahin M, Tuzlalar S, Dasiran F. Concomitant presence of breast

cancer and chronic lymphocytic leukemia. J Breast Heal [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 8];7(1):40–2. Available from: <http://www.thejournalofbreasthealth.com/sayilar/22/buyuk/2393.pdf>.