

ADENOCARCINOMA PULMONAR SINCRÓNICO Y LINFOMA PRIMARIO DE TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSA PULMONAR

JOSEFINA PASCUA, GABRIELA ROBAINA, FERNANDO DI TULLIO, MAIRA SAMUDIO, JULIÁN MENDEZ, RODOLFO AUVIEUX, TAMARA DECIMA, ALEJANDRO SALVADO

Centro de Medicina Respiratoria, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen Los linfomas derivados del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) son entidades poco frecuentes, de bajo grado de malignidad con escaso o nulo compromiso ganglionar y representan cerca del 80% de los linfomas primarios pulmonares. La aparición sincrónica con adenocarcinoma de pulmón es un hallazgo extremadamente infrecuente. Presentamos el caso de un hombre de 68 años, ex-tabaquista, en quien durante el seguimiento de un nódulo pulmonar se identificó un segundo nódulo y la biopsia quirúrgica confirmó el diagnóstico de ambas neoplasias.

Palabras clave: adenocarcinoma de pulmón, tumores pulmonares sincrónicos, linfoma primario de pulmón, linfoma MALT

Abstract *Synchronous pulmonary adenocarcinoma and primary lymphoma of lung mucosa-associated lymphoid tissue.* The lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), are uncommon entities, of low grade of malignancy with very infrequent or no lymph node involvement. They represent about 80% of the primary pulmonary lymphomas. The synchronous appearance with lung adenocarcinoma is an extremely rare finding. We present the case of an ex-smoker 68-year-old man, in whom, in the follow-up of a pulmonary nodule, a second pulmonary nodule was found. The surgical biopsy confirmed the diagnosis of both neoplasms.

Key words: lung adenocarcinoma, synchronous lung tumors, primary lung lymphoma, MALT lymphoma

Los linfomas primarios de pulmón son proliferaciones linfoides monoclonales que afectan uno o ambos pulmones en un individuo que no tiene evidencia de enfermedad extrapulmonar al momento del diagnóstico o durante los 3 meses siguientes. Son infrecuentes y comprenden solo del 0.5% al 1% de las neoplasias malignas primarias de pulmón¹. Los linfomas derivados del tejido linfático asociados de las mucosas (MALT) se originan a partir de linfocitos B y son de bajo grado de malignidad con escaso o nulo compromiso ganglionar (extranodales). El estómago es la localización más frecuente seguida por el pulmón. El linfoma MALT representa cerca del 80% de los linfomas primarios de pulmón. La asociación con adenocarcinoma pulmonar ha sido descrita previamente en algunas series de casos², siendo esta asociación extremadamente infrecuente.

Presentamos el caso de un hombre de 68 años con diagnóstico de adenocarcinoma sincrónico con linfoma tipo MALT de pulmón.

Caso clínico

Hombre de 68 años antecedentes de obesidad, hipertensión arterial controlada con tratamiento farmacológico, cardiopatía isquémica, aneurisma de aorta abdominal con colocación de endoprótesis, ex-tabaquista de 100 paquetes/año y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con broncodilatadores inhalados. Fue derivado por el hallazgo en tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) de una opacidad nodular, única, de 12.61 mm de diámetro máximo, contornos irregulares, bordes bien definidos, de localización subpleural en segmento apical del lóbulo inferior derecho (LID), asociada a adenomegalia laterotraqueal derecha, de 13.75 mm de diámetro menor (grupo ganglionar 4R) (Fig. 1 A y B). También en ambos lóbulos superiores se observaron áreas de menor atenuación compatible con enfisema centrolobulillar y paraseptal acorde al antecedente de tabaquismo. Al momento de la evaluación refirió disnea grado 2 de la escala modificada de *Medical Research Council* (mMRC)³, saturación de oxígeno al aire ambiente de 98% y resto de examen físico sin hallazgos que sugirieran enfermedad metastásica extrapulmonar. Presentando alta probabilidad de malignidad⁴, pero ante la negativa del paciente a someterse a un método diagnóstico quirúrgico, se realizó estudio funcional del nódulo mediante TCAR con contraste endovenoso, el cual no evidenció realce. Se decidió continuar bajo vigilancia tomográfica del nódulo pulmonar.

A los cuatro meses no se evidenciaron cambios en la sintomatología ni en el examen físico, sin embargo se observó, en nueva TCAR de tórax, aumento del tamaño del nódulo con diámetro máximo de 13.25 mm y la aparición de nueva

Recibido: 19-XI-2018

Aceptado: 8-IV-2019

Dirección postal: Josefina Pascua, Laboratorio Pulmonar, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
e-mail: josepas15@hotmail.com

imagen nodular de 8.46 mm, yuxtacisural, de bordes espiculados en segmento posterior del lóbulo superior derecho (LSD) y sin cambios en la adenomegalia del grupo 4R (Fig. 1 C y D). Debido a que el paciente sostuvo su decisión de no someterse a procedimiento diagnóstico invasivo se continuó con seguimiento clínico-tomográfico. En un nuevo estudio funcional mediante tomografía con emisión de positrones –tomografía computarizada (PET-TC)– a los doce meses del diagnóstico de la primera lesión, se observó aumento del tamaño de la lesión del LSD con un diámetro mayor de 28 mm y presencia de actividad metabólica con un índice de *Standard Uptake Value* (S.U.V) de 3.0 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$. Se observó también, discreto aumento del tamaño del nódulo del LID midiendo 15 mm de diámetro máximo sin captación del radiotrazador, persistía la adenomegalia en grupo 4R sin actividad metabólica y no se evidenció captación extratorácica del radiotrazador (Fig. 1 E y F).

Ante la posibilidad y la aceptación del paciente a una biopsia quirúrgica, se realizó examen funcional respiratorio que informó obstrucción moderada (relación volumen espirado forzado en el primer segundo/capacidad vital lenta [Vef_1/Svc]: 59% del predicho, Vef_1 : 2.09 l, 60% del predicho) y caída leve de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (24.62

ml/min/mmHg, 73% del predicho). Por la alteración en la espirometría se realizó test de ejercicio cardiopulmonar para medición de consumo máximo de oxígeno (Vo_2) cuyo valor fue de 16.7 ml/kg/min (83% del predicho) permitiendo conducta quirúrgica. Se realizaron segmentectomías pulmonares no anatómicas de ambos lóbulos que fueron evaluados por patólogo en el acto quirúrgico, la lesión del LSD fue negativa para neoplasia epitelial y la del LID fue positiva. Ante este hallazgo se procedió a realizar lobectomía inferior derecha y vaciamiento mediastínico de grupos ganglionares 2, 4, 7, 10 y 11. El procedimiento fue llevado a cabo sin complicaciones y evolucionó favorablemente.

El resultado definitivo de la anatomía patológica de la lesión del LSD fue compatible con proliferación linfoidea de bajo grado tipo MALT con diferenciación plasmocítica: CD 20 +, CD 3 + y CD 138 +, con predominio de cadenas kappa. La lesión del LID se informó como adenocarcinoma invasor bien diferenciado de 1.3 x 1.0 cm de tamaño con 40% de componente *in situ* (Fig. 2). Los ganglios mediastínicos fueron negativos para metástasis. El diagnóstico definitivo fue adenocarcinoma de pulmón en estadio Ia (T1a, N0, M0) asociado a linfoma tipo MALT.

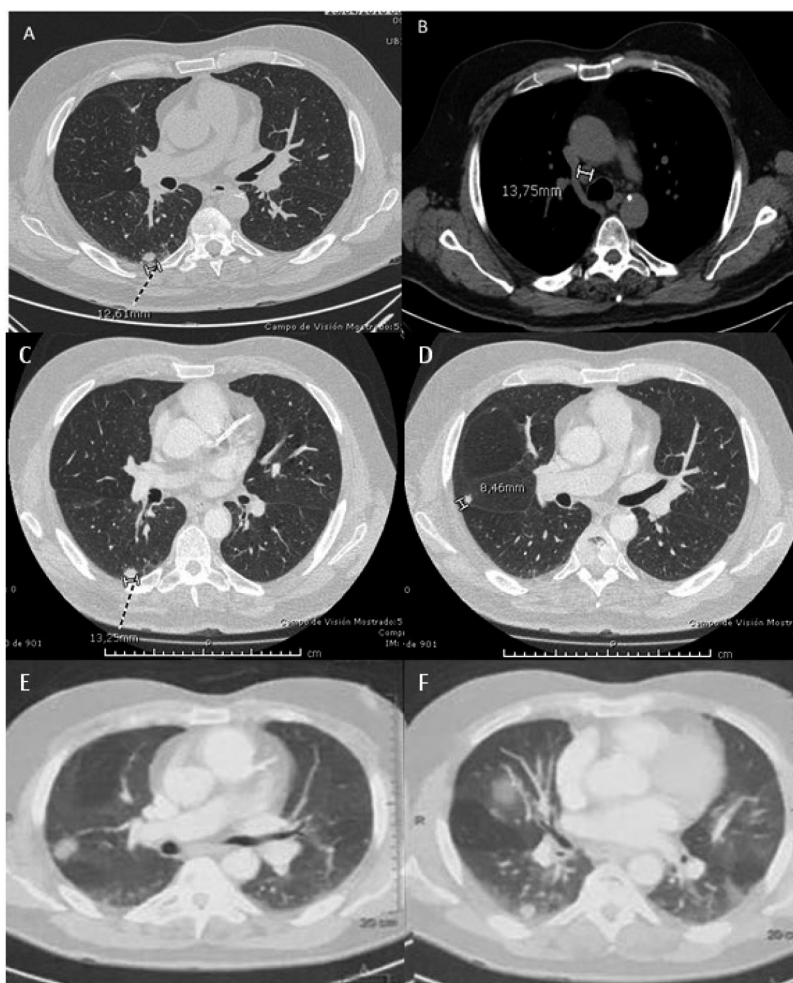


Fig. 1.— A: Opacidad nodular, única, de 12.61 mm de diámetro máximo en segmento apical del lóbulo inferior derecho y B: adenomegalia laterotraqueal derecha (grupo 4R), de 13.75 mm en su diámetro menor. Cuatro meses después, C: aumento del tamaño del nódulo del lóbulo inferior derecho con diámetro máximo de 13.25 mm y D: aparición de nueva imagen nodular de 8.46 mm, yuxtacisural, en segmento posterior del lóbulo superior derecho. A los 12 meses, E: aumento del tamaño de la lesión del LSD con un diámetro mayor de 28 mm y F: aumento del tamaño del nódulo del LID, 15 mm de diámetro.

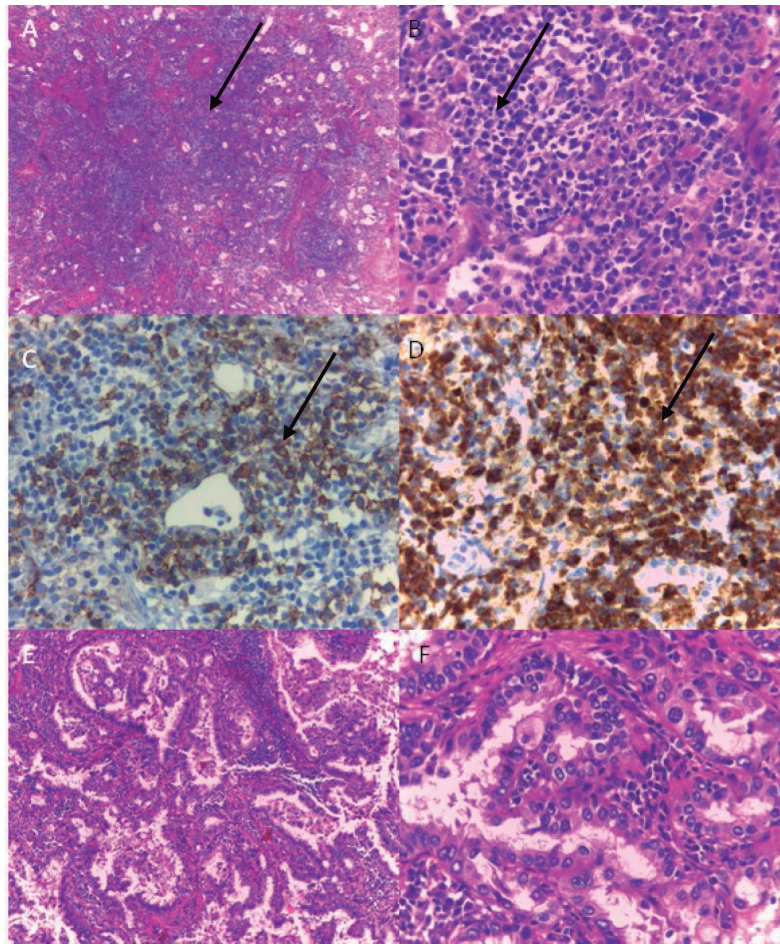


Fig. 2.— A: Por debajo de la mucosa se aprecian abundantes linfocitos pequeños, dato sugerente de linfoma MALT. B: CD 20: + células B. Tinción más fuerte sobre células del centro germinal que sobre linfocitos de la zona del manto. C: CD 138 + compatible con predominio plasmocítico. D: Tinción predominio cadenas kappa. E: Adenocarcinoma invasor bien diferenciado con 40% de componente in situ x100 y F: mayor aumento x 400.

Discusión

La existencia de neoplasias pulmonares múltiples es un hecho infrecuente existiendo pocas series descritas en la literatura. Pueden manifestarse de forma sincrónica (aparición simultánea), o metacrónica (diferencia de aparición superior a dos años), siendo esto último lo más común⁵. La presencia de más de un nódulo pulmonar en simultáneo deben cumplir criterios para clasificarlos como cáncer de pulmón primario múltiple sincrónico (MPLC): ambas lesiones deben ser malignas, surgir de forma independiente en el pulmón y descartar en primer lugar origen metastásico⁶. El diagnóstico requiere tejido que caracterice ambos tumores pulmonares, la información del examen histológico proporciona la base para determinar que tenga MPLC⁷.

El principal factor de riesgo para el desarrollo del adenocarcinoma es el tabaquismo por la presencia de

múltiples carcinógenos conocidos en el humo del cigarrillo, en cambio se desconoce la patogénesis del linfoma MALT. El desarrollo de este linfoma está asociado a una estimulación antigénica crónica independientemente de si son auto-antígenos o de origen microbiano, generando un aumento del riesgo de transformación linfomatosa por estimulación de la proliferación de linfocitos B y no por transformación directa del genoma como ocurre con los virus de la familia herpes. La asociación de estas dos neoplasias puede ser casual o debida a que exista algún factor de riesgo en común para el desarrollo de ambas⁸. La probabilidad de que se trate de una casualidad es mayor si estas dos entidades se encuentran en sitios anatómicos distantes entre sí, ya sea en distintos pulmones o en distintos lóbulos de un mismo pulmón, mientras que si estos se encuentran adyacentes o en el mismo lóbulo se puede especular que están relacionados⁹ como podría extrapolarse en los casos de

linfomas gástricos en que el *Helicobacter pylori* es el principal agente causal del adenocarcinoma y linfoma MALT gástrico¹⁰. Estudios histopatológicos revelaron que el hecho de fumar muestra una expresión mayor de MALT cuando se compara con no fumadores¹¹, por lo que el tabaquismo podría llegar a ser un factor de riesgo para el desarrollo de estos linfomas.

El 50% de los pacientes con linfoma MALT al momento del diagnóstico están asintomáticos mientras que en el resto la clínica suele ser inespecífica (tos, disnea, molestias torácicas) y en lo que respecta a los hallazgos en las TC de alta resolución, en la mayoría de los casos suelen ser imágenes de lleno alveolar: nódulos, consolidaciones o masas; el hallazgo del signo de broncograma aéreo es frecuente y suelen ser lesiones múltiples y bilaterales¹². El *gold standard* para el diagnóstico es la biopsia pulmonar¹³.

En cuanto a la estadificación, en tumores sincrónicos no hay datos suficientes para determinar la probabilidad de afectación mediastínica, por lo tanto, la estadificación invasiva no se puede omitir en quienes se considera la resección quirúrgica definitiva, al igual que la evaluación extratorácica mediante estudios por imágenes. Con diferentes histologías en los MPLC, el tratamiento debe basarse en proporcionar los mejores resultados a largo plazo, con cada tumor evaluado y tratado independientemente del otro tumor¹⁴. El tratamiento quirúrgico debe ser la primera opción en un doble cáncer pulmonar sincrónico, si el estadio de la enfermedad lo permite al igual que la evaluación cardiopulmonar¹⁵.

Si bien la literatura no es contundente en cuanto a la conducta terapéutica a seguir en el tratamiento de linfoma MALT, en caso de enfermedad localizada y si las condiciones del paciente lo permiten, el tratamiento de elección puede ser la cirugía o radioterapia.

El pronóstico es bueno con una supervivencia media a los 5 años del 80% y una supervivencia media total de 10 años. Es importante el seguimiento ya que el 50% de los pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad en la misma localización o fuera de la región del tórax luego de 2 años de la cirugía⁸.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
2. Chaneil S, Burke L, Fiche M, et al. Synchronous pulmonary adenocarcinoma and extranodal marginal zone/low-grade B-cell lymphoma of MALT type. *Hum Pathol* 2001; 32: 129-32.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. December 2015, updated 2016. En: <http://goldcopd.org>; consultado septiembre 2018.
4. Gould M, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: (5 Suppl): e93S-e120S.
5. Loukeri AA, Kampolis CF, Ntokou A, Tsoukalas G, Syrigos K. Metachronous and synchronous primary lung cancers: diagnostic aspects, surgical treatment, and prognosis. *Clin Lung Cancer* 2015; 16: 15-23.
6. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 290S-305S.
7. Carey FA, Donnelly SC, Walker WS, Cameron EW, Lamb D. Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications. *Thorax* 1993; 48: 344-6.
8. Jung CY, Kwon KY. A case of synchronous lung adenocarcinoma and extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 73: 61-6.
9. Kamiyoshihara M, Nagashima T, Ibe T, Takise A, Itou H. Synchronous primary pulmonary adenocarcinoma and MALToma in a patient with Sjögren's syndrome: Case report. *Respiratory Medicine* 2011; 4: 27-9.
10. Wotherspoon AC, Isaacson PG. Synchronous adenocarcinoma and low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) of the stomach. *Histopathology* 1995; 27: 325-31.
11. Richmond I, Pritchard GE, Ashcroft T, Avery A, Corris PA, Walters EH. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. *Thorax* 1993; 48: 1130-4.
12. King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, Nicholson AG. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000; 10: 1932-8.
13. Rostad H, Strand TE, Naalsund A, Norstein J. Resected synchronous primary malignant lung tumors: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 204-9.
14. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23: 2743-7.
15. Zheng JX, Li XZ, Xiang RL, Gao Z. Synchronous primary pulmonary lymphoma presenting with pulmonary adenocarcinoma: A case report and literature review. *Indian J Cancer* 2015; 52 Suppl 1: e37-40.