



REPORTE DE CASO

Tres cánceres primarios simultáneos: reporte de caso y revisión de la literatura



Helena Facundo^{a,*}, Ricardo Oliveros^a y Jorge Andrés Mesa^b

^a Servicio Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Servicio Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 5 de enero de 2016; aceptado el 17 de mayo de 2016
Disponible en Internet el 11 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Segundo primario;
Neoplasia sincrónica;
Neoplasia primaria
múltiple

Resumen La presencia de un segundo o tercer cáncer primario después del diagnóstico inicial de malignidad es un evento cada vez más frecuente asociado con la mejor supervivencia y seguimiento de pacientes con cáncer a nivel mundial. Sin embargo, la presencia de tres neoplasias primarias simultáneas sigue siendo un evento singular. Presentamos el caso de una mujer de 76 años con tumor neuroendocrino del intestino delgado, adenocarcinoma de colon sigmoide y adenocarcinoma mucinoso de ovario de manera simultánea, manejada quirúrgicamente. Realizamos una revisión de la literatura.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Second primary;
Synchronous
neoplasms;
Multiple primary
malignancy

Three simultaneous primary cancers: Case report and literature review

Abstract The presence of a second or third primary cancer after the initial diagnosis of malignancy is an increasingly frequent event associated with the improved survival and monitoring of cancer patients worldwide. However, the presence of three simultaneous primary neoplasms remains a singular event. The case is presented of a 76-year-old woman with a neuroendocrine tumour of the small intestine, sigmoid colon adenocarcinoma, and a mucinous ovarian adenocarcinoma, simultaneously surgically managed. A literature review on the topic was also conducted.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: helefacus@gmail.com (H. Facundo).

Introducción

Desde que Billroth reportó hace 100 años la coexistencia de dos cánceres diferentes en un mismo paciente¹, mucho se ha estudiado al respecto. Los pacientes con cáncer tienen un 20% más de riesgo de padecer un segundo cáncer, comparados con la población general².

Existen reglas claras sobre la definición y reporte de varias neoplasias primarias que han permitido hablar un lenguaje común. De esta manera, para considerar la existencia de varios primarios es necesario que cada tumor tenga unas características malignas específicas, que surjan en sitios anatómicos diferentes y que un tumor no sea metástasis de otro previo³. Un segundo cáncer diagnosticado en el curso de tratamiento del primero se denomina simultáneo, si el diagnóstico de la segunda neoplasia ocurre dentro de los seis meses del diagnóstico primario se llama sincrónico y después de seis meses, metacrónico^{4,5}.

La primera situación, que es la descrita en este reporte, es la menos frecuente. Se trata de una paciente mujer con tres neoplasias simultáneas primarias confirmadas como diferentes con estudios de inmunohistoquímica y revisamos la literatura.

Presentación del caso

Reportamos el caso de una mujer de 76 años que consultó por dolor pélvico y estreñimiento. Con antecedentes de hipertensión e hipotiroidismo en tratamiento y fumadora de ocho cigarrillos diarios desde los 24 años. Fue estudiada con TAC abdominal contrastada que reportó masa pélvica sólida probablemente dependiente de ovario y colonoscopia que mostró lesión tumoral polipoide, sétil a los 18 cm del borde anal, con biopsia de adenocarcinoma bien diferenciado. Los marcadores tumorales fueron: antígeno carcinoembrionario ACE 5,9 ng/ml; antígeno CA 125 48 UI/ml, y antígeno CA 19-9 563 UI/ml. Se realizó una resonancia magnética nuclear pélvica que mostró la masa ya descrita de 117x119x100 mm muy posiblemente dependiente del ovario derecho (figs. 1 y 2). Se decidió resección quirúrgica de las dos lesiones en el mismo tiempo operatorio por los servicios de cirugía gastrointestinal y ginecología.

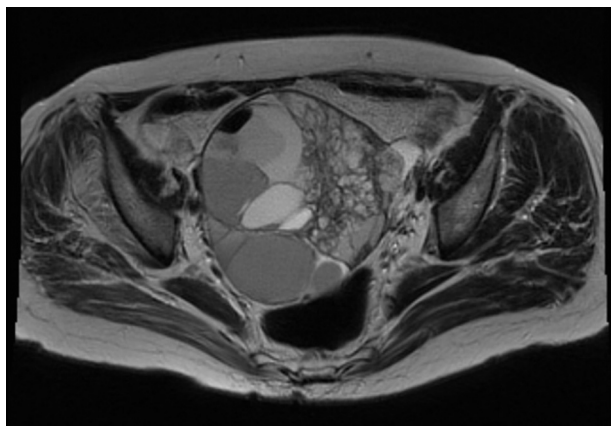


Figura 1 Resonancia magnética que muestra la masa pélvica compleja.



Figura 2 Resonancia magnética corte sagital.

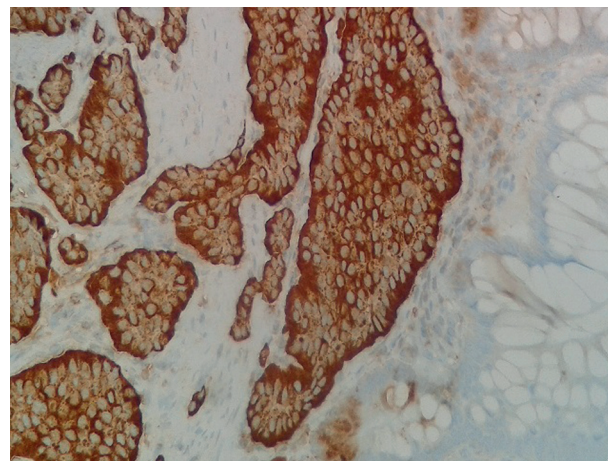


Figura 3 TNE tinción para cromogranina.

En cirugía se encontró además una tercera neoplasia dependiente del intestino delgado con inminente obstrucción y adenopatías mesentéricas. Se realizó resección de la lesión ileal junto con las adenopatías del mesenterio, así como de la masa sigmoidea. Ginecología realizó histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral extirpando la lesión ovárica en bloque. La evolución postoperatoria fue favorable y la paciente abandonó el hospital a los siete días.

La patología definitiva encontró tres lesiones tumorales diferentes: 1. Tumor neuroendocrino bien diferenciado (grado II) en íleon, con invasión hasta la subserosa y metástasis a las adenopatías regionales; factor de proliferación celular Ki 67 del 3% (figs. 3 y 4); 2. Adenocarcinoma ovárico seromucinoso tipo endocervical mulleriano bien diferenciado reemplazando el ovario derecho sin compromiso extraovárico (fig. 5) y 3. Adenoma vellosa del sigmoide con focos de adenocarcinoma invasor bien diferenciado (fig. 6). La estadificación patológica fue para el TNE: E IIIB por T3N1M0; para el tumor ovárico: E IA por T1aN0M0 y para el sigmoide: E I por T1N0M0.

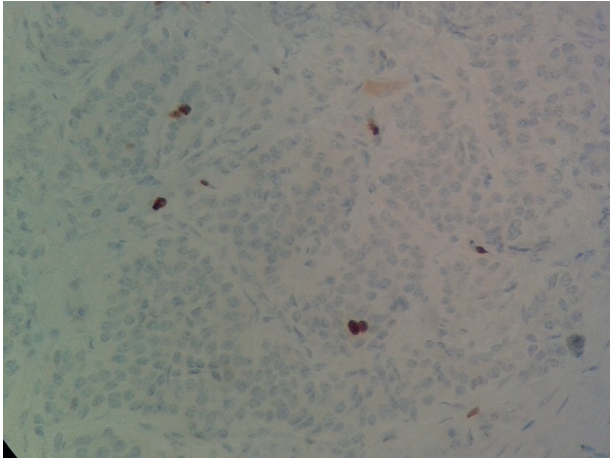


Figura 4 TNE Inmunohistoquímica para Ki67 con baja tasa mitótica.

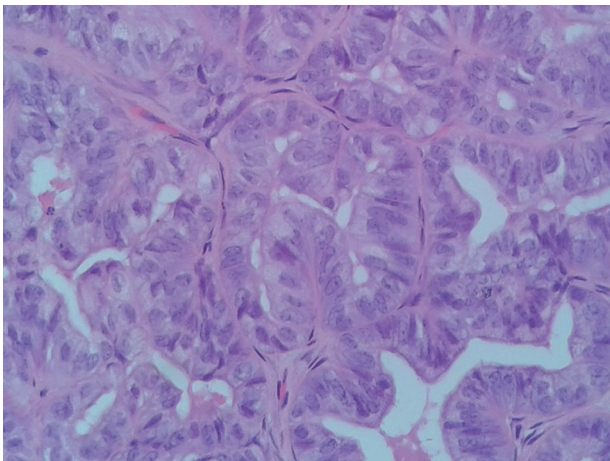


Figura 5 Adenocarcinoma mucinoso de ovario. Hematoxilina y eosina.

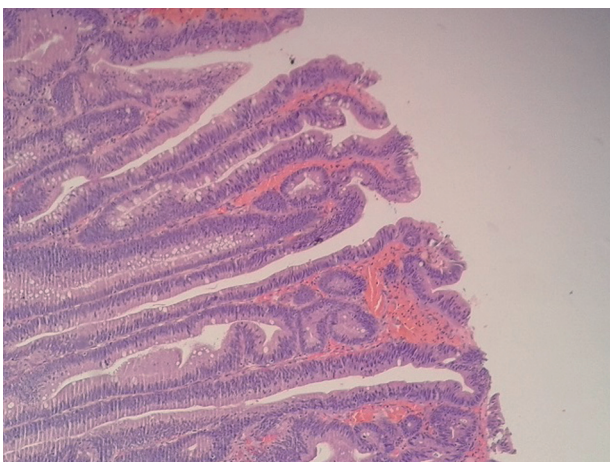


Figura 6 Adenoma vellosa de colon con focos de adenocarcinoma. Hematoxilina y eosina.

En la valoración postquirúrgica por oncología se decidió seguimiento clínico y con marcadores tumorales para las neoplasias de ovario y colon, sin necesidad de quimioterapia adyuvante. Por el TNE se decidió realización de tomografía por emisión de positrones con Galio (PET Ga) a los 3 meses de la cirugía.

Discusión

El desarrollo de dos o más cánceres en el mismo paciente y los mecanismos que subyacen a este fenómeno han sido objeto de estudio desde hace muchos años⁶. Se estima que 456.467 personas en los Estados Unidos fueron afectadas por más de un cáncer entre 1975 y 2001, representando el 8% de los sobrevivientes de cáncer para 2007; las mujeres ocuparon el primer lugar y el primario más frecuente fue el cáncer de mama⁷.

Se han sugerido algunos factores asociados a la presencia de un segundo o tercer primario, como la ascendencia caucásica, neoplasias poco agresivas que se diagnostican en estadios tempranos, historia familiar de neoplasias y un curso indolente con larga sobrevida⁴.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de segundos primarios han sido clasificados en tres categorías: 1. Asociados con el tratamiento de la primera neoplasia; 2. Parte de un síndrome ya tipificado; 3. El grupo de factores etiológicos múltiples, dentro de los que se describen estilo de vida, exposición ambiental, y susceptibilidad genética^{8,9}.

Algunos cánceres han sido reportados en diferentes series como marcadores de riesgo para el desarrollo de segundos primarios. Dentro de ellos está: el cáncer de páncreas que aumenta tanto el riesgo de segundos primarios como el de cáncer en los familiares del paciente afectado¹⁰; el cáncer de mama, con 12% de mujeres afectadas por un segundo primario durante el seguimiento¹¹; neoplasias hematológicas¹²; cáncer de pulmón¹³; y otros como melanoma, cáncer de vejiga, y esófago superior en asociación con tumores de cabeza y cuello^{5,14,15}. Particularmente las neoplasias colorrectales han sido reportadas en series de diferentes países¹⁶, tanto en asociación con segundos primarios¹⁷⁻²⁰ como siendo las más frecuentes en pacientes con tres o más tumores primarios²¹.

Por otra parte, los tumores neuroendocrinos (NET, por su sigla en inglés *neuroendocrine tumors*) se han identificado como marcadores para la posterior aparición de tumores sincrónicos y metacrónicos, especialmente los NET del tracto digestivo y páncreas en asociación con tumores colorrectales, de mama, melanoma y próstata²². Sin embargo, existe controversia acerca de si esta observación es efecto de la larga sobrevida de los pacientes con tumores neuroendocrinos y la frecuencia con que son sometidos a estudios de imagen y análisis clínicos. Un interesante estudio basado en población reportó que el 29% de los pacientes con NET del intestino delgado tenían una segunda neoplasia primaria, siendo el sitio más frecuente la próstata²³.

Múltiples reportes de tres o más neoplasias primarias documentadas en un mismo paciente, la mayoría de ellas metacrónicas, se encuentran en la literatura^{19,24-31}. No obstante, tres o más neoplasias simultáneas son menos frecuentes³²⁻³⁶.

Capaldo *et al.*³⁷ reportan tres neoplasias simultáneas con la particularidad de que el tumor neuroendocrino primario del ovario coexiste con un cistadenoma mucinoso en el mismo órgano y también por esta línea, Yasuoka *et al.* reportan la coexistencia de dos tipos histológicos tumorales diferentes, comprobados por diferentes patrones de monoclonalidad en una neoplasia del cérvix: el carcinoma neuroendocrino de célula grande y el adenocarcinoma mucinoso de patrón intestinal³⁸.

Por último, concluimos que el riesgo de nuevas neoplasias malignas siempre debe ser considerado en el proceso de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer. Esta es una situación cada vez más frecuente, posiblemente asociada con mayor supervivencia y mejores métodos diagnósticos disponibles. Son más frecuentes los tumores sincrónicos y metacrónicos que los simultáneos.

La presencia de múltiples neoplasias primarias en un mismo paciente es un escenario clínico desafiante que requiere un enfoque multidisciplinario para garantizar el tratamiento adecuado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie and Therapie. En: Reimer G, editor. In 51 Vorlesungen – Ein Handbuch für Studierende and Ärzte. 14 ed. Berlin: Reimer; 1889. p. 908.
- Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. En: Verma, M., Editor. Methods in Molecular Biology, Cancer Epidemiology, vol. 471. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2009. p. 85-105.
- Howe HL, editor. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries; 2003.
- Amer MH. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. *Cancer Manag Res*. 2014;6:119–34.
- Németh Z, Czigler J, Iván L, Ujpál M, Barabás J, Szabó G. Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region. *Neoplasma*. 2002;49:412–4.
- Holmes FF, Cole PA. Three primary cancers in different organs. *Oncology*. 1975;32:53–7.
- Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, Scoppa S, Feuer E. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivors-hip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:566–71.
- Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:15–25.
- Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2020–6.
- Gerdes B, Ziegler A, Ramaswamy A, Wild A, Langer P, Bartsch DK. Multiple primaries in pancreatic cancer patients: indicator of a genetic predisposition? *Int J Epidemiol*. 2000;29:999–1003.
- Raymond JS, Hogue CJ. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973-2000. *Br J Cancer*. 2006;94:1745–50.
- Berg JW. The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias, and myeloma. *J Natl Cancer Inst*. 1967;38:741–52.
- Kurishima K, Satoh H, Homma S, Kagohashi K, Ishikawa H, Ohtsuka M, et al. Multiple primary malignancies in patients with lung cancer. *Radiology and Oncology*. 2005;39:49–53.
- Ribeiro U Jr, Ceconello I, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Pinotti HW. Squamous cell carcinoma of the esophagus and multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract. *Arq Gastroenterol*. 1999;36:195–200.
- Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk—the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer*. 2014;14:272.
- Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010;8:162–7.
- Zubaidi A. Multiple primary cancers of the colon, rectum, and the thyroid gland. *Saudi J Gastroenterol*. 2008;14:202–5.
- Lee WS, Lee JN, Choi S, Jung M, Baek JH, Lee WK. Multiple primary malignancies involving colorectal cancer—clinical characteristics and prognosis with reference to surveillance. *Langenbeck's Arc Surg*. 2010;395:359–64.
- Salem A, Abu-Hijli R, Abdelrahman F, Turfa R, Amarin R, Farah N, et al. Multiple primary malignancies: Analysis of 23 patients with at least three tumors. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012;43:437–43.
- Dasgupta P, Youlden DR, Baade PD. Multiple primary cancers among colorectal cancer survivors in Queensland, Australia, 1996-2007. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1387–98.
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, Brückl W, Wein A, Ballhausen WG, et al. Multiple primary malignancies: an epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2001;27:302–13.
- Kamp K, Damhuis RA, Feelders RA, de Herder WW. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:95–9.
- Amin S, Warner RR, Itzkowitz SH, Kim MK. The risk of meta-chronous cancers in patients with small-intestinal carcinoid tumors: a US population-based study. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:381–7.
- Kerhulas GT. Primary cancer at three sites. *Calif Med*. 1960;93:306–7.
- Koutsopoulos AV, Dambaki KI, Datseris G, Giannikaki E, Froudarakis M, Stathopoulos E. A novel combination of multiple primary carcinomas: urinary bladder transitional cell carcinoma, prostate adenocarcinoma and small cell lung carcinoma—report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2005;3:51.
- Demirci U, Coşkun U, Göçün PU, Gurlek B, Saka B, Öztürk B, et al. Four different malignancies in one patient: a case report. *Cases J*. 2010;3:53.
- Campos ME, Salazar AL, Cabral WL. A case of synchronous triple primary cancers of the kidney, colon and prostate. *Applied Cancer Research*. 2012;32:30–1.

28. Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, Mori Y, Takeshima Y, Fujimura T, et al. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, urinary bladder, oral floor, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: a case report. *World J Surg Oncol*. 2014;12:294.
29. Rastogi M, Singh S, Singh S, Gupta S, Dwivedi RC. Triple primary malignant neoplasms including breast, esophagus and base tongue in an elderly male: A case report. *J Cancer Res Ther*. 2014;10:1109–11.
30. Zhao J, Tan Y, Wu Y, Zhao W, Wu J, Ji M, et al. A rare case of eight multiple primary malignant neoplasms in a female patient: A case report and review of the literature. *Oncol letters*. 2015;9:587–90.
31. 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 literature. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:230–2.
32. Ikeda Y, Tsukuda M, Ishitoya J, Arai Y, Matsuda H, Katori H, et al. Four cases of simultaneous triple primary cancers of the hypopharynx, esophagus, and stomach. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:788–93.
33. Takatori E, Shoji T, Miura Y, Takeuchi S, Uesugi N, Sugiyama T. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: A case report. *Journal Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:627–31.
34. Umeshappa H, Chandrashekar M, Shenoy AM, Dinesh GR. Triple simultaneous primary tumors of the head and neck: A rare case report. *International Journal of Case Reports and Images (IJCRI)*. 2014;5:488–91.
35. Williamson CW, Paravati A, Ghassemi M, Lethert K, Hua P, Hartman P, et al. Five Simultaneous Primary Tumors in a Single Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2015;8:432–8.
36. Testori A, Cioffi U, De Simone M, Bini F, Vaghi A, Lemos A, et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes*. 2015;8:730.
37. Capaldo GR, Kunschner AJ, Amin RM. Multiple primary neoplasms. Ovarian carcinoid tumor, mucinous cystadenoma of low malignant potential tumor of left ovary, and adenocarcinoma of the colon. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:393–6.
38. Yasuoka H, Tsujimoto M, Ueda M, Kodama R, Iwahashi Y, Inagaki M, et al. Monoclonality of composite large-cell neuroendocrine carcinoma and invasive intestinal-type mucinous adenocarcinoma of the cervix: a case study. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:416–20.