

Tumor de células pequenas, redondas e azuis do pulmão: o desafio

Dos Santos J^{1,2}, Teixeira C¹ e Amaro T¹

¹Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal

²Serviço de Anatomia Patológica - Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Porto, Portugal

Recebido: dezembro 2022/ Publicado: dezembro 2022

*Autor correspondente:

Joana dos Santos

joana.dossantos@ulsm.min-saude.pt

RESUMO

O carcinoma de células pequenas do pulmão é um tumor neuroendócrino de alto grau que corresponde a cerca de 10-15% dos casos de cancro do pulmão. É de crescimento rápido e agressivo, surge predominantemente no hilo de doentes fumadores e tem mau prognóstico.

Apesar das características citológicas desta entidade estarem bem descritas, pode ser um desafio distingui-la de outras neoplasias no exame citológico e esta distinção tem importância clínica significativa. Apresentamos o caso de um homem de 70 anos com uma lesão endobrônquica e conglomerados adenopáticos infracarinais. Na citologia em meio líquido (lavado e escovado brônquico) foi diagnosticado carcinoma de células pequenas, com recurso a estudo imunocitoquímico. O doente foi submetido a quimioterapia, radioterapia e corticoterapia, encontrando-se com metástases à distância e franca degradação do estado geral.

Palavras-chave: carcinoma de células pequenas, citologia respiratória, neoplasia neuroendócrina, carcinoma do pulmão

APRESENTAÇÃO DO CASO

Homem de 70 anos, ex-fumador, com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia e doença pulmonar obstrutiva crônica, é internado por pneumonia adquirida na comunidade e derrame pleural. Durante o internamento, através de exames imagiológicos, é detetada uma lesão endobrônquica suspeita de neoplasia pulmonar e vários conglomerados adenopáticos infracarinais.

Para estudo da lesão, foram colhidas quatro amostras, enviadas em *CytoLyt*®: citologia de lavado brônquico (produto de 50,0 mL de tonalidade avermelhada), citologia de escovado brônquico (dois produtos de 35,0 mL cada, esbranquiçados) e citologia aspirativa das adenopatias (produto de 40,0 mL, esbranquiçado). As amostras foram processadas pela metodologia ThinPrep (HOLOGIC, Marlborough, MA, EUA) e coradas pela coloração de *Papanicolaou*.

No exame citológico do lavado e escovado brônquico observam-se células de tamanho pequeno a intermédio, com citoplasma escasso, em agregados discoesos e isoladas (**Figura 1**). Os núcleos são redondos a ovais, com cromatina densa ou granular, em sal e pimenta, sem nucléolo evidente, por vezes com moldagem nuclear (**Figura 2**). Identificam-se artefactos de esmagamento, figuras de mitose e detritos de necrose (**Figura 1 e Figura 3**).

Na citologia aspirativa das adenopatias não se identificam células neoplásicas.

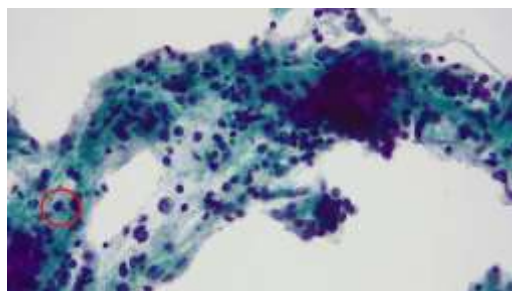


Figura 1 - Grupo de células discoesous de tamanho pequeno e intermédio com cromatina granular e citoplasma escasso; identifica-se uma mitose (*círculo vermelho*). Citologia de base líquida; coloração de *Papanicolaou*; 400x.

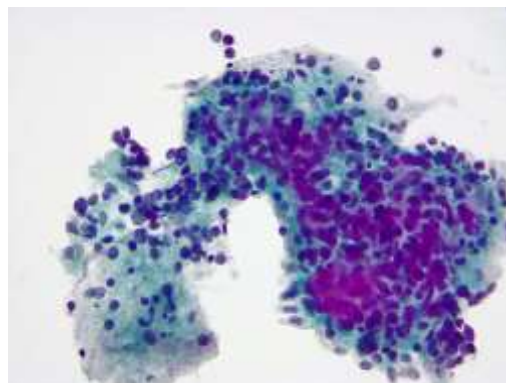


Figura 2 - Núcleos redondos a ovais com cromatina granular, sem nucléolo proeminente e com moldagem nuclear. Identifica-se fundo de necrose. Citologia de base líquida; coloração de *Papanicolaou*; 400x.

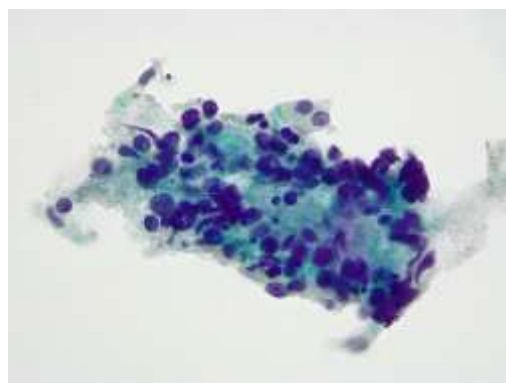


Figura 3 - Grupo de células discoesous com presença de artefacto de esmagamento. Citologia de base líquida; coloração de *Papanicolaou*; 630x.

PROPOSTA INICIAL DE DIAGNÓSTICO

Os achados citológicos observados podem corresponder a vários diagnósticos:

- lesão não neoplásica, como hiperplasia de células basais e de células de reserva ou situações inflamatórias, com uma população de linfócitos polimórfica. No entanto, a monotonia celular, com presença de necrose e de figuras de mitose é muito sugestiva de um processo neoplásico^{1,2};
- tumor de células não pequenas, tal como o carcinoma epidermoide (com características basaloides), embora não se identifiquem grupos coesos de células com núcleos com cromatina grosseira e nucléolo evidente. Outro diagnóstico diferencial seria com adenocarcinoma pouco diferenciado, habitualmente com células

maiores, nucléolo proeminente e citoplasma moderado, por vezes vacuolizado^{1,2};

-tumor de células pequenas, principalmente linfoma e carcinoma de células pequenas. O diagnóstico diferencial entre carcinoma de pequenas células e linfoma é muito difícil com base apenas na morfologia. No entanto, os linfomas raramente formam grupos, apresentando-se sobretudo sob a forma de célula isolada, sem moldagem nuclear e com presença de corpos linfoglandulares. Por outro lado, os carcinomas de células pequenas tendem a formar agregados pouco coesos de células com duas a três vezes o tamanho de um linfócito, com cromatina granular, moldagem nuclear e evidência de apoptose²⁻⁵.

Tabela 1 Características citomorfológicas de tumores do pulmão

ENTIDADE / CARACTERÍSTICAS	CARCINOMA DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS	TUMOR CARCINOIDE	CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS	LINFOMA
TAMANHO DAS CÉLULAS	Grande	Pequeno/intermédio	Pequeno/intermédio	Pequeno
PADRÃO PREDOMINANTE	Grupos tridimensionais /fragmentos tecidulares	Grupos coesos e discoesios/rosetas	Grupos discoesios/ células isoladas	Células isoladas
NÚCLEO	Pleomórfico, com cromatina variável	Cromatina grosseiramente granular, por vezes com moldagem nuclear	Cromatina finamente granular, com moldagem nuclear e esmagamento	Cromatina dispersa, por vezes com esmagamento
NÚCLÉOLO	Proeminente	Ausente	Ausente	Ausente/proeminente
CITOPLASMA	Moderado	Escasso/moderado Basofílico	Escasso Presença de blue bodies	Escasso
NECROSE	Moderada	Ausente/moderada	Marcada	Ausente/moderada

Fonte: Adaptado de Cibas E et al, 2020 e Schmitt F et al, 2017

ANÁLISE DO CASO E DISCUSSÃO

Foi feito um citobloco e realizado estudo imunocitoquímico que revelou imunorreatividade das células neoplásicas para os marcadores citoqueratina (CK) CAM 5.2. (em dot), Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1) e Sinaptofisina e negatividade para Anti-leucocyte common antigen (LCA) e P40 (**Figura 4**).

Linfomas pulmonares ou do mediastino, incluindo linfoma difuso de grandes células B, do manto, linfoma folicular, Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (linfoma de MALT), Burkitt e de células T partilham algumas características do carcinoma de células pequenas, nomeadamente a população discoesa de células com citoplasma escasso e

artefactos de esmagamento. No entanto, as células linfoides tendem a dispersar-se pela amostra, sem formarem grupos, e a expressão de marcadores neuroendócrinos na ausência de expressão de marcadores linfoides exclui este grupo diagnóstico².

A expressão de marcadores neuroendócrinos nas células neoplásicas levanta a questão do carcinoma de células pequenas e do tumor carcinoide. A atipia citológica, presença de moldagem, necrose, mitoses e o índice de Ki 67 elevado ajudam na distinção².

O diagnóstico diferencial entre carcinoma de células pequenas do pulmão e extrapulmonar não é possível sem a história clínica e imagiológica adequadas, uma vez que ambos podem apresentar expressão de TTF-1^{2,3}. Outros tumores mais raros também devem ser considerados, como o carcinoma de NUT e o sarcoma de *Ewing* / tumor primitivo neuroectodérmico^{2,3}.

Concluindo, os aspetos citomorfológicos e imunofenotípicos observados são compatíveis com carcinoma de células pequenas.

O carcinoma de células pequenas do pulmão representa aproximadamente 15% de todos os carcinomas do pulmão e está fortemente associado ao tabagismo^{3,4,5}.

O diagnóstico de carcinoma de células pequenas em citologia aspirativa com esfregaço convencional e em citologia aspirativa com colheita para meio líquido tem elevada sensibilidade e precisão (entre 74-79% e 94-97%, respetivamente)^{3,6,7}. O exame citológico apresenta fragmentos irregulares de tecido celular e células discoesas, por vezes com presença de pseudorosetas. As células têm até três vezes o tamanho de um pequeno linfócito, com pouco citoplasma e núcleo angular (por vezes com moldagem), com cromatina granular, algumas com nucléolo evidente. Artefactos de esmagamento são frequentes, bem como figuras de mitose e evidência de necrose. Nas amostras coradas com *May-Grünwald Giemsa*

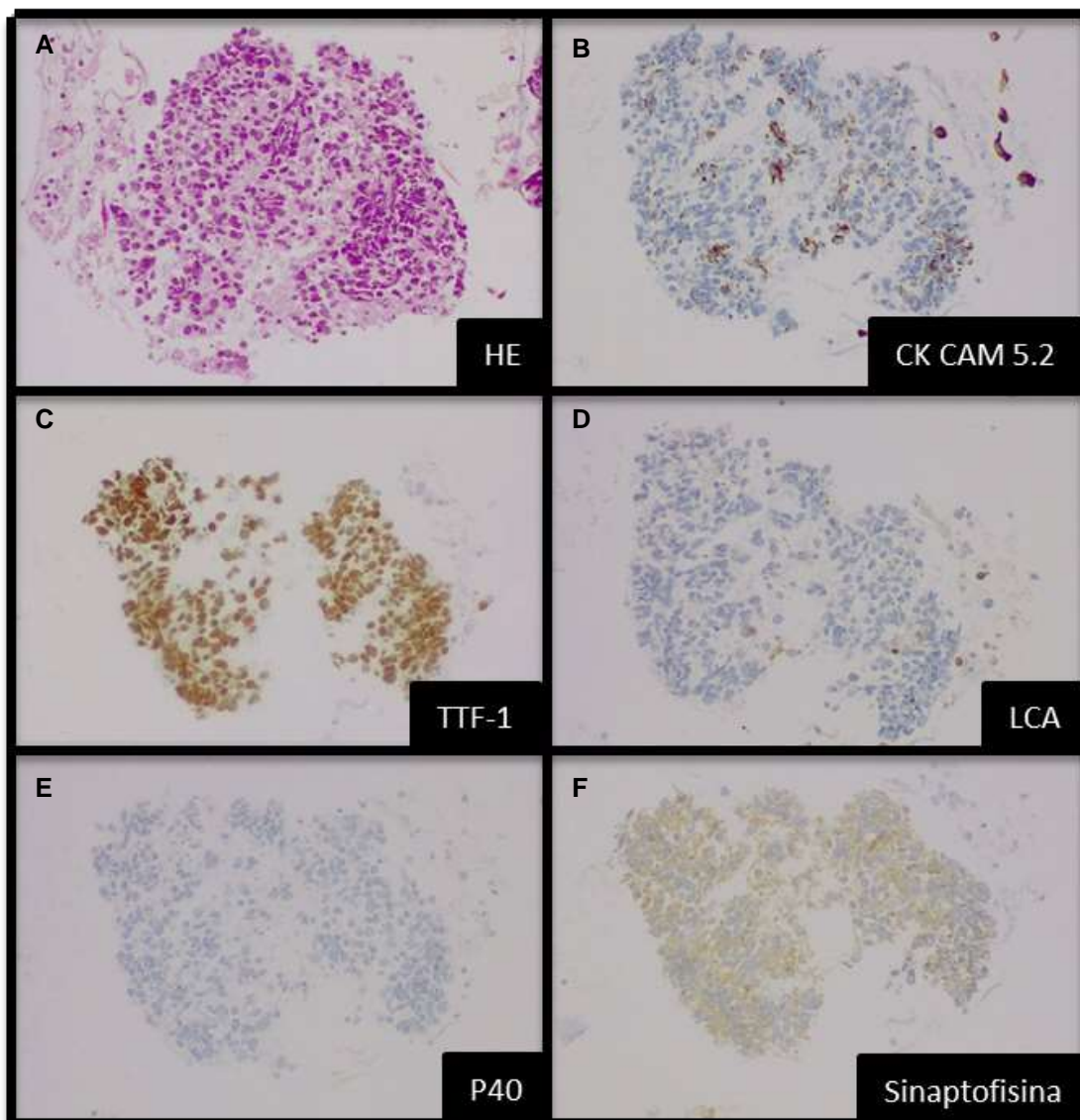


Figura 4. Grupo de células pequenas com evidência de artefacto de esmagamento e necrose (A - Citobloco, H&E, ampliação: 200x; B-F - Estudo imunocitoquímico: imunorreatividade das células neoplásicas para os marcadores CK CAM 5.2. (em dot), TTF-1 e Sinaptofisina e negatividade para LCA e P40; ampliação: 200x.

é possível identificar *Blue bodies* - estruturas pequenas e azuis presentes na margem do núcleo, com origem no ácido desoxirribonucleico (DNA) libertado após apoptose, e que são muito sugestivas de carcinoma de pequenas células (embora não sejam específicas)^{2,3,4}.

Apesar das características citológicas do carcinoma de células pequenas do pulmão terem sido inicialmente descritas em citologia com esfregaço convencional, considera-se que

os aspetos morfológicos são sobreponíveis em citologia com colheita para meio líquido. No entanto, em meio líquido pode ser mais difícil observar a moldagem nuclear e as células parecem mais pequenas, com fragilidade nuclear menos evidente e nucléolos proeminentes^{6,7}.

A citologia em meio líquido permite a simplificação da técnica de amostragem com redução dos artefactos celulares. Para além disso, permite investigações adicionais com a realização do citobloco que possibilita o estudo imunocitoquímico destes tumores^{6,7}.

O doente foi diagnosticado com carcinoma de células pequenas do pulmão, com metastização hepática e óssea (estadio IV). Não foram recebidos exames anatomopatológicos posteriores. Foi encaminhado para tratamento paliativo com quimioterapia, tendo sido entretanto diagnosticadas múltiplas metástases cerebrais, pelo que iniciou corticoterapia e radioterapia. Nove meses depois do diagnóstico inicial, o doente encontra-se com franca degradação do estado geral.

CONCLUSÃO

O carcinoma de células pequenas do pulmão é uma neoplasia agressiva e rara, mais frequente em fumadores. O diagnóstico citológico é desafiante, colocando como diagnósticos diferenciais outros tumores de células pequenas, como o linfoma.

As características morfológicas são extremamente importantes e estão bem descritas na literatura. No entanto, o diagnóstico puramente morfológico pode não ser possível, sendo necessário o recurso a estudo imunocitoquímico que será positivo para marcadores neuroendócrinos - sinaptofisina, cromogranina, CD56 ou *Insulinoma-associated protein 1* (INSM1) - em mais de 90% dos casos^{1,3,4}.

O diagnóstico destas lesões é extremamente importante uma vez que esta neoplasia não é tratada com cirurgia, tem mau prognóstico (taxa de sobrevida aos 5 anos

inferior a 10%) e muitas das vezes já se encontra metastizada ao diagnóstico^{2,5,4}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Renshaw A, Voytek TM, Haja J, Wilbur DC; Distinguishing Small Cell Carcinoma From Non-Small Cell Carcinoma of the Lung: Correlating Cytologic Features and Performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. Arch Pathol Lab Med 1 May 2005; 129 (5): 619–623. doi: <https://doi.org/10.5858/2005-129-0619-DSCCFN>
- 2- Cibas E, Ducatman B. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 5th ed. Elsevier; 2020.
- 3- Kurman R, Carcangiu ML, Herringyon CS & Young RH. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. IAC-IARC-WHO Cytopathology Reporting Systems series; 2022 [Consultado no dia 5 de dezembro de 2022]. Disponível em <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapter-content/48/102>.
- 4- Layfield LJ, Baloch Z. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Respiratory Cytology. 1st ed. Springer; 2019.
- 5- Schmitt F. Cytopathology (Encyclopedia of Pathology)". 1st ed. Springer; 2017.
- 6- Bavikatty NR, Michael CW. Cytologic features of small-cell carcinoma on ThinPrep. Diagn Cytopathol. 2003; 29: 8–12.
- 7- Kim, S. and Owens, C.L. (2009), Analysis of ThinPrep cytology in establishing the diagnosis of small cell carcinoma of lung. Cancer Cytopathology, 117: 51-56. <https://doi.org/10.1002/cncy.20007>