

## Cuatro cánceres primarios en una paciente. Comunicación de un caso

Seir Alfonso Cortés Cárdenas,\* Beatriz Arcelia Ortega Meza,\* Dino Alberto Murillo Cruz,\* Héctor Torres Alvarado,\* Betsabe Hernández Hernández,\* Yusset Arturo Pedraza Alanais\*\*

### RESUMEN

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) definió al tumor primario múltiple como la existencia de dos o más cánceres primarios que no son extensión, recurrencia o metástasis y que están localizados en sitios distintos o en el mismo sitio de origen con histologías diferentes. Se comunica el caso de una paciente de 72 años de edad, a quien a los 41 años se le diagnosticó cáncer de mama, por lo que recibió radioterapia, y cursó sin datos de recurrencia. Veintitrés años después se le diagnosticó cáncer epitelial de ovario: adenocarcinoma sólido papilar moderadamente diferenciado. Dos años después mostró elevación del CA-125, por lo que se le diagnosticó nuevo tumor pélvico, con diagnóstico histológico de adenocarcinoma papilar moderadamente diferenciado. Cursó 20 meses libre de enfermedad y en una TC de control se encontró un tumor en el hipocondrio izquierdo. El diagnóstico histológico fue de tumor mixto mülleriano con componentes heterólogos. Veinticuatro meses después mostró elevación del marcador CA-125 y no se encontró mediante una TAC el sitio de actividad tumoral, por lo que se le realizó una TC por emisión de positrones, que reveló concentración del radiomarcador a nivel subdiafragmático izquierdo, en el bazo, el estómago y los ganglios peripancreáticos; el reporte de patología fue de adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado. La paciente cursó un período posoperatorio complicado y falleció ocho días después de la intervención quirúrgica. En todas las recurrencias recibió tratamiento coadyuvante con quimioterapia, en la cirugía inicial, en la recurrencia y cuando el reporte fue de tumor mixto mülleriano.

**Palabras clave:** tumor mixto mülleriano maligno, cáncer de ovario, cáncer gástrico, neoplasias primarias múltiples.

### ABSTRACT

Multiple primary tumor (MPT) was defined by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as the existence of two or more cancers that are no extension, recurrence or metastases having different locations or being located in the same place with different histology. This paper reports the case of a 72-year-old female who at 41 years old was diagnosed with breast cancer, with no recurrence evidence. Twenty-three years later, a moderately differentiated solid papillary adenocarcinoma was diagnosed. She was treated with suboptimal cytoreductive surgery and was classified as IIIC stage, receiving six chemotherapy cycles. Two years later she presented with an elevation of CA-125 and a new pelvic tumor was diagnosed, a secondary optimal cytoreductive surgery was performed with the histology diagnose of papillary adenocarcinoma grade 2, she received eight chemotherapy cycles. After a disease-free period of 20 months, CT scan diagnosed a tumor in left hypochondrium, patient was treated with optimal cytoreductive surgery. The histology diagnose was mixed müllerian tumor with heterologous components and she received six chemotherapy cycles. Twenty-four months later she presented an elevation of CA-125 with no evidence by CT scan of the tumoral activity, a PET-CT was performed, finding concentration of the radiomarker at the left subdiaphragmatic area, spleen, stomach and peripancreatic nodes. Another optimal cytoreduction was performed with splenectomy, total gastrectomy and reconstruction. The pathology report was a moderately differentiated gastric adenocarcinoma. The patient coursed with a complicated postoperative period, dying eight days after the surgery.

**Key words:** malignant mixed müllerian tumor, ovarian cancer, gastric cancer, multiple primary neoplasms.

\* Servicio de Oncología Quirúrgica, Sección de Tumores Ginecológicos, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Seir A Cortés C. Servicio de Oncología Quirúrgica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Av. Coyoacán 524, esq. Félix Cuevas, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: seircortes@yahoo.com

Recibido: diciembre, 2009. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cortés-Cárdenas SA, Ortega-Meza BA, Murillo-Cruz DA, Torres-Alvarado H y col. Cuatro cánceres primarios en una paciente. Comunicación de un caso. Rev Esp Med Quir 2010;15(3):173-176.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) definió al tumor primario múltiple como la existencia de dos o más cánceres primarios que no son extensión, recurrencia o metástasis y que están localizados en sitios distintos o en el mismo sitio de origen con histologías diferentes.<sup>1</sup> Theodor Billroth describió por primera vez, en 1889, esta enfermedad.<sup>2</sup> El porcentaje de incidencia de tumor primario múltiple sobre el total del cáncer es muy variable; ocurre con mayor frecuencia en países industrializados; en Estados

Unidos alcanza 16%, lo cual se relaciona probablemente con el éxito de los tratamientos que alcanzan remisiones a largo plazo, con el efecto carcinogénico potencial del tratamiento del primer cáncer (quimioterapia, radioterapia) y con los factores ambientales y hábitos de riesgo para la aparición de cáncer después del diagnóstico del primer cáncer.<sup>1-3</sup>

Se han reportado estudios descriptivos y analíticos que tratan de aclarar el origen, posiblemente compartido, de los primeros y subsecuentes cánceres y que buscan asociaciones y distintas localizaciones primarias a fin de obtener mecanismos de prevención.<sup>3</sup>

Este artículo comunica el caso de una paciente con cuatro tumores primarios con diferentes histologías. El primero fue un cáncer de mama; el segundo, cáncer epitelial de ovario; el tercero, un tumor mixto mülleriano, y el cuarto, un adenocarcinoma gástrico.

## COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 72 años de edad, quien, entre sus antecedentes heredofamiliares, tenía una hija con cáncer de mama, actualmente viva y sin datos de actividad tumoral. Negó tabaquismo y alcoholismo. Dos años antes le diagnosticaron diabetes mellitus tipo 2, por lo que recibía tratamiento con hipoglucemiantes orales. Fue tratada con radioterapia por cáncer de mama izquierda a la edad de 41 años (en 1977), sin que hubiera recurrencia.

En noviembre de 2000, a la edad de 64 años, se sometió a intervención quirúrgica citorreductora subóptima por padecer un adenocarcinoma sólido papilar moderadamente diferenciado y clasificado como etapa IIIC; posteriormente recibió quimioterapia (seis ciclos con esquema de carboplatino-ciclofosfamida). Después de un periodo libre de enfermedad, 24 meses después del último ciclo de quimioterapia, se encontró CA-125 elevado (104 UI/mL), y la TAC abdomino-pélvica mostró un tumor pélvico, por lo que en mayo de 2003 se realizó operación citorreductora secundaria óptima, y el informe histopatológico fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Posteriormente recibió quimioterapia (ocho ciclos con esquema de taxol-carboplatino), al término de la cual transcurrieron 20 meses, y el marcador CA-125 mostró elevación (162 UI/mL). La TAC abdomino-pélvica mostró un tumor en

el hipocondrio izquierdo, por lo que en agosto de 2005 se realizó una nueva citorreducción óptima. El informe de patología fue de tumor mixtomülleriano maligno con componentes heterólogos; la paciente recibió quimioterapia (seis ciclos con esquema de carboplatino-adriamicina liposomal pegilada).

Veinticuatro meses después el marcador tumoral CA-125 se elevó (59.91 UI/mL). La TAC abdomino-pélvica no identificó el sitio de actividad tumoral, por lo que se realizó TC por emisión de positrones, que reveló concentración del radiomarcador a nivel subdiafragmático izquierdo, el bazo, el estómago y los ganglios peripancreáticos, por lo que se realizó una nueva operación citorreductora óptima en mayo de 2008, en la que se efectuó esplenectomía, gastrectomía total con reconstrucción esófago-yeyunal y anastomosis término-lateral en omega de Brown isoperistáltica y antecólica. El informe histopatológico fue de adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado de patrón intestinal sólido, localizado en el fondo gástrico, multinodular e infiltrante con metástasis en el epiplón.

La paciente cursó con un periodo posoperatorio complicado, sufrió choque séptico sin respuesta al tratamiento convencional y falleció ocho días después de la intervención quirúrgica.

## DISCUSIÓN

Los tumores primarios múltiples pueden clasificarse de acuerdo con su aparición en: metacrónicos –en los que el tiempo de aparición entre ellos es mayor a seis meses, como en el caso que presentamos– o sincrónicos –con un tiempo de aparición menor de seis meses–; éstos son menos frecuentes.<sup>4</sup>

Los tumores primarios múltiples se reconocen como una afección clínica no siempre comprendida. Se sugiere que son ocasionados por: inestabilidad cromosómica, predisposición genética y factores de riesgo de cáncer.<sup>4</sup> En la bibliografía se comunica que en las mujeres las combinaciones más frecuentes son: cáncer de endometrio con cáncer de mama, cáncer de endometrio con cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino con cáncer de mama.<sup>6,7</sup>

En la mayor parte de los tumores primarios múltiples el gen 11q13 está homogéneamente mutado. Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se asocian con aumento de

la susceptibilidad para padecer más de una neoplasia, en cáncer de ovario o de pulmón. Esto sugiere que una mutación única puede ocasionar cambios a malignidad en más de un órgano.<sup>8,9</sup>

También se comunica que existe mayor incidencia de cáncer de pulmón primario después de un cáncer de cuello uterino tratado con radioterapia.<sup>10</sup>

El síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario ocurre en la población con una incidencia de 1 por cada 500 o 1,000; este síndrome tiene un patrón de herencia autosómico dominante, con una penetrancia de aproximadamente 85%. Ciertas poblaciones tienen una tasa más alta de mutación que la población general. Se estima que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 causan más de 90% de los casos de síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario.<sup>11</sup>

El tumor mixto mülleriano maligno también eleva el marcador tumoral CA-125. Asimismo, se han comunicado casos muy raros de presentaciones extragenitales en el mesenterio y el peritoneo, asociadas también con cáncer epitelial de ovario ya tratado.<sup>12-14</sup>

En el presente caso es importante resaltar el antecedente de tener una hija con cáncer de mama, lo cual supone la existencia de alguna mutación que provocó la aparición de por lo menos una de las asociaciones más frecuentes, como es el cáncer de mama y de ovario.

El intervalo entre el primer cáncer (el de mama) y el segundo (el de ovario) fue de 23 años. El tiempo transcurrido entre la primera intervención quirúrgica por cáncer de ovario y la operación del tumor mixto mülleriano fue de 4 años 9 meses, y el tiempo transcurrido entre esta operación y en la que se encontró el cáncer gástrico fue de 2 años 11 meses. Se ha citado que, por razones desconocidas, el intervalo de aparición entre el primer cáncer y el segundo siempre es mayor en comparación con los intervalos de aparición de los subsecuentes cánceres.<sup>5</sup> En relación con el cáncer epitelial de ovario etapa IIIC, la primera operación fue subóptima y hubo recurrencia, como suele suceder en este tipo de cáncer; sin embargo, hubo una excelente respuesta a la quimioterapia, ya que en las intervenciones quirúrgicas posteriores se encontró la cavidad libre de lesiones de cáncer de ovario, y la supervivencia alcanzada fue de casi ocho años más que la esperada en esta etapa.

## CONCLUSIONES

En este caso hubo varios factores que propiciaron la aparición de cuatro cánceres primarios: el antecedente familiar de tener una hija con cáncer de mama, haber padecido cáncer de mama tratado con radioterapia, la edad de aparición del cáncer de mama –en la premenopausia, aunque su evolución fue buena, pues se mantuvo sin actividad tumoral durante 23 años–, padecer diabetes –en la que también se han demostrado alteraciones genéticas–, recibir quimioterapia como coadyuvante en dos de los cánceres, así como la edad, ya que se cita que a mayor edad aumenta la probabilidad de padecer cáncer.

## REFERENCIAS

1. Lana Pérez A, Folgueras Sánchez MV, Díaz Rodríguez S, Del Valle Gómez MO, et al. Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer múltiple. Asturias 1975-2004. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82:167-177.
2. Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In: Reamer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende and Artze, 14, Berlin: Auflage, 1889.
3. Zaher K, Otroc, Rami A, Mahfouz R, Ziad MS. Four primary tumors of lung, bladder, prostate, and breast in a male patient. *South Med J* 2005;98(9):945-948.
4. González-Bosquet E, Quesada E, Lailla JM. Múltiples neoplasias malignas primarias en una mujer fumadora. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2003;4(3):167-169.
5. Kulkarni D, Miller GAB. Multiple primary neoplasms developing in a case of prostate cancer. *Ulster Med J* 2003;72(1):55-57.
6. Clarke EA, Kreiger N, Spengler RF. Second primary cancer following treatment for cervical cancer. *Can Med Assoc J* 1984;131:553-556.
7. Kapp DS, Fischer D, Grady KJ, Schwartz PE. Subsequent malignancies associated with carcinoma of the uterine cervix: including an analysis of the effect of patient and treatment parameters on incidence and sites of metachronous malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:197-205.
8. Hessman O, Skogseid B, Westin G, Akerström G. Multiple allelic deletions and intratumoral genetic heterogeneity in men1 pancreatic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1355-1361.
9. Shih HA, Nathanson KL, Seal S, Collins N, et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res* 2000;6(11):4259-4264.
10. Sprogel P, Karkov JN. Multiple primary cancers. Presence of more than 4 primary cancers. *Ugeskr Laeger* 1990;153(1):27-29.

11. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
12. Cokelaere K, Michielsen P, De Vos R, Sciôt R. Primary mesenteric malignant mixed mesodermal (müllerian) tumor with neuroendocrine differentiation. Mod Pathol 2001; 14(5):515-520.
13. Garde JR, Jones MA, McAfee R, Tarraza HM. Extragenital malignant mixed müllerian tumor: review of the literature. Gynecol Oncol 1991;43(2):186-190.
14. Stojiljkovic B, Ivkovic T, Panjkovic M, Mutibaric A, et al. Malignant mixed müllerian ovarian tumor. Arch Oncol 2001;9(1):43-45.

Fe de erratas

En el trabajo original que apareció en el número 15-2, de 2010 (página 59) con el título  
**“Perfil gerencial de los directivos de los servicios de salud”**

En los autores se realiza la siguiente aclaración:

Autor del artículo: Dra. Ma Guadalupe Ruelas González  
Autora correspondiente: Dra Blanca Pelcastre Villafuerte

Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública.