CASOS CLÍNICOS

Tumor de colisión. Metástasis de adenocarcinoma y linfoma folicular en un mismo ganglio linfático

Jorge García¹, Joaquín Campos², Ihab Abdulkader³, Luis León¹, Rafael López¹.

Collision tumor consisting in a metastatic adenocarcinoma and follicular lymphoma in the same lymph node. Report of one case

Collision tumors are defined as the simultaneous presence of two adjacent but histologically distinct tumor types arising in the same organ or site. The occurrence of these tumors is rare. We report a 52 year-old woman with a collision tumor consisting of metastatic adenocarcinoma and follicular lymphoma present in the same lymph node, excised from the left supraclavicular space. The patient died four weeks after the diagnosis was made (Rev Méd Chile 2008; 136: 83-7).

(Key words: Adenocarcinoma; Lymphoma, follicular; Neoplasms, multiple primary)

Recibido el 14 de diciembre, 2007. Aceptado el 5 de junio, 2008.

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Medicina Interna y ³Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

La aparición de varias neoplasias primarias en un mismo individuo está bien descrita¹. Sin embargo, la presencia simultánea de dos neoplasias de diferente estirpe histológica afectando a un mismo órgano o tejido (tumor de colisión) es un hecho infrecuente. Presentamos un caso de metástasis de adenocarcinoma y linfoma folicular afectando a un ganglio linfático.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 52 años con antecedentes de hernia discal, hipertensión arterial y síndrome ansioso-depresivo acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro por dolor torácico y disnea de instauración brusca. En la exploración física destacaba la presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda de 1,5 cm, disminución del murmullo pulmonar en hemitórax derecho y tumefacción, eritema y dolor a la palpación en la extremidad inferior izquierda con signo de Homans positivo. La gasometría arterial basal era pH 7,41, pCO₂ 33 mmHg y pO₂ 64 mmHg. La analítica de sangre mostraba anemia normocítica normocroma, siendo el resto de parámetros normales. En la radiografía de tórax presentaba un derrame pleural derecho de

Correspondencia a: Dr. Joaquín Campos Franco. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario. 15706 Santiago de Compostela. España. Teléfono: +34 981 950 522. Fax: +34 981 950 501. E mail: xkampus@gmail.com

moderada cuantía y en el electrocardiograma taquicardia sinusal. Una ecografía-Doppler de miembros inferiores reveló una trombosis venosa fémoro-poplítea izquierda y ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar se realizó una tomografía computarizada (TC) helicoidal torácica, confirmando la presencia de múltiples defectos de perfusión en ambas arterias pulmonares, con obstrucción completa de la arteria pulmonar descendente derecha, así como adenopatías mediastínicas, derrame pleural y pericárdico. Con los diagnósticos de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar de probable origen neoplásico, se inició tratamiento anticoagulante y la paciente ingresó en Medicina Interna para completar el estudio. Un

ecocardiograma transtorácico reveló una hipertrofia ventricular izquierda con buena función sistólica, insuficiencia tricuspídea y una presión sistólica en arteria pulmonar de 50 mmHg, así como derrame pericárdico moderado. El proteinograma y las hormonas tiroideas eran normales. Los marcadores tumorales en sangre periférica presentaban los siguientes valores: Beta 2-microglobulina 3,84 mg/L, AFP 0,8 UI/mL, CEA 27,5 ng/mL, CA 19,9 264 U/mL, CA 125-II 313 U/mL. Una TC abdomino-pélvica evidenció la presencia de múltiples adenopatías retroperitoneales, retrocrales bilaterales y mesentéricas sugestivas de metástasis ganglionares o linfoma, así como trombosis de las venas iliaca y femoral izquierdas. La endoscopia digestiva alta, la colonoscopia y el estudio mamográfico resultaron normales. Se realizó una biopsia de la adenopatía supraclavicular izquierda cuyo estudio anatomopatológico demostró metástasis ganglionares de un adenocarcinoma. El estudio inmunohistoquímico evidenció positividad para citoqueratinas (CK) (clones AE1-AE3, CAM 5,2 y CK7), CA 125, CA 19,9 y negatividad para vimentina, TTF1, CK20, HCG, AFP, S100, HBM45 y ALK1, indicando un probable origen pancreático, conjuntamente con la presencia simultánea de un linfoma folicular inmunorreactivo para CD20, BCL2 y CD10 (Figuras 1 y 2). El estado general de la paciente empeoró progresivamente sin que pudiera iniciarse tratamiento quimioterápico y desarrollando una insuficiencia respiratoria refractaria, falleciendo a las cuatro semanas del diagnóstico. Se solicitó necropsia que no fue concedida por la familia.

Figura 1. Biopsia de adenopatía supraclavicular. Hematoxilina-eosina, x100. Se aprecia la coexistencia de dos poblaciones neoplásicas diferentes: linfoma folicular a la izquierda (flechas blancas) y adenocarcinoma metastásico a la derecha (flechas negras).

Figura 2. Biopsia de adenopatía supraclavicular. Tinción inmunohistoquímica con CD20 (A, izquierda) y citoqueratina CAM 5.2 (B, derecha), ambas x100. En A, las células linfoides muestran inmunorreactividad para CD20. En B, las células de adenocarcinoma sobreexpresan citoqueratinas (CAM 5.2).

DISCUSIÓN

La aparición de múltiples neoplasias primarias en un mismo individuo es un hecho aceptado y relativamente frecuente¹. Estas neoplasias pueden ser del mismo tipo histológico o de tipos diferentes y pueden aparecer simultáneamente o bien separadas en el tiempo. En este último caso, se habla de neoplasias sincrónicas (diagnosticadas dentro de un intervalo de seis meses) o metacrónicas (diagnosticadas con un intervalo superior a seis meses). La aparición de dos neoplasias histológicamente diferentes afectando a un mismo tejido u órgano se denomina tumor de colisión². Desde el punto de vista anatomopatológico, estos tumores se caracterizan porque las dos poblaciones celulares neoplásicas chocan una con otra (colisionan), sin que existan zonas de transición entre ambas³. Para explicar este fenómeno se han propuesto varias teorías que incluyen la proliferación simultánea de dos líneas celulares diferentes, un origen común a partir de una célula precursora pluripotencial que se diferenciaría en dos componentes o bien el desarrollo casual de dos tumores no relacionados. La predisposición genética, la edad avanzada, la exposición a carcinógenos ambientales, los tratamientos previos con radioterapia o quimioterapia y la inmunosupresión, entre otros, son factores que aumentan el riesgo de desarrollar tumores y podrían estar implicados en la patogenia de los tumores de colisión⁴.

Dentro de las neoplasias primarias múltiples, la asociación de carcinoma y linfoma en un mismo paciente es frecuente¹. Los dos tumores pueden aparecer en un mismo órgano o bien en localizaciones distintas. En estos casos, los linfomas suelen ser de bajo grado (linfoma folicular, leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas o linfoma MALT) mientras que las neoplasias epiteliales malignas implicadas con mayor frecuencia son los carcinomas epidermoides, los adenocarcinomas y los melanomas⁵⁻¹⁵.

Por otro lado, la coexistencia de un carcinoma y un linfoma afectando a un mismo ganglio linfático, como en el caso que presentamos, es rara^{4,16-29}. La revisión de la literatura demuestra que la neoplasia primaria en estos casos también suele ser un linfoma de bajo grado (linfoma folicular o leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas) que generalmente ha sido diagnosticado años antes de que aparezca la neoplasia epitelial. Con menos frecuencia se han descrito linfomas de alto grado (linfoma del manto, leucemia prolinfocítica y linfoma de células T)²⁷⁻²⁹. Probablemente el curso relativamente indolente de los linfomas de bajo grado garantiza una expectativa de vida suficiente para que se desarrolle una segunda neoplasia de tipo epitelial²⁸. En nuestro caso, tanto la morfología como el inmunofenotipo de las lesiones permitieron excluir la posibilidad de una neoplasia con diferenciación dual.

Figura 3. Biopsia de adenopatía supraclavicular. Tinción inmunohistoquímica con BCL2 x100 demostrando inmunoreactividad de las células linfoides.

Las asociaciones de estas neoplasias podrían representar más que una simple coincidencia y reflejarían factores etiológicos ocultos subyacentes o algún trastorno inmunitario, como ocurre en los casos asociados con leucemia linfática crónica³⁰. En casos de cáncer de mama asociado a linfoma se han implicado como predisponentes la mutación 11q22-q23 en el gen ATM y la infección por virus Epstein-Barr^{25,31}. También se ha propuesto que algunos tipos de carcinoma podrían favorecer la degeneración linfomatosa del tejido linfoide asociado a mucosas, de manera análoga al efecto de *Helicobacter pylori* sobre el desarrollo del linfoma-MALT gástrico³². Los modelos experimentales de diseminación tumoral sugieren que el desarrollo de metástasis depende de complejas interacciones entre las células tumorales y el microambiente a nivel del órgano diana³³. Las células del estroma, la matriz extracelular, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y citoquinas intervienen de forma crítica en la consolidación del foco metastásico. Las células neoplásicas linfoides podrían favorecer la adhesión de células neoplásicas de otra estirpe al disminuir localmente las concentraciones del factor de necrosis tumoral e interleuquinas, aunque otros estudios indican que la proliferación de las células neoplásicas linfoides obstruiría los sinusoides linfáticos impi-

diendo el asentamiento de las células de carcinoma^{4,17,34}.

El tratamiento de los pacientes con múltiples neoplasias primarias plantea un verdadero desafío para el clínico, dado que el comportamiento biológico de estos tumores es difícil de predecir. En general, cuando una de las neoplasias es un linfoma de bajo grado que no precisa de un abordaje agresivo, el tratamiento puede orientarse hacia la segunda neoplasia. Si ambas neoplasias son de alto grado es necesario un análisis del comportamiento biológico de cada neoplasia y puede plantearse un esquema terapéutico que cubra ambas neoplasias después de valorar cuidadosamente la toxicidad resultante²⁸.

En resumen, la posibilidad de un tumor de colisión, aunque infrecuente, debe tenerse en cuenta por sus importantes implicaciones terapéuticas. En aquellos casos de metástasis ganglionares con apariencia histológica polimorfa es importante considerar la posibilidad de un tumor de colisión en su diagnóstico diferencial. La identificación de una segunda neoplasia puede obligar a modificar la estrategia terapéutica, además de representar un impacto negativo sobre la supervivencia. En estos casos, los estudios inmunohistoquímicos son de una inestimable ayuda para corroborar los hallazgos citomorfológicos.

REFERENCIAS

1. LEE TK, MYERS RT, SCHARYJ M, MARSHALL RB. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 744-53.
2. WILLIS RA. Structure and growth of tumors. En: Willis RA, ed. *Pathology of tumors*. Londres: Editorial Butterworth, 1967; 138.
3. WADE ZK, SHIPPEY JE, HAMON GA, SMOAK RL, ARGANI P, ALLSBROOK WC JR. Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 318-20.
4. PANDEY U, NARAYANAN M, KARNIK U, SINHA B. Carcinoma metastasis to unexpected synchronous lymphoproliferative disorder: report of three cases and review of literature. *J Clin Pathol* 2003; 56: 970-1.
5. HAMALOGLU E, TOPALOGLU S, OZDEMIR A, OZENC A. Synchronous and metachronous occurrence of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3564-74.
6. PADMANABHAN V, TRAINER TD. Synchronous adenocarcinoma and mantle cell lymphoma of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: E64-6.
7. ROTHENBURGER M, SEMIK M, HOFFMEIER A, BABA H, KAMANABROU D, ROOS N ET AL. Coexistence of non-Hodgkin's lymphoma and non-small cell lung carcinoma: diagnosis and treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 59-61.
8. SULLU Y, DONMEZ G, KANDEMIR B, GUN S. Renal cell carcinoma with non-Hodgkin's lymphoma infiltration: A case report. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 625-7.
9. CHANEL S, BURKE L, FICHE M, MOLINA T, LEROCHAIS JP, ICARD P ET AL. Synchronous pulmonary adenocarcinoma and extranodal marginal zone/low-grade B-cell lymphoma of MALT type. *Human Pathol* 2001; 32: 129-32.
10. GOTERI G, RANALDI R, REZAI B, BACCARINI MG, BEARZI I. Synchronous mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 505-9.
11. NAKAMURA S, AOYAGI K, IWANAGA S, YAO T, TSUNEYOSHI M, FUJISHIMA M. Synchronous and metachronous

- primary gastric lymphoma and adenocarcinoma: a clinicopathological study of 12 patients. *Cancer* 1997; 79: 1077-85.
12. WOTHERSPOON AC, ISAACSON PG. Synchronous adenocarcinoma and low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) of the stomach. *Histopathology* 1995; 27: 325-31.
 13. FRIERSON JR HF, DEUTSCH BD, LEVINE PA. Clinicopathologic features of cutaneous squamous cell carcinomas of head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Human Pathol* 1988; 19: 1397-402.
 14. MANABE T, NISHIHARA K, KUROKAWA Y, HATTANDA Y, TOYOSHIMA S, TAKEDA S ET AL. A collision tumor composed of adenocarcinoma and malignant lymphoma in the remnant stomach after pancreatoduodenectomy: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 450-3.
 15. ACOSTA-ORTEGA J, MONTALBÁN-ROMERO S, GARCÍA-SOLANO J, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ C, PÉREZ-GUILLERMO M. Simultaneous medullary carcinoma of the thyroid gland and Hodgkin's lymphoma in bilateral lymph nodes of the neck: a potential pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 255-8.
 16. BHANOTE M, CHOKSI M, CASSAR P, EDELMAN M, DELLARATTA R, STASZEWSKI H. Metastatic adenocarcinoma of the colon and follicular lymphoma within the same lymph node: a case report and review of the literature. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 36: 171-5.
 17. AMBROSIANI L, BELONE S, DECICH P, TAVANI E, PAVIA GF. Breast carcinoma metastatic to a lymphoma: report of a case with review of literature. *Histopathology* 1999; 34: 87-9.
 18. PÉREZ-REYES N, FARHI DC. Squamous cell carcinoma of head and neck in patients with well-differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1987; 59: 540-4.
 19. MORA RG. Metastatic squamous cell carcinoma of the skin occurring in a lymphomatous lymph node. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 571-5.
 20. ALLAL AS, WEINTRAUB J, REMADI S, ABELE R. Concurrent interfollicular Hodgkin's disease and metastatic breast carcinoma in lymph nodes. *Pathol Int* 1996; 46: 787-90.
 21. TILLAWI IS. Collision tumor-concurrent involvement of Virchow's lymph node by Hodgkin's disease and metastatic gastric adenocarcinoma. A Troisier's sign and more? *Saudi Med J* 2007; 28: 778-82.
 22. CHEUNG KJ, TAM W, CHUANG E, OSBORNE MP. Concurrent invasive ductal carcinoma and chronic lymphocytic leukemia manifesting as a collision tumor in breast. *Breast J* 2007; 13: 413-7.
 23. SARMA DP, LIUZZA GE. Bronchogenic carcinoma metastatic to malignant lymphoma. *J La State Med Soc* 1981; 133: 191-2.
 24. KOREN G, OKON E, ZLOTNICK A. Coexistence of Kaposi's sarcoma and chronic lymphocytic leukemia in the same lymph node. *Acta Haematol* 1985; 74: 234-5.
 25. SUSNIK B, JORDI ROWE J, REDLICH PN, CHITAMBAR C, CHANG CC, KAMPALATH B. A unique collision tumor in breast: invasive ductal carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 99-101.
 26. EL DEMELLAWY D, ROSS C, SUR M, ALOWAMI S. Synchronously diagnosed lymph nodal collision tumor of malignant melanoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: case report. *Diagn Pathol* 2007; 2: 34.
 27. CARAWAY NP, WOJCIK EM, SABOORIAN HM, KATZ RL. Concomitant lymphoma and metastatic carcinoma in a lymph node: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy in two cases. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 287-91.
 28. KAMPALATH B, ABED N, CHITAMBAR CR, VANTUINEN P, CHAKRABARTY G, HANSON G ET AL. Mantle cell lymphoma in lymph nodes with metastatic small cell carcinoma of lung: a diagnostic and treatment dilemma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 409-14.
 29. TANI M, TSUBAKIHARA H, NOGUCHI K, TSUHADA K. Adult T-cell leukemia associated with gastric carcinoma: report of a case. *Surgery Today* 2001; 31: 233-7.
 30. MCKENNA DB, STOCKTON D, BREWSTER DH, DOHERTY VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003; 88: 74-8.
 31. CONCANNON P. ATM heterozygosity and cancer risk. *Nat Genet* 2002; 32: 89-90.
 32. BONNET M, GUINEBRETIERE JM, KREMMER E, GRUNEWALD V, BENHAMOU E, CONTESSO G ET AL. Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1376-81.
 33. MANNEL DN, OROSZ P, HAFNER M, FALK W. Mechanisms involved in metastasis enhanced by inflammatory mediators. *Circ Shock* 1994; 1: 9-13.
 34. SIERRA A. Metastases and their microenvironments: linking pathogenesis and therapy. *Drug Resist Updat* 2005; 8: 247-57.