

TUMOR FIBROSO LOCALIZADO MALIGNO DA PLEURA

TERESA FRANCA, EUGÉNIA PINTO, FILOMENA NOGUEIRA, H. VAZ VELHO
Serviços de Anatomia Patológica e Cirurgia Cardiorácica. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam um caso de Tumor fibroso localizado na pleura, maligno, com dimensões *gigantes*: 26x14x12 cm e P = 1,25Kg, de um doente de sexo feminino de 56 anos. O tumor ocupava praticamente os 2/3 inferiores do campo pulmonar direito com uma inserção invulgar na pleura parietal diafragmática não pediculado e com características histológicas malignas. O diagnóstico de Tumor fibroso localizado da pleura, foi feito no material obtido por punção aspirativa por agulha fina. O estudo imunocitoquímico realizado posteriormente na peça operatória confirmou o diagnóstico feito na citologia aspirativa. A avaliação da malignidade só foi feita no exame histológico da peça operatória, utilizando os critérios histológicos de alta celularidade, pleomorfismo celular, actividade mitótica (mais de quatro mitoses em dez campos de grande ampliação do microscópio), áreas de hemorragia e de necrose.

Palavras-chave: tumor, pleura, tumor maligno

SUMMARY

Localized Malignant Fibrous Tumour of the Pleura

The authors report a case of a localized fibrous tumour of the pleura with huge proportions of 26x14x12 cm and 1,25 Kgr of weight, in a 56 year old female patient. The tumour occupied practically the inferior 2/3 of the right pulmonary field and had an unusual insertion in the diaphragmatic parietal pleura. It was non pediculous and had histological features of malignancy. The diagnosis of localized fibrous tumour of the pleura was achieved through observation of the sample obtained by fine needle aspiration. The immunohistochemical study subsequently done on the surgical specimen, confirmed the previous diagnosis. The evaluation of malignancy was based on the following histological criteria: high cellularity, cellular pleomorphism, mitotic activity (more than four mitotic figures per 10 high power fields), hemorrhagic areas and necrosis.

Key words: tumour, pleura, malignant tumour

INTRODUÇÃO

O Tumor fibroso localizado da pleura (TFLP) é uma entidade rara e representa 5% de todos os tumores pleurais¹ e como tumor maligno é ainda mais raro.

Cerca de 80% dos tumores fibrosos tem localização na pleura visceral e 20% na pleura parietal². Raramente ocorrem no pericárdio ou peritoneu³⁻⁶. Estes tumores surgem em qualquer idade mas predominam na 6ª e 7ª década,

não têm predileção em relação ao sexo e não estão associados a hábitos tabágicos, nem a exposição a asbestos^{1-4,7}.

A sua nomenclatura tem sido variada⁶: mesotelioma benigno, fibroma pleural localizado benigno, fibroma submesotelial, tumor fibroso solitário da pleura, mesotelioma fibroso localizado, tumor de células fusiformes monofásico localizado, leiomiofibroma e endotelioma, o que reflecte que a histogénese deste tumor é controver-

sa^{1,2,6-10}. Contudo, parece haver consenso, de que tem origem mesenquimal, submesotelial, pelo que deverá ser designado mais correctamente por *tumor fibroso localizado da pleura* e não por mesotelioma localizado.

CASO CLÍNICO

O caso apresentado, refere-se a uma doente de 56 anos de idade, não fumadora e sem antecedentes patológicos conhecidos, que em Setembro de 1995 é internada por derrame pleural direito interpretado como metapneumónico, não completamente resolvido, apesar da terapêutica e cinesioterapia respiratória intensiva. Um ano depois, verificou-se aumento assintomático da imagem radiológica no 1/3 inferior do hemitorax direito, interpretada como moderado derrame pleural. Efectuada toracocentese, não se verificou saída de líquido pleural (Figura 1)



Fig. 1 - Teleradiografia de tórax P.A., hipopermoabilidade dos 2/3 inferiores do hemitórax direito.

Em Novembro de 1997 é internada por aumento assintomático da imagem radiológica ocupando os 2/3 inferiores do campo pulmonar direito. Para esclarecimento fez TAC torácica que revelou uma massa de grandes dimensões no campo pleural (Figura 2). Efectuada biópsia



Fig. 2 - Corte axial de TAC torácico, revelando formação nodular sólida, com localização predominantemente posterior.

aspirativa transtorácica, a doente é posteriormente submetida a cirurgia.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuou-se punção aspirativa transtorácica sob controlo ecográfico, utilizada para o exame a agulha Franseen 22 Gauche 15 cm. Do material obtido foram realizados esfregaços, fixados ao ar e em álcool a 96%, posteriormente corados pelas técnicas de Papanicolaou e Giemsa. Foi também aproveitado o material contido no interior da agulha (*cell block*), que foi fixado em álcool e incluído em parafina. Realizou-se com este material cortes para Hematoxilina - Eosina (H.E.), e por este ser insuficiente, não se efectuou o estudo imunocitoquímico.

A doente foi submetida a intervenção cirúrgica. Da peça operatória, foram recolhidos múltiplos fragmentos de campos representativos do tumor que correspondiam a vários aspectos macroscópicos. Foi utilizado como fixador o formaldeído a 10%. Da inclusão dos vários fragmentos em parafina resultaram 28 blocos.

Para além da H.E., realizaram-se técnicas de histoquímica: a de Veroheff para apreciação do tecido conjuntivo fibroso e da elastina no tumor e em simultâneo fazer-se a apreciação das paredes vasculares, pela evidência das fibras elásticas; Gomori para apreciação das fibras de reticulina nas áreas celulares e Tricrómio de Masson evidenciando pela cor verde azulada a quantidade de tecido conjuntivo presente em algumas áreas do tumor. Para o estudo imunocitoquímico foi aplicada a técnica de imunoperoxidase, utilizando-se vários soros de anticorpos (monoclonais): antivimentina na diluição 1:20 - marcador mesenquimal; anticitoqueratina de baixo peso molecular (MNF) na diluição de 1:250 - marcador epitelial; anti-desmina, na diluição de 1:30 - marcador muscular anti-CD34 (Q Bend-10) na diluição de 1:20 marcador expresso nas células progenitoras humanas linfoides e mieloides no endotélio vascular e nas células específicas do tumor fibroso localizado anti-proteína S-100 (policlonal) na diluição de 1:30 - marcador de células tumorais com origem nas células de schwann; sensível às células do melanoma.

Para estes cinco anticorpos foi feita digestão enzimática com enzimas proteolíticas.

Realizaram-se mais dois anticorpos (monoclonais): para antigénio epitelial de membrana (EMA) na diluição de 1:400 - marcador epitelial de membrana; anti-actina na diluição de 1:600 - marcador específico de músculo liso não sendo necessário para ambos a utilização de enzima.

RESULTADOS

Aspectos anátomo-patológicos

1º - Biópsia por punção aspirativa

Para estudo da massa tumoral o primeiro exame baseou-se neste método cujos esfregaços eram de moderada celularidade, constituída por células isoladas ou agrupadas em folhetos e por vezes agrupamentos tridimensionais densos. As células tinham núcleos brandos e pequenos; redondos, ovóides alongados, de cromatina fina: uniformemente distribuída e sem nucléolos proeminentes. O citoplasma era escasso ou inexistente e por vezes amplo e ligeiramente fusiforme mas mal definido.

A mesma celularidade era acompanhada por faixas hialinas de colagénio denso (Figura 3).

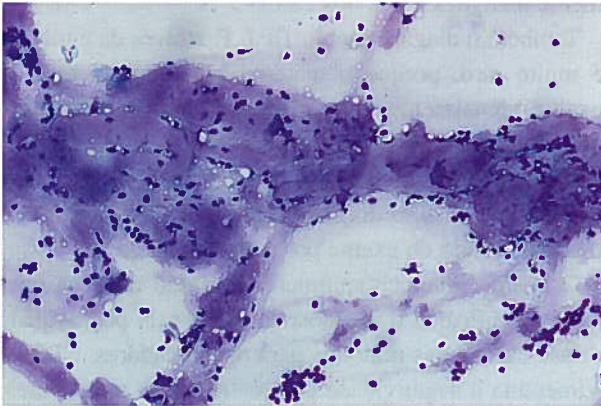


Fig. 3 - Citologia aspirativa. Faixas hialinas de colagénio, ladeadas por células de núcleos brandos. (Giemsa, x200)

A suspeita diagnóstica de tumor fibroso localizado da pleura que de imediato foi levantada pela observação dos esfregaços, manteve-se após o exame dos cortes de histologia com H.E. (do material obtido do interior da agulha - *cell block*), depois de incluído em parafina.

O estudo imunocitoquímico para a confirmação do diagnóstico não pode ser efectuado por inexistência de material, nos cortes posteriormente efectuados

2º - Exame macroscópico da peça operatória

Tratava-se de uma massa tumoral medindo nas maiores dimensões 26x14x12 cm e com P = 1,250 kg, alongada, com contorno ligeiramente lobulado, delimitada por uma cápsula fina e com evidência de rede de vascularização superficial. A consistência era firme, e elástica em algumas áreas. Num dos extremos da superfície externa da massa tumoral, encontrou-se retalho da parede diafragmática aderindo fortemente na sua porção central ao tumor numa área de 5x8 cm, de uma forma sésil. O bordo cirúrgico diafragmático estava livre e com boa margem de segurança.

No extremo oposto da massa tumoral e cobrindo parcialmente a superfície externa, existia uma fina orla de parênquima pulmonar, que contrariamente ao retalho de diafragma, era facilmente destacável do tumor.

A superfície de secção tinha áreas compactas esbranquiçadas e firmes, às quais se interpunham outras, amarelas-acinzentadas um pouco friáveis e ainda áreas quísticas e hemorrágicas

3º - Exame microscópico da peça operatória

O exame microscópico dos múltiplos fragmentos recolhidos do tumor e correspondentes aos diferentes aspectos macroscópicos, mostrou predominantemente áreas de celularidade variável, intercaladas por tecido conjuntivo em proporções também variáveis. Assim, nas áreas de maior riqueza celular, o tecido conjuntivo era quase imperceptível, formando finos septos. Pelo contrário nas áreas menos celulares, o tecido conjuntivo destacava-se em faixas largas hialinas de colagénio por vezes denso entrecruzando-se, dando um padrão *estoriforme*.

Nas áreas mais celulares, as células dispunham-se desordenadamente com orientações várias, ao acaso e geralmente de forma fusiforme e ovóide com núcleos alongados, ovais, redondos e até um pouco irregulares, com cromatina moderadamente fina e com evidência por vezes de nucléolos. Em escassas áreas de grande celularidade, as células fusiformes dispunham-se formando turbilhões. Observaram-se também áreas de necrose e de hemorragia (Figura 4), ainda áreas ricas em vasos de paredes espessas, áreas de edema e de degenerescência pseudoquística.

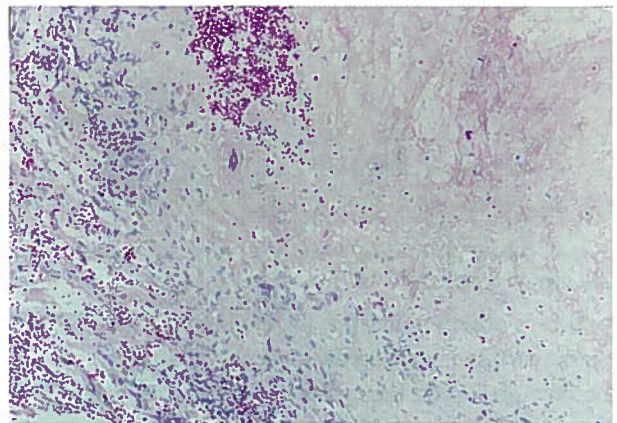


Fig. 4 - Peça operatória, histologia. Áreas de necrose e hemorragia. (H.E., x100)

De um modo geral nas áreas mais celulares, o pleomorfismo celular variava entre ligeiro a moderado com anisocariose e irregularidades nucleares. Em dois pequenos focos se identificavam algumas células gigantes multinucleadas.

O pleomorfismo celular mais marcado (de hiper-cromatismo e anisocariose) verificou-se em áreas menos celulares na base de inserção do tumor, junto da parede diafragmática (Figura 5).

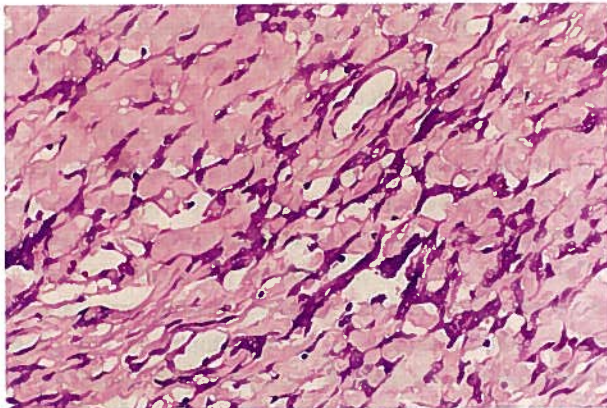


Fig. 5 - Peça operatória, histologia. Áreas hipocelulares com pleomorfismo celular acentuado. (HE., x200)

O índice mitótico superior a 4 mitoses por dez campos de grande ampliação do microscópio foi determinado pelo método de contagem de 2 a 4 observações em dez campos consecutivos, em zonas mais celulares e escolhidas ao acaso (Figura 6).

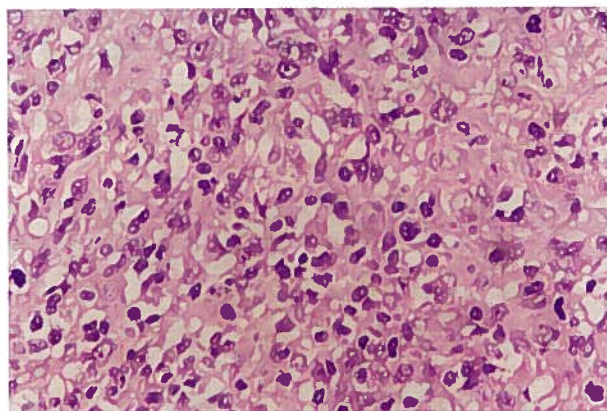


Fig. 6 - Peça operatória, histologia. Áreas celulares, várias mitoses (i) (HE., x200)

Não se observou infiltração pelo tumor do parênquima pulmonar, nem da parede muscular diafragmática e o bordo cirúrgico diafragmático estava microscopicamente livre de tumor.

Não se observaram invasões vasculares, nem se identificaram corpos de asbestos na superfície pleural.

4º- Exame imunocitoquímico

Os resultados obtidos pelo método de imunoperoxidas revelaram: negatividade para o marcador epitelial (MNF). O marcador epitelial de membrana (EMA) aplicado nas áreas celulares dispostas em *turbilhões* simu-

lando aspectos de *meningeoma* foi também negativo. Foram ainda negativos os marcadores musculares de Desmina e Actina e também a proteína S100.

Verificou-se positividade moderada e difusa nos restantes marcadores: Vimentina e CD34. Perante os aspectos morfológicos observados nos vários cortes de H.E., da positividade obtida para os marcadores Vimentina e CD34, confirmou-se o diagnóstico proposto pela citologia aspirativa de T.F.L.P., mas de características histológicas malignas.

DISCUSSÃO

O T.F.L.P. é um tumor raro e como tumor maligno é ainda mais raro. Na maior série estudada de 223 casos (England e colab 1989) 82 casos eram microscopicamente malignos (37% dos casos)⁷.

Também o diagnóstico do T.F.L.P. através da citologia é muito raro, porque o material obtido neste tipo de exame é igualmente pouco específico. Assim, o diagnóstico deste tumor é quase sempre feito pelo exame histológico e imunocitoquímico da peça operatória¹.

No nosso caso, o diagnóstico de T.E.L.P. foi feito no material obtido do exame por punção aspirativa.

O exame imunocitoquímico do estudo da peça operatória confirmou o diagnóstico, dado pela positividade difusa das células tumorais para os marcadores: CD34 e Vimentina e negatividade para os restantes marcadores: queratina, Actina Desmina e proteína S100. Afastaram-se outras hipóteses de diagnóstico diferencial nomeadamente de: mesotelioma sarcomatoide, carcinoma escamoso de cel. fusiformes, fibrossarcoma, sarcoma sinovial monofásico, melanoma de células fusiformes e schwannoma⁹⁻¹⁴.

O nosso estudo imunocitoquímico é também concorde com os estudos feitos noutras séries^{12,14} nos quais 80% dos T.F.L.P. expressam positividade para o marcador CD34 e nenhuma positividade para a queratina. Pelo contrário, 90% dos mesoteliomas têm co-expressão pela Vimentina e queratina, mas nenhum expressa positividade para o marcador CD34 nas células tumorais.

Aspectos morfológicos e imunocitoquímicos idênticos aos T.F.L.P., têm sido observados em tumores com outras localizações mais invulgares extra-pleurais, pulmão, mediastino, aparelho respiratório superior (cavidade nasal), glândula tiroideia, glândula parótida, glândula mamária, peritoneu, retroperitoneu, fígado, rim, partes moles, órbita perióstee e meninges^{5,6,8,14-18}, o que comprova uma vez mais que a histogénese destes tumores é mesenquimal (com diferenciação em células *fibroblasto-like*).

A localização variada deste tipo de tumor contraria assim a hipótese de *tumor fibroso solitário da pleura* descrito pela primeira vez em 1931 por Rabin e Kemplerer, como sendo um tumor unicamente associado à superfície mesotelial^{2,14}.

A caracterização microscópica do T.F.L.P em benigno ou maligno baseou-se nos critérios definidos por England et al⁷.

Estes critérios consistem em: grande celularidade, pleomorfismo celular, actividade mitótica (mais de 4 mitoses/10 campos de grande ampliação do microscópio) áreas de hemorragia e de necrose, que no nosso caso todos eles estavam presentes.

Também os mesmos autores, concluíram que T.F.L.P. histologicamente malignos: são geralmente tumores de tamanho superior a 10 cm, inserção sésil na pleura parietal, nas fissuras interlobulares ou com crescimento *invertido* (intrapulmonar) e macroscopicamente com áreas de hemorragia e de necrose.

Frequentemente tem sintomatologia de dor torácica, derrame pleural, hipoglicémia, tosse e febre, sendo os sintomas mais frequentes: derrame pleural e hemoptises^{4,7,19}.

Pelo contrário os T.F.L.P. histologicamente benignos, são geralmente tumores inferiores a 10cm, pediculados e inseridos na pleura visceral. Em 50% dos casos são assintomáticos.

Este caso contemplava os varios aspectos macroscópicos associados a malignidade, o tamanho - 26x14x12 cm, a implantação invulgar na pleura parietal diafragmática, inserção não pediculada. Na superfície de secção existiam também áreas de hemorragia e de maior friabilidade correspondendo a necrose.

Embora não haja dados suficientes que possam garantir uma certeza absoluta tudo leva a crer que a primeira manifestação sintomática deste tumor foi de *derrame* na cavidade pleural, daí que motivou o internamento hospitalar (1995) e que apesar da terapêutica instituída e cine-sioterapia intensiva *não ficou totalmente resolvido*. O diagnóstico da presença de tumor só foi feito dois anos depois. Sintomatologia idêntica e período idêntico de duração dos sintomas até ser feito o diagnóstico da presença de tumor, também se verificou noutros casos estudados.

Também o grupo etário desta doente -56 A- está de acordo com a idade média referida na literatura de 57 A, podendo contudo surgir em qualquer idade mas, mais frequentemente na 6ª e 7ª décadas^{2,7}.

As características histológicas de benignidade ou de malignidade do T.F.L.P não são os factores determi-

nantes do seu comportamento biológico Estes tumores, podem ter invasividade e capacidade de recidiva local e eventualmente dar metáteses mesmo que se trate de um tumor histologicamente benigno.

Também os tumores histologicamente malignos, têm comportamento benigno quando totalmente excisados cirurgicamente⁷.

Portanto, o tratamento mais eficaz destes tumores é a boa ressecabilidade cirúrgica. Estima-se que cerca de 90% das neoplasias se curam cirurgicamente.

England e colab. constataram na série de casos estudados que a sobrevida destes doentes geralmente é boa, que o *follow-up* dos doentes no caso dos tumores malignos variava entre 2 a 372 meses (dependendo da presença ou ausência de invasividade e/ou metastização que os tumores apresentavam na altura da cirurgia).

Na cirurgia do nosso caso, foi feita ressecção da parede diafragmática que continha toda a inserção do tumor e com boa margem cirúrgica de segurança da mesma. Na altura da intervenção cirúrgica com o exame de peça operatória, não se detectaram sinais microscópicos de invasão dos tecidos peritumorais, nem de invasões vasculares. Também não foram detectadas, metástases à distancia, que neste tipo de tumor podem surgir em órgãos e tecidos tais como: fígado, osso, pele, glândula suprarrenal, pulmão e pleura contralaterais, rins, sistema nervoso central, entre outros².

O seu *follow-up* é ainda curto (inferior a um ano) mas até á presente data não houve qualquer manifestação de recidiva local ou de metastização.

Podemos concluir, que o diagnóstico do T.F.L.P. no nosso caso pôde ser feito pelo exame de biópsia aspirativa. A confirmação imunocitoquímica e a avaliação das características de malignidade, requereu o estudo da peça operatória. Apesar da boa ressecabilidade cirúrgica e do seu *follow-up* favorável (embora curto) contudo, as características morfológicas de elevada malignidade que o tumor possui, levam-nos a considerar para este caso um prognóstico reservado.

BIBLIOGRAFIA

- WEYNAND B, NOËL H, GONCEITE L, NOISHOMME P, COLLARD P: Solitary Fibrous Tumor of the pleura - A report of five cases Diagnosed by Transthoracic Cutting Needle Biopsy - Chest 1997, 112:1424-28
- BRISSELLI M, MARK EJ, DICKENSIN GR: Solitary Fibrous Tumors of the Pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature - Cancer 1981 47:2678-2689
- EL-NAGOAR AK, RO J Y, AYALA AG, WARD R, ORDONEZ N G: Localized fibrous tumor of the serosal cavities. Immunohistochemical, M.E., and Flowcytometric DNA study - Am. J. Clin. Pathology 1989; 92:561-5

4. BACTTIFORA H, MCCAUGHEY WTE: Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Serosal Membranes 1995, AFIP
5. YOUNO RH, CLEMENT PB, MCCAUGHEY HTE: Solitary Fibrous Tumors - (*Fibrous Mesotheliomas*) of the Peritoneum. A report of three cases and a review of the literature - Arch Pathol. Lab. Med. 1990; 114:493-495
6. IBRABIM N 13 N, BRICOS J M, COSSIN B: Brief Report - Double primary localized fibrous tumors of the pleura and retroperitoneum - Histopathology - 1993, 22:282-284
7. ENGLAND DM, HOCHHOLZER L, MCCARTHY MJ: localized Benign and Malignant Fibrous Tumors of the Pleura - A clinicopathologic Review of 223 cases - The American Journal of Surgical Pathology 1989, 13(8):640-658
8. YOUSEM SA, STUART D, FLYNN SD: Brief Scientific Reports - Intrapulmonary localized Fibrous Tumor Intraparenchymal so called localized Fibrous Mesothelioma - Amer. J. Clin. Pathology 1988; 89:365-369
9. CAGLE PT, TRVONG MD, ROGGLI VL, GREENBERG D: Immunohistochemical Differentiation of Sarcomatoid Mesotheliomas from other spindle Cell Neoplasms - American J. Clin. Pathol 1989;92:566-571
10. ANDRION A, MAZZUCO G, BERNARDI P MOLLO F: Sarcomatous Tumor of the Chest Wall with Osteo-chondroid Differentiation -Evidence of Mesothelial origin - case report -Ameri. J. Surg. Pathol. 1989,13(8):707-712
11. CARTER D, OTIS CN: Three Types of Spindle Cell Tumors of the Pleura, Fibroma, Sarcoma and Sarcomatoid Mesothelioma - Am J. Surg. Pathol. 1988, 12(10):747-753
12. FLINT A, WEISS SW: CD84 and Keratin expression Distinguishes Solitary Fibrous Tumor (Fibrous Mesothelioma) of pleura from Desmoplastic Mesothelioma -Human Pathol. 1995,26:428-431
13. WICK MR, RITTER JH, HUMPHREY PA: Sarcomatoid Carcinomas of the lung. A clinicopathologic review - Am. J. Clin. Pathol. 1997; 108.40-53
14. NASCIMENTO AG: Solitary Fibrous Tumor: A Ubiquitous Neoplasm of Mesenchymal Differentiation - Advances in Anatomic Pathology, 1996 - vol 3 n06 pp 388-395
15. FUKUNAGA M, NAGANUMA H, NIKAIKO T, HARADA T, USHIGOME S: Extrapleural Solitary Fibrous Tumor: A report of Seven Cases. Mod. Pathol. 1997; 10(5)443-450
16. KHALIFA M A, MONTGOMERY E A, AZUMI N: Solitary Fibrous Tumors: A series of lesions some in unusual sites - Southern Medical Journal August 1997 - vol 90 n°8
17. CASTET D, MURET A, DSOMER C: Fibroma pulmonar - ver Mal. Resp. 1995, 12:306-307
18. WITKIN GB, ROSAI J: Solitary Fibrous Tumor of the Mediastinum - A report of 14 cases - Am J. Surg. Pathol. 1989; 13(7):547-557
19. DALTON WT, ZOLLIKER AS, MCCAUGHEY WTE, JACQUES J, KANNERSTEIN M: Localized Primary Tumors of the Pleura - Na Analysis of 40 cases - Cancer 1979,44:1465-1475



Hospital de Santa Marta. Lisboa