

# BLASTOMA PULMONAR BIFÁSICO COM DIFERENCIAÇÃO GERMINATIVA

## Um Desafio no Diagnóstico e Terapêutica

Alexandra TEIXEIRA, Cláudia VIEIRA, Nuno SOUSA, Rosa BEGONHA, Mariana AFONSO, Teresina AMARO, Joaquina MAURÍCIO

### SUMMARY

Homem de 27 anos, fumador, admitido por massa pulmonar esquerda indissociável do coração, diagnosticada durante o estudo de síndrome febril prolongado com três meses de evolução. O valor de alfa-fetoproteína era de 4160 ng/ml. Os aspectos morfológicos e perfil imunohistoquímico do exame histológico da biópsia pulmonar, em conjunto com quadro clínico, eram sugestivos de Blastoma Pulmonar Bifásico com diferenciação de células germinativas. Face à irressecabilidade da massa, iniciou quimioterapia primária com BEP (bleomicina, etoposídeo, cisplatina), com descida do valor de AFP após dois ciclos, mas sem resposta imagiológica. Iniciou quimioterapia de salvação com TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina), com progressão de doença. Seis meses após diagnóstico constatada metastização cerebral multifocal, tendo o doente falecido em progressão de doença.

O presente caso ilustra uma situação rara, de diagnóstico e terapêutica difíceis, face à existência do componente quimiorresistente e irressecável, conferindo elevado risco de vida.

### RESUMO

#### BIPHASIC PULMONARY BLASTOMA WITH GERM CELL DIFFERENTIATION A Challenge in Diagnosis and Treatment

A 27-year-old man, smoker, presented with three months history of fever. A left pulmonary mass inseparable from the heart was identified and serum alpha-fetoprotein was 4160 ng/ml. The morphologic aspects and immunohistochemistry of the biopsy specimen, in conjunction with the clinical findings were compatible with a diagnosis of pulmonary blastoma with germ cell differentiation. The tumour was considered unresectable. The patient was submitted to two cycles of primary chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin. Despite a reduction in serum alpha-fetoprotein, the tumor did not regress. Second line chemotherapy (with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) was instituted, but progressive disease was identified after 2 cycles.

Six months after the diagnosis cerebral metastases were found and the patient died.

This case illustrates a rare situation of difficult diagnosis and treatment.

A.T., C.V., N.S., R.B., J.M.:  
Serviço de Oncologia Médica.  
Instituto Português de Oncologia  
Francisco Gentil. Porto. Portugal  
M.A., T.A.: Serviço de Anatomia  
Patológica. Do Instituto Portu-  
guês de Oncologia Francisco  
Gentil. Porto. Porto. Portugal.

## INTRODUÇÃO

O Blastoma Pulmonar é uma neoplasia rara de adultos jovens, correspondendo a <1% dos tumores primários dopulmão. Descrito em 1945, por Barrett e Barnard, é um tumor bifásico, formado por um componente epitelial primitivo, que se assemelha a um adenocarcinoma fetal bem diferenciado, e, um componente estromal mesenquimatoso que, ocasionalmente apresenta focos de osteosarcoma, condrossarcoma ou rabdomiossarcoma. É considerado uma entidade distinta do blastoma da infância<sup>1,2</sup>.

O tumor de células germinativas primário do pulmão é também infrequente e difícil de diagnosticar. Expressa antígenos oncofetais e pode ser subdividido em seminoma e não-seminoma, com um predomínio cinco vezes superior deste último. De acordo com a classificação do International Germ Cell Cancer Collaborative Group, cuja estratificação permite uma estimar a sobrevivência e o risco de recorrência, os tumores germinativos extragonadaís têm prognóstico reservado<sup>1,3</sup>.

A combinação dos dois componentes acima descritos numa só neoplasia, define a entidade blastoma pulmonar bifásico clássico- entidade complexa, considerada por alguns autores como um subtipo especial de carcinosarcoma<sup>3</sup>. O prognóstico desta neoplasia rara é reservado e o tratamento óptimo é desconhecido<sup>1</sup>.

O presente caso constitui uma situação de desafio no diagnóstico e de abordagem terapêutica.

## CASO CLÍNICO

Homem de 27 anos de idade, comerciante, fumador de doze UMA (Unidades Maço Ano), sem antecedentes patológicos relevantes. Iniciou em Junho de 2009 toracalgia

esquerda, com características pleuríticas, associada a dispneia para médios esforços e febre. Foi observado noutra hospital, onde realizou estudo analítico que revelou anemia normocítica-normocrômica (Hg 8.9 g/dl, VGM: 90 fl) e elevação moderada da velocidade de sedimentação (55 mm na primeira hora). O exame radiológico do tórax mostrou imagem hipotransparente ocupando todo o hemitórax esquerdo. A tomografia axial computadorizada torácica descreveu volumosa lesão (14x13 cm de eixos ântero-posterior e transversa) ocupando todo o pulmão esquerdo, em contiguidade com câmaras cardíacas, sem adenopatias mediastínicas. Marcadores tumorais: elevação da alfa-fetoproteína com valor de 1260 ng/ml (valor normal <7 ng/ml). Após realização de biopsia aspirativa pulmonar, cujo resultado revelou “provável sarcoma de alto grau”, o doente é enviado para a nossa Instituição.

À data de admissão (Setembro de 2009), o doente mantinha toracalgia esquerda, dispneia e febre. Analiticamente, a alfa-fetoproteína era de 4160 ng/ml. Realizou estudo complementar com PET-FDG (Positron Emission Tomography) em Outubro de 2009, que mostrou hemitórax esquerdo praticamente ocupado por volumoso complexo lesional com invasão da vertente esquerda do mediastino, indissociável do pericárdio, derrame pleural esquerdo e colapso de quase todo o pulmão contra-lateral (figura 1). Foi efectuada revisão de lâminas do produto de biopsia, não tendo sido possível a caracterização histogénica da neoplasia, em virtude da escassez da amostragem. Por este motivo, realizou nova biopsia da massa pulmonar, com controlo por tomografia axial computadorizada. O exame histológico revelou uma neoplasia maligna de padrão bifásico, composta por elementos epiteliais e mesenquimatosos imaturos, cujos aspectos morfológicos e perfil imunohistoquímico (figura 2), enquadrados no contexto clínico e

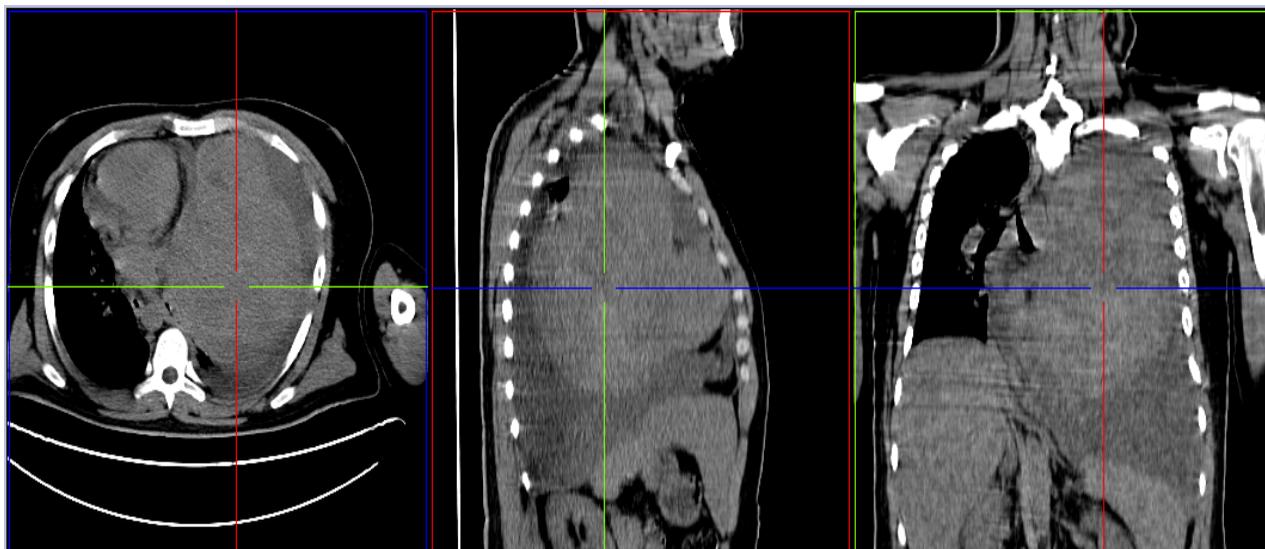


Fig. 1. PET-FDG (Outubro/2009): Volumosa massa no hemitórax esquerdo (15x15 cm de eixos ântero-posterior e transversal), com invasão vertente esquerda do mediastino, indissociável do pericárdio e colapso do pulmão contra-lateral. Derrame pleural esquerdo.

imagiológico, podem corresponder a Blastoma Pulmonar Bifásico com diferenciação de células germinativas ou a Tumor de Células Germinativas extra-gonadal puro (figura 2). A hipótese de sarcoma sinovial foi excluída em estudo genético, por técnica de FISH.

Em consulta de Grupo Multidisciplinar (Outubro 2009), o tumor foi considerado cirurgicamente irressuscável, pelo que lhe foi proposto quimioterapia primária com esquema BEP (bleomicina 30 U, etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup>, cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>). Após dois ciclos de tratamento, apresentava-se clinicamente melhor, tolerando esforços e com lise da febre. Desencadeou, porém, episódio de taquicardia, tendo sido constatada fibrilação auricular com resposta ventricular rápida de difícil controlo e de provável causa mecânica. Medicado com amiodarona sem sucesso. Avaliação da resposta: aumento da massa tumoral com progressão da doença imagiológicamente (figura 3), apesar de se ter verificado redução do valor de alfa-fetoproteína para 390.5 ng/ml.

A esta data o doente é rediscutido e proposto para quimioterapia paliativa de salvamento com esquema TIP (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>, MESNA 1200 mg/m<sup>2</sup>, cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>). Apresentou toxicidade hematológica grave ao dia onze do ciclo dois, com quadro de pancitopenia e pneumonia por SAMR (*Staphylococcus aureus metilino-resistente*) complicada com choque séptico e ARDS. A avaliação de resposta nesta fase revelou progressão imagiológica da doença (figura 4), apesar de se verificar nova descida do valor de alfa-fetoproteína para 48.46 ng/ml. Dada a refractariedade da doença aos dois esquemas terapêuticos sistémicos, a irressuscabilidade do tumor e não estar indicado tratamento com radioterapia externa, iniciou-se tratamento sintomático.

Seis meses após o diagnóstico inicial, é-lhe diagnosticado metastização cerebral no contexto de cefaleias, vómitos e desequilíbrio (figura 5). O doente acabou por falecer duas semanas depois.

## DISCUSSÃO

A etiologia do blastoma pulmonar bifásico não está totalmente esclarecida. Pode surgir em qualquer idade, mas é ainda mais frequente nos adultos jovens e no sexo masculino<sup>4</sup>.

Em termos genéticos/ moleculares foi descrito padrão de mutação p53 e β-catenina que pode resultar na activação do factor de sinalização da transcrição aberrante, preponderante na agressividade clínica deste tumor<sup>1</sup>.

Face à sua raridade, o tratamento óptimo deste tumor é desconhecido. A melhor evidência disponível sobre terapêutica específica advém de séries retrospectivas e raros casos clínicos publicados<sup>1</sup>. Dada a resistência do componente de blastoma aos agentes citostáticos disponíveis, o melhor tratamento é cirúrgico<sup>3,4</sup>. Contudo, no presente

caso, a quimiosensibilidade do componente germinativo advogava a favor da indicação para incluir no tratamento esquemas terapêuticos sistémicos adequados a tumores germinativos. Foi com esse intuito que se utilizou quimioterapia baseada em cisplatina para se tentar reduzir a massa tumoral por forma a transformar a doença irressuscável em resuscável<sup>1,3</sup>.

A diminuição do valor de alfa-fetoproteína esteve, concerteza, relacionada com uma resposta favorável do componente germinativo, mas sem tradução imagiológica. É nossa opinião que o aumento do tamanho da lesão tumoral esteve na dependência do aumento do componente de blastoma. A segunda linha de tratamento utilizada incluiu a ifosfamida, com o intuito de se ser mais eficaz no tratamento de células mesenquimatosas.

A cirurgia continua a ser o tratamento de escolha nestas situações, pois só a ressecção permite o controlo de blastoma. A quimioterapia com regimes direccionados para componente germinativo poderá ser apropriada em doença avançada, sobretudo se a ressecção cirúrgica for exequível em tumores respondedores. É necessário ainda uma melhor caracterização molecular destes tumores para que seja possível a adição de agentes terapêuticos alvo potencialmente mais eficazes<sup>1</sup>.

Apesar da sua raridade, esta entidade patológica deve integrar o diagnóstico diferencial de uma massa pulmonar num adulto jovem com elevação da alfa-fetoproteína ou beta-gonadotrofinacoriónica. Um diagnóstico precoce é importante porque poderá permitir uma exérese cirúrgica completa e condicionar, dessa forma, uma maior sobrevivência<sup>3,5</sup>.

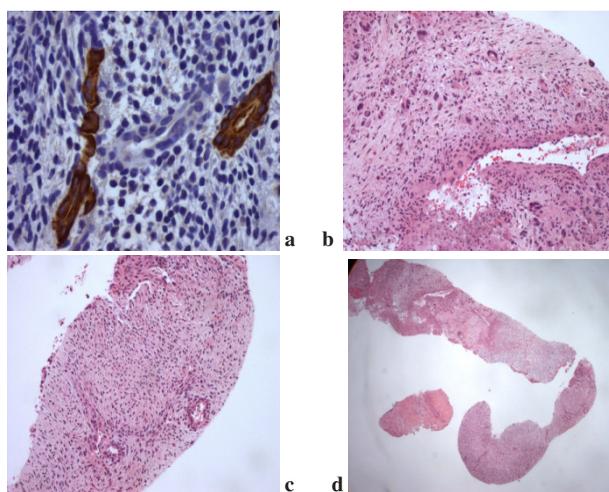


Fig. 2 - a. Fragmento neoplasia maligna com focos de necrose; b. Neoplasia de padrão bifásico, constituída por células epiteliais formando agregados ou estruturas tubulares, células fusiformes; c. Identificam-se, ainda, células gigantes multinucleadas com marcado pleomorfismo; d. Perfil imunohistoquímico: positividade citoqueratinas (Cam5.2, MNF, CK7 e PS100), negatividade para AFP, beta-HCG, AML, desmina e TTF-1, e equívoca para CD30 e CD99.

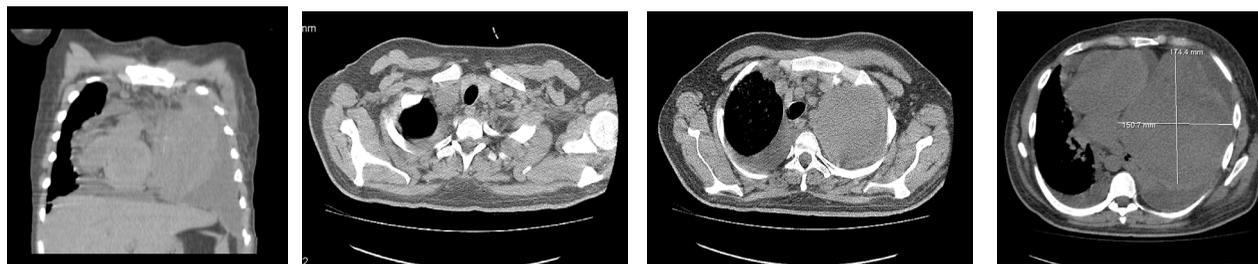


Fig. 3 - TC tórax (Novembro/2009): Massa heterogênea ocupando grande parte do hemitórax esquerdo com 17,5 cm x 15 cm de eixos ântero-posterior e transversal, estendendo-se à região hilar homolateral, sem planos de clivagem com o pericárdio e condicionando desvio contralateral do mediastino. Brônquio lobar superior completamente ocluído. Derrame pleural de pequeno volume bilateralmente.



Fig. 4 - TC tórax (Janeiro/2010): Volumosa massa do pulmão esquerdo, notando-se, em relação ao exame anterior maior volume e empurramento do mediastino para o lado oposto. Estreito contacto da massa com as estruturas mediastínicas, parecendo haver invasão do mediastino e contacto da massa com a aorta e artéria pulmonar esquerda, que apresenta diminuição do calibre. Mais inferiormente, indissociável da parede do ventrículo esquerdo. Derrame pericárdio. Área de condensação pulmonar no lobo inferior direito e diminuição do volume deste pulmão.

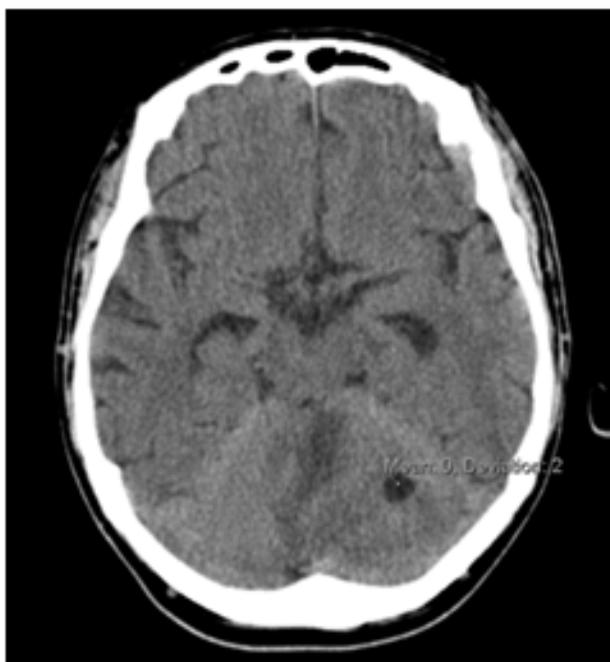


Fig. 5 - TC crânio encefálica (Fevereiro/2010): Várias lesões metastáticas no parênquima encefálico, a maior em topografia parietal direita com 28 mm de diâmetro máximo, associada a edema do parênquima envolvente. No andar infra-tentorial, destaca-se volumosa lesão metastática cerebelosa esquerda com 39 mm, condicionando efeito de massa e desvio contra-lateral do IV ventrículo e aqueduto de Sylvius, assim como ligeira hidrocefalia triventricular.

#### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

#### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### REFERÊNCIAS

1. ARCHIE P., BEASLEY M., ROSS H: Biphasic Pulmonary Blastoma with Germ Cell Differentiation in a 36-Year-Old Man. *J Thorac Onc* 2008;3(10):1185-1187
2. DI LIETO E., BALDIA., VICIDOMINI G, DI MARINO MP, BALDI F: Pulmonary blastomas in adults. *Minerva Chir* 1997; 52(6): abstract
3. MILLER R., CHAMPAGNE K., MURRAY R: Primary pulmonary germ cell tumor with blastomatous differentiation. *Chest* 1994;106:1595-6
4. LIMAN S., ALTINOCK T., TOPCU S., TASTEPE A., DEMIRCAN S., DEMIRAG F: Survival of biphasic pulmonary blastoma. *Respiratory Medicine* 2006;100(7):1174-1179
5. KLIEM V., BUGGE M., LEIMENSTOLL K., MASCHEK H: Pulmonary blastoma-a rare tumour. *Clin Investig* 1992;70(10):927-931