

PRESENTACIÓN DE CASO

Combinación poco frecuente de neoplasias múltiples sincrónicas

A rare combination of multiple synchronous neoplasms

José Luis Guerra Mesa, Jorge González Hernández, Omar de Jesús Bosque Diego, Yoanna Ivette Flores Vega, Jorge Rodríguez Machado, Julio Jesús Jiménez Galainena

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente portadora de tres neoplasias sincrónicas diagnosticadas simultáneamente: un tumor de Brenner calcificado del ovario izquierdo, un carcinoma urotelial papilar de alto grado de la vejiga urinaria y un adenocarcinoma moderadamente diferenciado del pulmón derecho. Se practicó el tratamiento quirúrgico exerético de todos los tumores. Se administró un tratamiento de radioterapia más quimioterapia concurrente adyuvante para el tumor urotelial de la vejiga urinaria y otro esquema quimioterápico adyuvante para el adenocarcinoma pulmonar. No se presentaron complicaciones trans ni posoperatorias, ni como consecuencia de los tratamientos adyuvantes. Al momento de la presente publicación la paciente está viva y controlada de su enfermedad.

Palabras clave: neoplasias sincrónicas; cáncer de pulmón; cáncer de vejiga; tumor de Brenner; neoplasias múltiples sincrónicas.

ABSTRACT

The case of a patient with three simultaneously diagnosed synchronous neoplasms is presented: a calcified Brenner tumor of the left ovary, an advanced stage papillary urothelial carcinoma in the bladder, and a moderately differentiated adenocarcinoma to the right lung. The excisional surgical treatment of all tumors was performed. She had radiation treatment and concurrent adjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urinary bladder and other

adjuvant chemotherapy plan for lung adenocarcinoma. No intraoperative or postoperative complications occurred, or any other derivative effects of adjuvant treatments. At the time of this publication, the patient is alive and her disease is under control.

Key words: synchronous neoplasms; lung cancer; bladder cancer; Brenner tumor; multiple synchronous neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de las neoplasias primarias múltiples en un mismo individuo fue descrito inicialmente por Billroth a finales del siglo XIX; ¹ pero fue Warren² quien enunció por primera vez en el año de 1932 los criterios diagnósticos para definir las. Se han propuesto muchas teorías para explicar el origen de las neoplasias múltiples pero ninguna ha sido probada, aunque los principales factores de riesgo parecen ser el mal hábito de fumar y la historia familiar.

Una de estas teorías es el concepto de cancerización de campo, enunciado por primera vez en 1953 por *Slaughter y cols.* para explicar los tumores primarios múltiples.³ En ellos la exposición crónica a carcinógenos podría formar un campo, cubierto con células alteradas genéticamente originadas de una célula madre, en el cual múltiples tumores pueden desarrollarse cuando ellos adquieren suficientes alteraciones adicionales para mostrar fenotipos cancerosos.⁴ Se considera que entre 2 % y 12 % de todos los pacientes con tumores metacrónicos o sincrónicos desarrollarán una tercera y hasta una cuarta neoplasia.⁵ Existen diferentes grupos o asociaciones de neoplasias múltiples sincrónicas (NMS) que pueden tener diversas o similares localizaciones y características epidemiológicas.

En Corea los carcinomas múltiples sincrónicos que pueden acompañar a los carcinomas gástricos son, por orden de frecuencia: el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales y el cáncer colorrectal.⁶ En estudios NMS y género relacionadas con cáncer de pulmón, se ha observado que la asociación de cáncer de pulmón, gástrico y de colon es más frecuente en el sexo masculino; mientras que la asociación de cáncer de pulmón, mama y útero es más frecuente en el sexo femenino.⁷ En Japón⁸ y también en Corea⁸ la incidencia de la mayoría de los cánceres múltiples es habitualmente mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, la importancia de estas diferencias para el manejo clínico de los pacientes aún no ha sido bien esclarecida. La literatura más actualizada indica claramente que las NMS son más frecuentes en el tracto digestivo superior, en el sistema respiratorio, en la región de la cabeza y el cuello o en el sistema urogenital; la incidencia reportada varía entre el 2 % y el 10 %. Cuando el sistema urinario está involucrado, los órganos urológicos son el sitio de al menos de uno de los tumores primarios en 13,5 % de los casos que se presentan con NMS.

No es raro que otros cánceres primarios sean diagnosticados erróneamente como enfermedad metastásica. Diferenciar los cánceres primarios múltiples sincrónicos de las metástasis puede a menudo ser muy difícil, incluso haciendo diferentes estudios moleculares, especialmente cuando tienen la misma histología. Sin embargo, es muy importante hacerlo porque el tratamiento es diferente.

Actualmente, la frecuente ocurrencia de NMS puede ser debida a un aumento del índice de detección debido al uso habitual de modernas modalidades de imágenes y a diagnósticos más certeros durante la estadificación y la evaluación preoperatoria.⁹ La incidencia de las NMS se incrementa con la edad, han aumentado en las últimas décadas y el fenómeno aún se considera raro. Los factores de riesgo principales parecen ser el tabaquismo y la historia familiar.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 64 años de edad, mestiza, que padece hipertensión arterial esencial quien fumaba 10 cigarrillos diarios durante 40 años. A partir de junio de 2010 comenzó a notar aumento de volumen progresivo, no doloroso, de la fosa ilíaca izquierda y del hipogastrio. En septiembre del mismo año apareció hematuria indolora. Evolutivamente, en el término de estos tres meses, aparecieron astenia moderada y pérdida de peso de cinco kilogramos. Ante el sangrado durante la micción decidió buscar ayuda médica. Acudió al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, donde en el examen del abdomen practicado se encontró aumento de volumen firme, algo renitente de la fosa ilíaca izquierda y del hipogastrio. Al tacto vaginal se detectó un tumor que ocupaba y abombaba el fondo de saco vaginal lateral izquierdo, que al tacto bimanual el tumor, firme y renitente, ocupaba la fosa ilíaca izquierda y el hipogastrio hasta la altura del ombligo. La ecografía abdominal mostró una lesión mixta de 21 x 19 cm que ocupaba la fosa ilíaca izquierda y el hipogastrio, y en la vejiga urinaria una imagen ecogénica del suelo y la pared lateral izquierda de 25 x 20 mm. La cistoscopia visualizó un tumor vesical de 2 cm de diámetro mayor, de base estrecha en la misma ubicación descrita por la ecografía. La biopsia endoscópica diagnosticó un carcinoma urotelial papilar. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de pelvis corroboró los hallazgos previos sin adenopatías pélvicas. La fosfatasa alcalina sérica estaba en límites normales.

La radiografía simple de tórax antero posterior halló un nódulo homogéneo, de bordes irregulares de 5cm de diámetro mayor del lóbulo superior de pulmón derecho, que en la vista lateral se proyectaba en el segmento apical. La TAC de tórax corroboró los hallazgos de la radiografía simple de tórax al mostrar una imagen de tumor, hiperdensa, de 63UH, de 47 x 41 x 35 mm, en íntima relación con la pared torácica, situada en el segmento apical y acompañado de engrosamiento pleural. La broncoscopia no encontró lesión endobronquial. La citología con aguja fina percutánea transtorácica del tumor diagnosticó un adenocarcinoma. El adenocarcinoma pulmonar se estadificó de forma preoperatoria como T3 N0 M0, estadio IIb.

PLAN TERAPÉUTICO

Entre el inicio de cada una de las cuatro fases del plan terapéutico medió un espacio de cuatro semanas.

Primera fase: Acto operatorio pulmonar

Se encontró que el tumor infiltraba la pleura parietal, por lo que se practicó una lobectomía pulmonar superior derecha en bloque con el área de pleura parietal invadida y la correspondiente fascia endotorácica.

Segunda fase: Acto operatorio ginecológico y urológico

En la laparotomía practicada se identificó un tumor grande, mixto, con predominio quístico y paredes vascularizadas. No invadía las estructuras anatómicas vecinas, correspondientes al ovario izquierdo extirpado mediante ooforectomía izquierda. Además se descubrió un tumor de la pared lateral izquierda de la vejiga urinaria, pediculado, de 24 mm de diámetro mayor que se resecó mediante cistectomía parcial.

Anatomía patológica: Se diagnosticó un adenocarcinoma moderadamente diferenciado del pulmón con dos ganglios linfáticos hiliares antracóticos sin metástasis, un carcinoma urotelial papilar de alto grado que infiltraba la porción superficial de la capa muscular de la vejiga urinaria y un tumor de Brenner calcificado del ovario izquierdo.

Estadificación posquirúrgica: El adenocarcinoma pulmonar se clasificó T3 N0 M0, estadio IIb¹⁰ y el carcinoma urotelial papilar de la vejiga como T2a N0 M0, estadio II.¹¹

Tercera fase: Radioterapia más quimioterapia concurrente adyuvante para el carcinoma urotelial papilar de alto grado

Campos pélvicos hasta nivel de las vértebras sacras S2 - S3 y sínfisis púbica.

Dosis total tumor: 50Gy

Dosis diaria, de lunes a viernes: 200cGy

Cisplatino 40mg / m² de superficie corporal. Se administraron dos dosis, una en la primera semana y la otra en la cuarta semana de la radioterapia.

Cuarta fase: Quimioterapia adyuvante para el adenocarcinoma pulmonar

Carboplatino, área bajo la curva (A.B.C.) 5: 561mg día 1

Etopósido 100mg / m² de superficie corporal: 164 mg días 1 al 3.

Cuatro ciclos, un ciclo cada 21 días. La paciente completó los cuatro ciclos de tratamiento.

EVOLUCIÓN POSTRATAMIENTO

No se presentaron complicaciones debidas a ninguna de las cirugías ni a los tratamientos adyuvantes. En el seguimiento realizado, la paciente se encuentra viva y controlada de su enfermedad actualmente.

DISCUSIÓN

Cuando se analiza un grupo de pacientes con cáncer pulmonar y otro cáncer sincrónico, estos no muestran una diferencia significativa en cuanto a supervivencia comparados con aquellos pacientes que solo presentan un cáncer de pulmón. Así, parece que estos cánceres sincrónicos raramente interactúan, y que es el cáncer de peor pronóstico el que determina, finalmente, la evolución. La multiplicidad puede estar relacionada con el hecho de compartir factores etiológicos comunes tales como el tabaquismo o la exposición al asbesto, a la susceptibilidad genética individual, o a mejoras en la supervivencia debida a diagnósticos más precoces y un mejor cuidado médico.¹² El carcinoma urotelial papilar de alto grado de vejiga y el adenocarcinoma pulmonar de nuestra paciente tienen al tabaquismo como factor etiológico común.

Muchos tumores sincrónicos se diagnostican al ser descubiertos de forma incidental en el curso de las investigaciones para la estadificación del primer cáncer diagnosticado. Así ocurrió con el adenocarcinoma pulmonar de nuestra paciente que fue descubierto durante los estudios complementarios para la estadificación del carcinoma de la vejiga.

Los tumores de Brenner comprenden del 1 % al 2 % de las neoplasias ováricas, pueden ser quísticos o sólidos, se clasifican en benignos, proliferativos, de bajo potencial maligno y malignos; la inmensa mayoría son benignos. El diagnóstico clínico de un tumor de Brenner es hecho raramente dado que no presentan un cuadro clínico patognomónico. La pérdida de la expresión del gen p63 en los tumores de Brenner malignos, por mutación, señala su papel en su carcinogénesis. A su vez, indica la posibilidad de transformación maligna de los tumores de Brenner benignos.¹³

En el caso de los tumores sincrónicos, los planes terapéuticos en ocasiones tienen que ser cambiados en relación a como hubieran sido aplicados si estos mismos tumores hubieran sido metacrónicos. En nuestra paciente se optó por aplicar primero el esquema de radioterapia más quimioterapia concurrente adyuvante para el carcinoma urotelial papilar de alto grado de vejiga por su alto potencial de recidiva. Este alto potencial de recurrencia afecta aproximadamente al 50% de los pacientes que tienen tumores que invaden la capa muscular de la vejiga. A continuación, se administró el esquema de quimioterapia para el adenocarcinoma de pulmón dado que era un esquema de duración más prolongado. En caso de haberse usado primero, la aplicación del esquema de radioterapia más quimioterapia concurrente adyuvante para el carcinoma de vejiga hubiera demorado excesivamente.

Ambos esquemas usan al cisplatino como droga citotóxica, la que ha probado ser útil y efectiva en los dos tumores.

Se hizo una búsqueda en la literatura médica en inglés con las palabras y frases clave: synchronous neoplasms, lung cancer, bladder cancer y Brenner tumor, de manera individual y combinadas con la base de datos PubMed/Medline. Se buscó igualmente en la literatura médica de idioma español con las palabras y frases clave, neoplasias sincrónicas, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga y tumor de Brenner, también de manera individual y combinadas mediante las bases de datos Scielo, Lilacs, MedicLatina e IBECS. No se encontró otro caso similar de esta triple combinación neoplásica. La única publicación encontrada que más se asemeja a nuestro caso señala sólo una doble combinación tumoral.¹⁴ Por ello, hasta donde sabemos, este es el primer reporte en la literatura médica de este tipo de triple combinación tumoral sincrónica.

El envejecimiento poblacional trae aparejado el aumento de la incidencia de neoplasias individuales y también de las sincrónicas. Deben eliminarse los factores de riesgo y hábitos tóxicos para evitar la exposición crónica a carcinógenos. Las NMS comparten factores etiológicos comunes. Las NMS no necesariamente se asocian a un peor pronóstico por lo que el tratamiento con intención curativa de cada una de ellas debe ser considerado como la primera y mejor opción para estos pacientes. Con el tratamiento de las NMS se pueden lograr curaciones, aumento de la sobrevida y mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

El autor no declara conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Billroth T. General surgical pathology and therapy. Guidance for students and physicians. Lecture. *Khirurgiia (Mosk)*. 1991;136-43.
2. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Ann J Cancer*. 1932;16:1358-414.
3. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6:963-8.
4. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63:1727-30.
5. Angurana SL, Kapoor R, Kumar P, Khosla D, Kumar N, Sharma SC, et al. Quadruple malignancy in a single patient: A case report and comprehensive review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(2):230-2.
6. Eom BW, Lee HJ, Yoo MW, Cho JJ, Kiu WH, Yang HK, et al. Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98:106-10.

7. Haraguchi S, Hioki M, Koizumi K, Hisayoshi T, Hirata T, Akiyama H, et al. Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender. *Respiration*. 2007;74(2):192-5.
8. Yamamoto M, Yamanaka T, Baba H, Kakeji Y, Maehara Y. The postoperative recurrence and the occurrence of second primary carcinomas in patients with early gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;97:231-5.
9. Vainrib M, Leibovitch I. Urological implications of concurrent bladder and lung cancer. *IMAJ*. 2007;9:732-35.
10. AJCC. Part IV. Thorax. Lung. In *Cancer Staging Manual*. 7th ed. Chicago: Springer; 2010.
11. AJCC. Part IX. Genitourinary System. Urinary bladder. In *Cancer Staging Manual*. 7th ed. Chicago: Springer; 2010.
12. Aguiló R, Macià F, Porta M, Casamitjana M, Minguella J, Novoa AM. Multiple independent primary cancers do not adversely affect survival of the lung cancer patient. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1075-80.
13. Liao XY, Xue WC, Shen DH, Ngan HY, Siu MK, Cheung AN. p63 expression in ovarian tumours: a marker for Brenner tumours but not transitional cell carcinomas. *Histopathology*. 2007;51(4):477-83.
14. Lu S, Pei F, Liao SL. Invasive urothelial carcinoma in bladder associated with bilateral benign ovarian Brenner tumor: report of a case. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009;38(7):485-6.

Recibido: 19 de noviembre de 2014.

Aprobado: 20 de diciembre de 2014.

José Luis Guerra Mesa. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: josel.guerra@infomed.sld.cu