

ARTIGO DE REVISÃO

Neoplasias múltiplas

M.^a LUISA SOARES DE OLIVEIRA*, MARGARIDA CRISTÓVÃO**, AGOSTINHO COSTA***, M.^a JOSÉ MELO****

Serviço de Pneumologia 3
(Directora: Dr.^a M.^a de Lurdes Vilas-Boas)

Departamento de Pneumologia
(Director: Prof. Dr. Ramiro Ávila)
Hospital Pulido Valente - Alameda das Linhas de Torres, 117
Lisboa

RESUMO

A ocorrência de Neoplasias Primitivas Múltiplas (NPM) no mesmo indivíduo é uma situação rara, embora com uma incidência crescente nos últimos anos. Os AA elaboraram uma revisão bibliográfica sobre o tema, que tanta polémica e interesse tem suscitado nas últimas décadas.

Na primeira parte do trabalho são abordadas as NPM em geral. Após uma breve perspectiva histórica são referenciadas as classificações de Warren e Gates e de Charles G. Moertel. Em seguida são abordados os factores genéticos e imunológicos como predisponentes para a ocorrência de NPM, e é discutido o papel iatrogénico da radio- e quimioterapia nestas situações.

Dentro das associações neoplásicas mais frequentes e mais relevantes no âmbito deste estudo, são referenciadas em particular as neoplasias múltiplas das Vias Aéreo-Digestivas Superiores (VADS).

A segunda parte do trabalho é dedicada aos Tumores Múltiplos Primitivos do Pulmão (TMPP). Depois de abordados alguns aspectos gerais mais relevantes sobre esta matéria, é apresentada e discutida a classificação do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nova York.

* Interna do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital Egas Moniz
** Assistente Eventual de Pneumologia do Hospital Pulido Valente
*** Consultor de Pneumologia do Hospital Pulido Valente
**** Chefe de Serviço de Pneumologia do Hospital Pulido Valente

Recebido para publicação em 95.5.15

Aceite para publicação em 95.6.7

Finalmente é apresentada uma casuística de 6 anos da Secção de Oncologia Pneumológica do Hospital Pulido Valente, com 14 casos de TMPP.

Palavras-chave: Neoplasias múltiplas; Tumores múltiplos primitivos do pulmão.

SUMMARY

The development of multiple primary cancers (MPC) in the same individual is a rare clinical situation, although increasing in the last decades. The AA present a bibliographic review of this interesting subject.

In the first part of the study they approach MPC in general. After a short historical perspective the classifications of Warren and Gates and of Charles G. Moertel are pointed out. The role of genetic and immunologic factors as predisposing to MPC is discussed, as well as the iatrogenic role of radio – and chemotherapy.

As significant tumor associations in the aim of this paper, the authors develop the MPC of the respiratory and upper digestive tracts.

The second part of this study is dedicated to Multiple Primary Lung Cancers (MPLC). After approaching some important aspects about this subject, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center classification is presented and discussed.

Finally, a 6 years review of 14 cases of MPLC from the Pulmonary Oncology Department of Hospital Pulido Valente is presented.

Key-Words: Multiple primary cancers; Multiple primary lung cancers

I. INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de neoplasias múltiplas, claramente documentados, reportam, provavelmente a 1877, descritos pelo cirurgião Theodore Bilroth (1). Um ano depois, em 1878, Wipham regista pela primeira vez a associação de uma leucemia e um cancro sólido no mesmo doente (2).

O tema interessou desde logo médicos e cientistas, levando-os a debruçarem-se sobre o assunto. Em 1962 surgem artigos sobre esta matéria, como, por exemplo, um artigo publicado na *Gazete Medicale de France* com o título "A PROPOS DES CANCERS MULTIPLES, SIMULTANES OU SUCCESSIFS", da autoria de A. Chavy e R. Piet (3).

Tem-se verificado um aumento progressivo da incidência das neoplasias múltiplas que se atribuiu,

por um lado, à melhoria dos métodos terapêuticos disponíveis (a "cura" de determinadas neoplasias permitiria o aparecimento de um segundo cancro), e, por outro, à vigilância dos cancerosos tratados.

No entanto, admitiu-se desde o início que as referidas neoplasias surgiriam em "terrenos" particulares, nomeadamente no que diz respeito às características genéticas e imunológicas do indivíduo.

Mais tarde, atribuiu-se à radio e quimioterapia um provável efeito iatrogénico, podendo ser co-responsáveis no aparecimento de uma segunda neoplasia.

Outras questões que se mantêm em aberto são o diagnóstico diferencial entre metástase única de uma neoplasia inicial versus novo tumor e qual a atitude terapêutica a adotar nestes casos.

Face à controvérsia existente em relação a vários aspectos das neoplasias múltiplas procedemos a uma

revisão bibliográfica, complementada com alguma casuística referente à associação de carcinoma brônquico com outras neoplasias.

II. DEFINIÇÃO

Segundo Warren e Gates (1932), Neoplasias Múltiplas (NM) seriam as que obedecem aos seguintes critérios (1):

1. Cada um dos tumores deve apresentar um quadro de malignidade definido.
2. Cada um dos tumores deve ser anatomicamente distinto do outro.
3. Deve-se excluir a probabilidade de um tumor ser metástase à distância do outro.

Consideram-se neoplasias múltiplas *sincronas* (ou simultâneas) as que ocorrem no mesmo indivíduo e ao mesmo tempo, e *metacrônicas* (ou sucessivas) as que surgem no mesmo indivíduo mas entre cuja ocorrência medeia um período de tempo variável, 2 a 5 anos, dependendo dos autores (Quadro I).

I. Neoplasias malignas primitivas múltiplas de origem multicêntrica.

a) Tumores do mesmo tecido e do mesmo órgão
Ex: epiteliomas múltiplos da pele.

b) Tumores do mesmo tecido em órgãos contíguos.

Ex: carcinoma de células escamosas da faringe e carcinoma de células escamosas da laringe.

c) Tumores do mesmo tecido, bilaterais, em órgãos pares.

Ex: cancro da mama bilateral.

II. Neoplasias malignas primitivas múltiplas de tecidos ou órgãos diferentes.

III. Neoplasias malignas primitivas múltiplas de origem multicêntrica associadas a lesão(ões) de tecidos ou órgãos diferentes.

O diagnóstico de NM constitui uma situação singular em termos de estadiamento anatomico. Assim, de acordo com o "Manual for staging of cancer" (3.ª edição - 1988), no caso de tumores sincronos no mesmo órgão, o tumor com T mais

QUADRO I

CRITÉRIOS DE WARREN E GATES (1932)

1. Cada um dos tumores deve apresentar um quadro de malignidade definido.
2. Cada um dos tumores deve ser anatomicamente distinto do outro.
3. Deve-se excluir a probabilidade de um tumor ser metástase à distância do outro.

TUMORES SINCROSOS (Simultâneos): Mesmo indivíduo, ao mesmo tempo.

TUMORES METACRÔNICOS (sucessivos): Mesmo indivíduo, intervalo livre 2 - 5 anos.

Charles G. Moertel (Clínica Mayo) e seus colaboradores desenvolveram e adoptaram em 1976 uma das primeiras classificações das NM, agrupando-as em 3 grandes grupos (1):

elevado deve ser o indicado, e a multiplicidade especificada em parentesis (ex: T2(m)). No caso de tumores sincronos em órgãos pares cada tumor deve ser classificado independentemente.

III. RAZÕES QUE JUSTIFICAM O APARECIMENTO DE UMA 2.ª NEOPLASIA

Acredita-se que o desenvolvimento de uma ou várias neoplasias num determinado individuo resulte da acção conjunta de vários factores de ordem genética, imunológica e ambiental. Iremos em seguida analisar a importância de alguns destes factores separadamente.

A. FACTORES GENÉTICOS

Particularmente na última década têm sido identificadas alterações cromossómicas específicas de determinados tumores.

A análise citogenética das neoplasias tem permitido a caracterização dos tipos de alterações cromossómicas encontradas, salientando-se as *TRANSLOCAÇÕES* – mudança de material entre 2 ou mais cromossomas –, as *DELECCÕES* – mudança de material entre 2 ou mais cromossomas –, e as *INVERSÕES* – fraccionamento de um cromossoma em 2 partes e rearranjo cromossómico.

Como exemplos de anomalia cromossómicas em tumores, malignos e benignos, podemos recordar (4):

Leucemia Mielóide Crónica -	t(9;22)
T. Sólidos:	
Neuroblastoma -----	Delecção n.º 1 (p32-p36)
T. de Wilms -----	Delecção n.º 11 (p13)
Melanoma Maligno -----	Delecção n.º 1 (p11-p22)
Carc. Pulm. Peq. Células--	Delecção n.º 3 (p14-p23)
Carc. Renal -----	Delecção n.º 3 (p14-p21)
T. Benignos:	
Adenomas -----	t(3;8) (p21;q12)
Lipoma -----	t(3;8) (q27-q28; q13-q14)

Em relação ao cancro do pulmão é de referir que em todos os tipos histológicos se encontram alterações na região 3p21 (3-cromossoma 3; p-braço curto; 21-região 21), o que sugere que esta área é fulcral no desenvolvimento e na patogénese desta neoplasia

maligna. Tem sido demonstrada uma maior fragilidade desta região em células normais de fumadores. Parece ser um defeito genético adquirido, sendo provável que alguns indivíduos herdem uma maior susceptibilidade para que ele se manifeste (4,5).

Hoje em dia crê-se, portanto, que o processo patológico que conduz ao cancro constitui um distúrbio genético adquirido. Os *Proto-oncogenes* são genes normais que controlam a entrada em ciclo e a diferenciação celular normal. Sob a influência de determinadas condições, (indução por agentes físicos, químicos ou biológicos), podem ser activados e transformados em *Oncogenes*. Designam-se por *oncogenes* os genes responsáveis pela transformação maligna de células normais. Existem várias *familias* de oncogenes, (família *ras*, família *myc*, etc.), e dentro destas famílias estão actualmente identificados oncogenes que se associam frequentemente com determinadas neoplasias. Assim, em determinados casos de cancro do pulmão são regularmente encontrados genes das famílias *ras* e *myc*, como por exemplo (4,5):

– amplificação do proto-oncogene *c-myc* nas linhas variantes do CPPC, relacionando-se este facto com maior poder metastizante e quimioresistência que caracteriza estas linhas. (Também encontrada em CPNPC e em algumas linhas clássicas de CPPC).

– amplificação do gene *N-myc* em certas linhas de CPPC em que o *c-myc* não está amplificado nem exprimido, aqui relacionado com pior resposta à terapêutica e sobrevida mais curta. (Também demonstrada em tumores não neuroendócrinos como o adenocarcinoma do pulmão).

– gene *L-myc* isolado em linhas clássicas de CPPC.

– mutação *K-ras*, encontrada em adenocarcinomas, apenas de individuos fumadores, pelo que se pensa que seja devida a ingredientes carcinogénicos do fumo do tabaco. Está associada a pior sobrevida.

A amplificação de *c-myc*, *N-myc* e talvez *L-myc* tem, portanto, um papel decisivo na transformação de formas pouco malignas para formas altamente malignas de CPPC.

Sabe-se ainda que a perda de genes supressores de tumor (anti-oncogenes) Rb e p53, associada à activação de certos proto-oncogenes, poderá ter importância na patogenia do cancro do pulmão (4,5).

Como se disse anteriormente, na activação dos oncogenes podem estar implicados factores endógenos exógenos ou ambientais.

De entre os factores endógenos salienta-se o papel da *Hereditariedade*, acreditando-se que os indivíduos podem herdar uma maior ou menor predisposição genética para a ocorrência de neoplasias (6,7). Este aspecto é particularmente importante nos indivíduos que apresentam neoplasias primárias múltiplas, sobretudo se estas se manifestam numa idade jovem. Assim é recomendável efectuar nestes doentes uma história familiar minuciosa no que respeita à ocorrência de neoplasias nos parentes directos, a par de um estudo genético do indivíduo, e, se possível nos parentes. Os dados assim obtidos poderão constituir importante contributo na identificação das alterações cromossómicas responsáveis pelas neoplasias. No futuro, com os avanços no campo da genética celular e molecular, será previsível que a terapêutica destas situações seja dirigida à correcção daquelas alterações, com possibilidades de maior eficácia e menor toxicidade.

A *actividade dos órgãos e sistemas enzimáticos* responsáveis pela transformação e eliminação de produtos potencialmente cancerígenos é outra característica individual capaz de predispor ao aparecimento de neoplasias (8). No caso particular de indivíduos expostos a substâncias reconhecidamente cancerígenas é necessário vigiar, não só os órgãos alvo, (pulmão, pele, bexiga, fígado e sistema hematopoiético), como exercer uma vigilância clínica e biológica apertada, recorrendo, por exemplo, ao doseamento do tóxico ou dos seus metabolitos em produtos biológicos, ou de indicadores biológicos de exposição. Actualmente é possível analisar detalhadamente os sistemas enzimáticos de detoxicação (citocromo p450) ou de reparação das lesões do DNA em cada indivíduo e assim prever qual o seu comportamento face às agressões. Através do estudo de material

genético em amostras biológicas de colheita simples (sangue; urina; citologias) podem detectar-se mutações do gene supressor da oncogenese, p53, e de proto-oncogenes e mesmo alterações do DNA provocadas por cancerígenos. Algumas destas alterações são consideradas bastante características e nalguns casos mesmo específicas, podendo constituir num futuro próximo uma forma de diagnóstico precoce de lesões ainda em fase de pré-malignidade.

B. FACTORES IMUNOLÓGICOS

Todos os défices imunitários congénitos se acompanham de um risco elevado de ocorrência de um tumor maligno, avaliado globalmente em $10\,000 \times$ o da população testemunha (2).

Exemplos:

Ataxia Telangiectásica e Síndrome de Wiskott-Aldrich – Mais de 10% das crianças desenvolvem tumor maligno, na maior parte dos casos um Linfoma Maligno Não Hodgkin.

Hipogamaglobulinemia Comum Variável do Adulto e défice imunitário ligado a *Linfangiectasias Intestinais* – Nestas situações é também importante o desenvolvimento de tumores malignos, sendo ainda o Linfoma Não Hodgkin o mais frequente.

Transplantados Renais – A incidência de Linfoma Não Hodgkin é $80 \times$ superior à da população testemunha.

Estes factos estão de acordo com a teoria da *Vigilância Imunológica*, proposta por Thomas e Burnett, sobejamente conhecida.

Embora ainda não esteja claramente definido o papel do sistema imunitário do indivíduo no desenvolvimento de afecções tumorais malignas, acredita-se que este possa desempenhar uma função relevante isoladamente, quer em associação com a carga genética e/ou com a iatrogenia.

C. IATROGENIA DA RADIO- E QUIMIOTERAPIA (RT e QT)

Não há dúvida que a RT e QT melhoraram consideravelmente o prognóstico de numerosas afecções tumorais malignas.

No entanto um risco iatrogénico não desprezível fez-se sentir com o aparecimento de tumores malignos após uma quimioterapia de longo curso, combinada, ou não, com radioterapia.

É importante salientar que a responsabilidade destes agentes tumorocidas no aparecimento de um tumor maligno só pode ser correctamente avaliada começando por estudar as situações em que estes agentes são administrados por qualquer outro motivo diferente do tratamento de uma primeira afecção cancerosa (2). Se assim não for permanece sempre a dúvida quanto às segundas neoplasias: serão consequência do terreno, da imunossupressão ou da iatrogenia?

Assim foram descritos vários aspectos que evidenciam o papel carcinogénico da radio e quimioterapia, responsáveis pelo aparecimento de uma 1.ª neoplasia:

Quanto à RADIOTERAPIA salienta-se a frequência anormalmente elevada de tumores malignos nos radiologistas, antigamente não protegidos, nos sujeitos que sofreram irradiação tímica na infância (9), e a incidência considerável de leucemias na população sobreviventes às explorações atómicas de Hiroshima e Nagasaki. Não esquecer também o elevado número de cânceros da pele e do lábio, em consequência de exposições prolongadas às radiações solares.

Quanto à QUIMIOTERAPIA admite-se que os diferentes fármacos utilizados têm potencialidades carcinogénicas distintas.

— Em 1981 estavam já descritos na literatura cerca de 60 casos de leucemia aguda na sequência de quimioterapia de longo curso, prescrita para uma primeira afecção não cancerosa. Os agentes incriminados foram essencialmente os alquilantes (Aminoclorambucil, Melfalan, Ciclofosfamida) e os antimetabolitos (Azatioprina e 6-Mercaptopurina) (2).

— Estão descritas atipias celulares e aspectos designados pré-cancerosos ao nível do revestimento alveolar de doentes tratados com Busulfan, e ao nível do epitélio vesical de doentes submetidos a terapêutica com Ciclofosfamida durante longos períodos (2).

— Verificou-se que a incidência de leucemias agudas em doentes com reumatismo articular crónico aumentava significativamente quando estes eram submetidos a monoquimioterapia, utilizando quer o Aminoclorambucil quer a Ciclofosfamida durante períodos superiores a 6 meses e excedendo determinadas doses (2).

As 2.ª neoplasias acredita-se hoje em dia que surgem em consequência da associação dos três tipos de factores (genéticos, imunológicos e iatrogénicos).

Contudo, o método dos protocolos terapêuticos, largamente utilizados em hematologia e em oncologia, permite frequentemente definir a contribuição da radioterapia e da quimioterapia no aparecimento de uma 2.ª doença maligna.

Assim, dos vários estudos efectuados em doentes com neoplasias múltiplas foi possível tirar diversas conclusões, ainda não sistematizadas na literatura, e que em seguida se exemplificam:

— Em doentes com mieloma múltiplo submetidos a quimioterapia, em particular com Melfalan, parece estar aumentado o risco de desenvolverem leucemia aguda (2).

— Em pacientes com doença de Hodgkin e a maior parte das vezes curados, a probabilidade de virem a sofrer de leucemia aguda aos 5 e 7 anos é respectivamente de 1,5% e 2%, considerando todos os doentes. Mas é praticamente nula para os doentes tratados por RT ou QT isoladamente, e aumenta nos doentes submetidos a RT e QT combinadas (2).

— Um estudo efectuado na Grã-Bretanha, envolvendo um importante n.º de casos de cancro em crianças, permitiu concluir que as epipodofilotoxinas (Tenoposido e Etoposido) estariam, provavelmente, envolvidas, quer isoladamente, quer quando em associação com agentes alquilantes ou com radioterapia, no desenvolvimento de leucemias secundárias a cânceros da infância (10).

– Em artigo publicado sobre o risco de segundo cancro primário após doença de Hodgkin, em relação com o tipo de tratamento, objectiva-se que: – O risco de cancro sólido é o perigo principal, a longo prazo, do tratamento para a doença de Hodgkin. Isto acontece tanto após QT como após RT. – O risco relativo de leucemia foi muito superior para os doentes tratados com QT alquilante do que para os tratados apenas com RT, mas não foi superior para os tratados com QT e RT combinadas. – O risco de segundo cancro primário aumentou ainda com o número de cursos terapêuticos e com o n.º de agentes alquilantes utilizados (11).

– Estudos de 3 926 doentes com cancro da mama tratados por mastectomia simples ou radical, seguida ou não de RT. Verificou-se que 180 desenvolveram 2.ª neoplasias. Identificou-se um aumento estatisticamente significativo da incidência de neoplasias do recto, da pele e do osso em doentes tratados com radiações. Destes, apenas os tumores do osso parecem estar directamente relacionados com a RT. Faz-se referência a vários outros trabalhos que permitem concluir um provável papel etiológico das radiações nos tumores da tiróide, pulmão, osso e tecido conjuntivo – o que possivelmente estará em relação com áreas em que carcinogénese da radiação seja mais importante (12).

Em resumo parece poder concluir-se que (Quadro II):

– Os agentes alquilantes serão os principais responsáveis pela iatrogenia da QT.

– Em certas situações o efeito iatrogénico será consequência da terapêutica combinada com QT e RT.

– A RT parece ter um papel importante na ocorrência de leucemias e de determinados tumores sólidos, nomeadamente nos tecidos mais sensíveis às radiações ionizantes – osso, mama, tiroideia e pulmão – (13). Sabe-se ainda que o tempo de latência para a leucemia induzida por RT é muito mais curto do que o dos tumores sólidos, induzidos pela mesma. O efeito carcinogénico da RT parece estar em relação com diversos factores, como sejam: características do doente (idade; sexo; estado geral; etc), local de irradiação, dose e tipo de radiações. Ainda não está concretamente definido o risco de tumor sólido após RT.

– Sabe-se ainda que o tempo de latência entre a ocorrência da 1.ª e da 2.ª neoplasia pode ir de alguns meses a 25 anos (9). Estes longos intervalos de tempo entre as duas manifestações malignas são observáveis essencialmente na criança, uma vez que o adulto já não vive por períodos tão longos.

Pensamos, por fim, ser conveniente afirmar que nada nos leva, neste momento, a pôr de lado os esquemas terapêuticos incluindo RT e QT, habitualmente utilizados no tratamento de lesões malignas.

No entanto há que ponderar bem os tratamentos prescritos, sobretudo no que diz respeito às doses e

QUADRO II

IATROGENIA DA QT E RT

– Os agentes ALQUILANTES serão os principais responsáveis pela iatrogenia da QT.

– Em certas situações o efeito iatrogénico será consequência da terapêutica combinada com QT e RT.

– A RT parece ter um papel importante na ocorrência de leucemias e de determinados tumores sólidos (osso, mama, tiroideia e pulmão).

– O tempo de latência entre a ocorrência da 1.ª e da 2.ª neoplasia pode ir de alguns meses a 25 anos.

duração de tratamento aconselhadas, e, particularmente, quando aplicados a tumores benignos.

IV. ASSOCIAÇÕES NEOPLÁSICAS MAIS RELEVANTES

A. Cancros múltiplos a nível das vias aéreo-digestivas superiores (VADS)

Embora a noção de cancros múltiplos num mesmo indivíduo seja de aquisição recente, está constatada a sua frequência a nível das VADS (Quadro III).

mas metacrónicos se desenvolvem em zonas anatómicas diferentes. Nos primeiros existe habitualmente uma agressão alcoólica-tabágica equivalente, podendo estar implicados actos terapêuticos prévios, (cirurgia; QT; RT), na ocorrência dos segundos.

Segundo alguns autores (15) o abuso combinado do tabaco e do álcool constituem o principal factor etiológico para o desenvolvimento de NM a nível das VADS. O risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia estará correlacionado com a intensidade dos hábitos tabágicos e alcoólicos, anteriores ao diagnóstico da primeira neoplasia. O papel cancerígeno do tabaco per si é indiscutível (particularmente canceri-

QUADRO III

TUMORES MÚLTIPLOS DAS VIAS AERO-DIGESTIVAS SUPERIORES(VADS)

- Agressão Alcoólica / Tabágica (?)
- Tumores sincronicos : - mesma zona anatómica
- Tumores metacrónicos : -zonas anatómicas diferentes
(actos terapêuticos implicados (?) - (RT ; QT ; CIRURGIA)
- Natureza histológica idêntica / Graus de diferenciação distintos
- Situações de pior prognóstico ---- Atingimento do esófago
- Maior incidência de Carc. Brônquicos em indivíduos com NM das VADS

Segundo artigo publicado em Ann. Oto-Laryng. 1981 (14), a percentagem de NM das VADS encontrada em estudo efectuado em 1992 casos de carcinomas das VADS, diagnosticados num periodo de 5 anos, foi 3.7% NM sincronicas e 7.1% NM metacrónicas. O critério utilizado foi a selecção de indivíduos com mais do que uma neoplasia, simultânea ou sucessiva, com localização separada por pelo menos 1.5cm de tecido são, incluindo mucosa e submucosa, e excluindo metastases e recidivas.

Os tumores sincronicos surgem preferencialmente numa mesma zona anatómica, enquanto os carcino-

geno para pulmão, laringe, cavidade bucal, esófago e bexiga). Quanto ao álcool ainda há dúvidas quanto a ser, por si só, cancerígeno, mas é ponto assente que potencia acentuadamente o risco de cancro das VADS quando associado ao tabaco.

Na maioria dos casos a natureza histológica dos tumores é idêntica, embora com graus de diferenciação distintos.

A sobrevida destas situações tem sido difícil de estimar, no entanto sabe-se que quando há atingimento do esófago o prognóstico é mais sombrio, não se registando, habitualmente, sobrevidas para além dos

11 meses.

Verifica-se que em doentes com cancros múltiplos das VADS a incidência de carcinomas brônquicos está aumentada. Este aspecto leva a considerar a necessidade de um despiste sistemático de uma 2.^a neoplasia com esta localização, quando estamos perante um carcinoma das VADS (14).

B. Outras associações

Existem ainda outras associações frequentes como a de carcinomas da mama, ovário e endométrio (7). Há também um número significativo de referências na literatura à coexistência de neoplasias do pulmão e do rim (16).

Tal como foi dito inicialmente, vamos abordar com mais detalhes as neoplasias múltiplas primitivas do pulmão.

V. TUMORES MÚLTIPLAS PRIMITIVOS DO PULMÃO (TMPP)

A ocorrência de mais do que uma neoplasia pulmonar no mesmo doente é um acontecimento raro

(1 a 3.5% de todos os casos de cancro do pulmão, para alguns autores (17), atingindo no entanto os 25% em outros estudos (18,19), dependendo dos critérios de TMPP utilizados) (Quadro IV).

Quando se verifica, trata-se habitualmente de tumores metacrónicos, em que a 2.^a neoplasia se desenvolve após tratamento do carcinoma inicial (20). A incidência de TMPP metacrónicos estima-se em 10-25% aos 2-3 anos de sobrevida. No caso de TMPP síncronos o diagnóstico é muitas vezes efectuado intraoperatóriamente, calculando-se em cerca de 2% a sua incidência em doentes submetidos a cirurgia por neoplasia pulmonar.

O aparecimento de mais um carcinoma no mesmo órgão é, para alguns autores, uma consequência quase inevitável do efeito de carcinógenos sobre um epitélio causando progressão tumoral, através dos estádios de displasia – carcinoma in situ – carcinoma maligno invasivo (20).

Quanto ao tipo histológico constatou-se ser o carcinoma epidermoide o mais frequente, bem como ser mais comum os diferentes tumores apresentarem a mesma histologia. Verifica-se ainda que a ocorrência de CPNPC metacrónicos, ou de um CPNPC seguidos de um CPPC, são as situações mais frequentemente relatadas na literatura (21). O diagnóstico de

QUADRO IV

TUMORES MÚLTIPLAS PRIMITIVOS DO PULMÃO (TMPP) CONCEITOS GERAIS

- TMPP ---- 1 a 3.5% de todos os casos de Cancro do Pulmão
- T Metacrónicos ---- 10 a 25% aos 2 / 3 anos de sobrevida
- T Síncronos ---- 2% dos doentes submetidos a cirurgia por neoplasia pulmonar
- Tipo histológico mais frequente ---- C. Epidermoide
- Diferentes tumores com a mesma histologia
- Incidência relativamente baixa de TMPP em indivíduos submetidos a RT
- TMPP ---- Prognóstico mais reservado (excepto se C. Epidermóides)

um 2.º tumor primitivo do pulmão num doente tratado por um CPPC é uma situação muito rara, e a sucessão de 2 CPPC é ainda mais rara, havendo em 1991 apenas um caso descrito na literatura.

Curiosamente, a incidência de TMPP, quando abordamos isoladamente os doentes submetidos a RT, é relativamente baixa, quando comparada com a mesma incidência em indivíduos sujeitos a ressecção cirúrgica (22). Este facto será, provavelmente, devido aos seguintes aspectos:

— No caso dos tumores síncronos do pulmão, estes só são muitas vezes reconhecidos no acto operatório, como já se referiu. Por outro lado, muitos dos doentes submetidos a RT são indivíduos que não reuniam condições cirúrgicas, pelo que não foram submetidos à intervenção. Admite-se, pois, que, um número significativo de tumores síncronos localizados, perto do tumor principal, seja tratado, sem nos apercebermos, pela RT prescrita para o único tumor diagnosticado.

— Quanto às neoplasias metacrónicas, salienta-se que, por um lado, o diagnóstico de uma segunda neoplasia é muitas vezes interpretado como uma recorrência ou metástase. Por outro lado, muitos dos doentes que recebem RT isoladamente, são idosos, ou apresentam estágio avançado de doença, com sobrevivência curta, insuficiente para que se manifeste a segunda neoplasia.

Os tumores síncronos do pulmão estão associados a um prognóstico mais reservado, excepto nos casos em que todas as neoplasias são carcinomas epidermóides (20).

Recentemente, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York, foram estabelecidos critérios para o diagnóstico de tumores múltiplos primitivos do pulmão (18):

• I. TUMORES METACRÓNICOS

- A — Tipo histológico diferente
- B — Mesmo tipo histológico, se:

1. Intervalo livre entre a ocorrência de duas neoplasias de pelo menos 2 anos, ou
2. Origem em carcinoma in situ, ou
3. Localização da segunda neoplasia num pulmão ou lobo diferente, mas
 - a) ausência de envolvimento linfático comum às duas neoplasias.
 - b) ausência de metástases extrapulmonares à data do diagnóstico.

• II. TUMORES SÍNCRONOS

A — Tumores fisicamente distintos e separados

B — Histologia

1. Diferente
2. Mesmo tipo histológico, mas em pulmão, lobo ou segmento diferente, se:
 - a) origem em carcinoma in situ
 - b) ausência de envolvimento linfático comum às duas neoplasias
 - c) ausência de metástases extra-pulmonares à data do diagnóstico.

Estes critérios foram estabelecidos com base em estudos retrospectivos de doentes submetidos a ressecção completa e potencialmente curativa. Por "*ressecção completa e potencialmente curativa*" entende-se: cirurgia em que o tumor principal e todos os gânglios linfáticos mediastínicos acessíveis são inteiramente ressecados, e todas as margens da ressecção se apresentam, por comprovação histológica, livres de tumor.

Foram cuidadosamente definidas e excluídas as situações de recidiva e metástase, sabendo que estas quando ocorrem são habitualmente detectadas no primeiro ano após tratamento. Por "*recidiva local*" entendeu-se: evidência de tumor no mesmo pulmão ou a nível do coto brônquico. "*Recidiva regional*" foi definida como doença mediastínica, clinicamente evidente, apesar da dissecação linfática efectuada. "*Recidiva distal ou metástase*" foi entendida como doença do pulmão contra-lateral ou com outra localização extra-torácica.

Como se depreende dos critérios acima expostos, a definição de tumores múltiplos deve, para alguns autores, excluir a presença de metastases nos nódulos linfáticos, por ser uma forte indicação de a segunda lesão ser metastática. A propósito desta observação será conveniente abordar alguns aspectos da drenagem linfática pulmonar (23), esquematizada na Fig. 1.

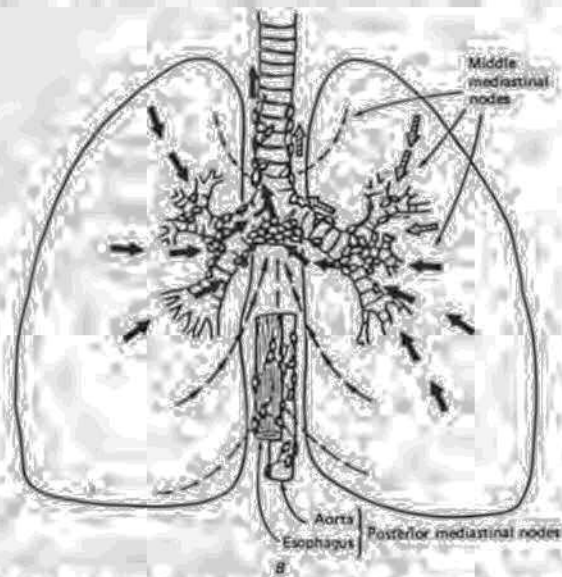


Fig. 1: Drenagem linfática pulmonar. A figura evidencia o trajecto e sentido da drenagem linfática pulmonar através do mediastino. Salienta que apenas a drenagem do campo pulmonar inferior esquerdo se faz atravessando o mediastino, para os nódulos linfáticos paratraqueais direitos (setas mais grossas).

Assim, sabemos que a nível do pulmão direito a corrente linfática tem um sentido ascendente, dirigindo-se para o mediastino ipsilateral e para os linfáticos escalenos direitos. Já no pulmão esquerdo a corrente linfática, embora também em sentido ascendente, flui sobre ambos os lados do mediastino e o fluxo dominante é, por vezes, reconhecido ao longo do trajecto dos gânglios mediastínicos sub-carinais, pré-traqueais, paratraqueais contra-laterais e linfáticos escalenos direitos. Estes aspectos indicam a grande possibilidade de, nos casos de cancro do pulmão esquerdo, haver metastização para os linfáticos mediastínicos contra-laterais. No entanto, a possibilidade de esta metastização ocorrer prende-se com o segmento

em que se localiza a neoplasia e com o trajecto da drenagem linfática do mesmo. Obviamente este facto implica que nos casos de cancro do pulmão esquerdo sejam ressecados gânglios linfáticos de ambos os lados do mediastino.

Posteriormente, e ainda em relação aos tumores múltiplos primitivos do pulmão, definiram-se como *tumores sincronicos* os que, intra-operatoriamente e/ou em análise por citometria de fluxo do DNA, obedecessem aos seguintes critérios:

1. Presença de mais de uma massa tumoral no pulmão.
2. Diferenças nos subtipos histológicos.
3. Identificação de origens brônquicas distintas.
4. Diferenças nos padrões de ploidia do DNA.

A citometria de fluxo do D.N.A., permitindo caracterizar os padrões de ploidia do ácido desoxirribonucleico, poderá fornecer elementos valiosos no diagnóstico de tumores sincronicos do pulmão (24).

VI. PARTICULARIDADES NA ABORDAGEM TERAPÉUTICA DOS TMPP

A ressecção completa dos TMPP, quando possível, conduz a um aumento significativo da sobrevivência do doente.

Assim, perante uma situação de massas pulmonares múltiplas ou recorrentes, não devemos afastar, a priori o tratamento por ressecção completa, presumindo tratar-se de uma metastase ou recidiva (18,24). É necessário excluir primeiro e o mais criteriosamente possível, o diagnóstico da TMPP.

A extensão da ressecção de uma segunda neoplasia primitiva, metacrónica, do pulmão deve ser pautada pela localização do tumor, pelo seu tamanho, e pela avaliação da função pulmonar do doente (não esquecer que se trata muitas vezes de um individuo já submetido a cirurgia pulmonar (24).

Em 1980 foi iniciado em Tóquio um novo tratamento em várias neoplasias e também nos TMPP, com resultados animadores — a *Terapêutica Fotodinâmica*

(17). Baseia-se no facto de: compostos fotosensibilizantes quando expostos a radiações de determinado comprimento de onda sofrerem uma reacção fotoquímica de que resulta produção in situ de radicais de oxigénio letais para as células. O composto fotosensibilizante utilizado foi um derivado da hematoporfirina com afinidade para o tecido neoplásico, possibilitando a destruição selectiva do tumor. Esta substância é administrada por via endovenosa, e 48 horas depois a luz adequada é aplicada por meio de uma fibra de quartzo, através do broncofibroscópio, sobre as lesões endobronquiais.

É uma técnica ainda em estudo. Pode ser utilizada isoladamente ou combinada com cirurgia ou RT.

Parece indicada em:

- Lesões superficiais ($T_{cis}N_0M_0$) acessíveis à broncofibroscopia.
- Lesões em estágio I com função pulmonar deficiente, ou que recusam cirurgia.
- Lesões em estágio I como tratamento paliativo em casos de ressecção cirúrgica curativa.
- Lesões avançadas com necessidade de palição.

VII. CASUÍSTICA DE 5 ANOS DAS NEOPLASIAS MÚLTIPLAS SEGUIDAS NA SECCÃO DE ONCOLOGIA PNEUMOLÓGICA (SOP), DO HOSPITAL PULIDO VALENTE (HPV)

Com o objectivo de avaliar a frequência com que ocorrem situações de NPM, identificar as associações neoplásicas mais frequentes e evidenciar as dificulda-

des no diagnóstico destas situações, os autores procederam a uma revisão dos processos oncológicos e hospitalares dos doentes tratados no SOP entre 1988 e 1993 (5 anos).

Foram encontrados um total de **14 casos de NPM**, sendo, obviamente, pelo menos uma das neoplasias um tumor primitivo do pulmão. Em 10 doentes tratava-se da associação entre uma neoplasia pulmonar e um tumor com outra localização, correspondendo 5 destes casos a tumores das VADS. Nos 4 doentes restantes foi aceite o diagnóstico de TMPP, observando-se tumores sincrónicos em 3 casos e tumores metacrónicos em apenas 1 caso (Quadro V).

Dos 14 doentes 13 eram do sexo masculino e, portanto, apenas um pertencia ao sexo feminino. As idades variaram entre os 45 e os 74 anos de idade, sendo a média etária de 61,14 anos. Encontrámos 2 doentes não fumadores, apresentando todos os fumadores uma carga tabágica pesada, superior a 50 U.M.A.

Nas situações em que se tratava de uma neoplasia do pulmão associada a um tumor extrapulmonar procurou-se identificar: o tipo histológico da 1.^a e da 2.^a neoplasia, a terapêutica efectuada para o 1.^o tumor e o intervalo de tempo decorrido entre a ocorrência da 1.^a e da 2.^a neoplasia (Quadros VI e VII).

Para o diagnóstico de TMPP utilizámos a classificação do Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York. Os 4 casos de TMPP que encontramos estão ilustrados nos Quadros VIII e IX.

Salienta-se o facto de a maioria dos tumores primitivos do pulmão serem Epidermoides (>50%), e ainda o elevado número de neoplasias múltiplas das vias

QUADRO V

SOP : CASUÍSTICA DE 5 ANOS (1988 - 1993)

Total : 14 casos de NPM
Carcinoma do pulmão + tumor com outra localização -- 10 doentes (Tumores das VADS -- 5 doentes)
TMPP : 4 doentes
Tumores sincrónicos -- 3 doentes
Tumores metacrónicos -- 1 doente

QUADRO VI

TUMOR PULMÃO + TUMOR EXTRA-PULMONAR

1ª Neoplasia	Terapêutica efectuada	Intrevalo 1ª - 2ª (anos)	2ª Neoplasia
Adenocarcinoma do endométrico	C + T	8	C. Epidermoide do Pulmão
Tumor da Bexiga	BCG -i.v.	5	Adernocarcinoma do Pulmão
Tumor da Bexiga- C. epitélio transição	C + BCG-i.v. + QT	9	C. indiferenciado do Pulmão
Adenocarcinoma do Recto	C	16	C. Epidermoide do Pulmão
C. Epidermoide mod. dif. Pulmão	QT + C + RT	3	Adenocarcinoma do Colon

LEGENDA: C - Cirurgia; RT - Radioterapia;
i.v. - intravesical; QT - Quimioterapia.

QUADRO VII

TUMORES MÚLTIPLAS VADS

1ª Neoplasia	Terapêutica efectuada	Intrevalo 1ª - 2ª anos	2ª Neoplasia
C. Espinocelular da base da Língua	C + RT	?	C. Epidermoide mod. dif. do Pulmão
Tumor da Língua	C	3	C. Epidermoide pouco dif. do Pulmão
Tumor da Laringe	RT	7	C. indiferenciado do Pulmão
Tumor da Laringe	C	11	C. Epidermoide pouco dif. do Pulmão
C. Epidermoide do Pulmão	C + QT	0	Adenocarcinoma do Esófago

LEGENDA: C - Cirurgia; RT - Radioterapia; QT - Quimioterapia

aero-digestivas superiores (36% dos casos): dois aspectos em concordância com a revisão bibliográfica apresentada.

Constatámos, num total de 14 casos de NPM, 10 situações de tumores metacrónicos, uma delas em TMPP. Nestes casos pudemos verificar que:

— o intervalo de tempo entre a ocorrência da 1.ª e da 2.ª neoplasia variou entre 3 e 16 anos.

— um total de 5 doentes foram submetidos a RT para tratamento da 1.ª neoplasia.

— um total de 3 doentes efectuaram QT para tratamento da 1.ª afecção tumoral. Em dois destes doentes fazia parte do esquema terapêutico um agente alquilante (Carboplatin).

Concluimos que, nestes casos, a RT e QT poderão ter tido um papel iatrogénico, contribuindo para a ocorrência da 2.ª neoplasia.

QUADRO VIII

TUMORES MÚLTIPLOS PRIMITIVOS DO PULMÃO (n=4)

TUMORES METACRÓNICOS (n=1)

1ª NEOPLASIA

1988 - Adenocarcinoma moderadamente diferenciado à esquerda
Pneumectomia Esq. + RT + QT complementares
- T₂N₁M₀-

2ª NEOPLASIA

1993 - Nódulo 5 cm pulmão direito
PATT - Adenocarcinoma

QUADRO IX

TUMORES MÚLTIPLOS PRIMITIVOS DO PULMÃO (n=4)

TUMORES SÍNCRONOS (n=3)

1º CASO C. EPIDERMÓIDE D^{da} + C. E. EPIDERMÓIDE E^{da}

FIB: ABE - massa BPE A 0.5 cm esporão divisão B. Lobares
ABD massa pediculada inserção BLM
TC torácica: nódulo 25 / 30 mm procidente lumen BPE.
massa nodular 38 mm LID
AD: pré vasculares e carinais

2º CASO C. EPIDERMÓIDE m.d. D^{da} + C. EPIDERMÓIDE m.d. E^{da}

FIB: massa ocluindo BLS
massa apical BLIE
TC torácica: aspectos processo infeccioso BLS
massa 4 cm apical LID
AD: hilares + aorto - pulmonares + paratraqueal D^{da} < 1cm

3º CASO C. EPIDERMÓIDE p.d. D^{da} + ? E^{da}

FIB: ABD - oclusão LSD por massa
ABE - mucosa apical BLIE infiltrada
TC torácica: condensação LSD
condensação LIE
AD: retro-cava + pré-traqueal D^{da}

LEGENDA: C - Carcinoma; FIB - Broncofibroscopia;

AD - Adenopatias; m.d. - moderadamente diferenciado; p.d. - pouco diferenciado

VIII. COMENTÁRIO FINAL

As NPM são uma entidade clínica longe de estar bem conhecida, constituindo actualmente objecto de muitos estudos e investigação. São de facto situações

raras e por vezes difíceis de diagnosticar, pelo que é necessário estabelecer critérios de diagnóstico mais fundamentados. A citometria de fluxo do D.N.A. permitido identificar diferenças nos padrões de ploidia do D.N.A. das células, poderá constituir um método de

diagnóstico importante num futuro próximo. No caso particular dos TMPP será fundamental saber reconhecê-los como tal, uma vez que, tratando-se de tumores ressecáveis, a cirurgia traz um aumento significativo da sobrevida do doente.

Provavelmente, o diagnóstico de Neoplasias Primitivas Múltiplas deverá ser mais frequentemente ponderado na nossa prática clínica, uma vez que, citando a célebre frase de Claude Bernard:

"Só se diagnostica aquilo em que se pensa"

BIBLIOGRAFIA

- CHARLES G. MOERTEL. "Multiple Primary Malignant Neoplasms" - Historical Perspectives. *Cancer* 40:1977, 1786-1792.
- GORIN N.C. "Immunosuppression, agents tumorícos e carcinogênese". *La Nouvelle Press Médicale* 21:1981, 1699-1702.
- CHAVY A., PRIET R. "Apropos des cancers multiples, simultanés ou successifs". *Gazete Medicale de France*. 1962; 396-401.
- SOTTO-MAYOR R., TEIXEIRA E., MAÇANITA J. "Oncologia Pneumológica". 1993, 5-28.
- MAÇANITA JOSE, SOTTO-MAYOR RENATO, TEIXEIRA ENCARNÇÃO. "Câncer do Pulmão". 1992,27-45.
- MULVIHILL J.J., McKEEN E.A. "Discussion: genetics of multiple primary tumors". *Cancer* 40:1977, 1967-1871.
- SCHOTTENFELDD D. "Concluding commentary for the international workshop on multiple primary cancers". *Cancer* 40:1977, 1982-1985.
- AGOSTINHO COSTA. "Metodologia Geral de Diagnóstico e Prevenção de Câncer Profissional". *Boletim do Hospital Pulido Valente - n.º 3*; 1993, 151-160.
- OHME J. "Novos tumores após radioterapia e quimioterapia". *Hexágono Roche* 9, n.º 1; 1982, 13-18.
- HAWKINS M.M., WILSON L.M.K., STOVALL M.A., MARSDEN H.B., POTOK M.H.N., KINGSTON J.E., CHESSELLS J.M. "Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer". *British Medical Journal* 304; 1992, 951.
- SWERDLOW A.J., DOUGLAS A.J., HUDSON G.V., HUDSON B.V., BENNETT M.H., MACLENNAN K.A. "Risco de segundo câncer primário após doença de Hodgkin em relação com o tipo de tratamento: análise de 2846 doentes da British National Lymphoma Investigation". *B.M.J.* vol. 1:9; 1992, 560-568.
- DOHERTY M.A., RODER A., LANGLANDS A.O., KERR G.R. "Multiple primary tumours in patients treated with radiotherapy for breast cancer". *Radiotherapy and Oncology* 26; 1993, 125-131.
- BOIVIN JEAN-FRANÇOIS. "Second cancers and other late side effects of cancer treatment". *Cancer* 65; 1990, 770-775.
- DULMET-BRENDER E., JAUBERT F., LACCOURREYE H., RENAULT P. "Cancers multiples, simultanés et successifs, des voies aéro-digestives supérieures". *Ann. Oto. Laryng.* 98; 1981, 253-257.
- ERNST L. WYNDER, MARGARET H. MUSHINSKY, JOAN C. SPIVACK. "Tobacco and Alcohol Consumption in Relation to the Development of Multiple Primary Cancers". *Cancer* 40:1977, 1872-1878.
- FERRIGNO DOMENICO, BUCHERI GIANFRANCO. "Synchronous Pulmonary and Renal Cancer". *Chest* 100/2/Agosto - 1991, 587.
- OKUNAKA T., KATO H., KONAKA C., KAWATE N., BONAMINO A., YAMAMOTO H., IKEDA N., TOLENTINO M., ECKHAUSER M.L., HAYATA Y. "Photodynamic therapy for multiple primary bronchogenic carcinoma". *Cancer* 68; 1991, 253-258.
- ROSENGART T.K., MARTINI N., GHOSN P., BURT M. "Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment". *Ann. Thorac. Surg.* 52; 1991, 273-279.
- ICHINOSE Y., HARA N., OHTA M., KUDA T., ASOH H., CHIKAMA H. "DNA ploidy patterns of tumors diagnosed as metachronous or recurrent lung cancers". *Ann. Thorac. Surg.* 52; 1991, 469-473.
- CAREY F.A., DONNELLY S.C., WALKER W.S., CAMERON E.W.J., LAMB D. "Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications". *Thorax*; 48; 1993, 344-346.
- BOURRET N., SOUQUET P.J., BOYER M.T., BALDUIN M.T., VOLOCH A., BERNARD J.P. "Révolution tardive d'un cancer du poumon à petites cellules ou deuxième cancer à petites cellules?". *Rev. Mal. Resp.* 1991, 8, 407-408.
- FURUTA M., HAYAKAWA K., MITSUHASHI N., SAITO Y., NIIBE H. "Second lung cancer following radiation therapy of locally advanced pulmonary cancer". *Lung Cancer* 10; 1993, 251-255.
- HATA E., MIYAMOTO H., KOHIYAMA R., TANAKA

- M., SAKAO Y., HARADA R. "Resection of N2/N3 Mediastinal Disease". *ATS*: 1993, 431-444.
24. ICHINOSE Y., HARA N., OHTA M. "Synchronous lung cancers defined by deoxyribonucleic acid flow cytometry". *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 102; 1991, 418-424.
25. KUNITOH H., EGUCHI K., YAMADA K., TSUCHIYAR., KANEKO M., MORIYAMA N., NOGUCHI M. "Intrapulmonary sublesions detected before surgery in patients with lung cancer". *Cancer* 70; 1992, 1876-1879.