

# TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES

## INTRODUCCION

La presencia de tumores primarios múltiples (TPM) en un mismo paciente constituye una condición clínica que se diagnostica con cierta frecuencia en la actualidad.

Karl Thiersch describe en 1865 por primera vez los TPM de la mama y Billroth en 1889 los halla en varias otras localizaciones.

Warren y Gates, en 1932, a través del estudio de 1.259 casos de la literatura, les dan entidad clínica definitiva y Moertel, en 1977, establece una primera clasificación teniendo en cuenta la multicentricidad y el tipo histológico; ésta ha sido remplazada por nosotros desde 1988, utilizando un criterio etiopatogenico, gracias a los actuales conocimientos de epidemiología y genética.

## DEFINICION

Llamamos tumores primarios múltiples a las neoplasias que se presentan en un mismo sujeto, simultánea o sucesivamente, siempre que respondan a los siguientes criterios:

- Cada tumor debe tener un definido patrón de malignidad.
- Se debe excluir cuidadosamente que uno no constituya metástasis de otro.
- Se espera que cada tumor presente una histología diferente y, si ambos son similares dentro del mismo órgano, que no se pueda demostrar ninguna conexión entre ellos.
- Cada tumor debe seguir su historia natural y puede presentar una evolución independiente.
- El diagnóstico de los tumores puede ser sucesivo (llamándose metacrónicos), o simultáneo (siendo en este caso sincrónicos).
- Cada tumor puede presentarse con síntomas propios o ser un hallazgo en el curso del estudio necesario para el diagnóstico, estadificación o seguimiento del primero, o aun sólo ser hallado post mortem, durante la necropsia.

Dada su alta frecuencia, excluimos de esta entidad clínica a los tumores epiteliales de la piel en todas las edades y los que acompañan a las modificaciones propias del envejecimiento, como los de próstata en los varones y los de vulva en las mujeres.

## EPIDEMIOLOGIA

La revisión de la literatura y el análisis de nuestro propio material, recopilado desde 1984 hasta la fecha, nos permiten establecer una incidencia variable, de entre el 4 y el 12% de los pacientes oncológicos según los autores.

Poco más del 37% resultan ser tumores multicéntricos en el mismo órgano. Los órganos únicos afectados por tumores multicéntricos en nuestro material han sido: mama, vejiga, pulmón, colon, melanomas, estómago, hígado, riñón, tiroides y esófago en ese orden de frecuencia.

El resto lo constituyen asociaciones de 2 o más tumores independientes en órganos diferentes del mismo paciente: el 56% presentan 2 TPM; un 6% presentan 3 TPM y poco más del 0,50% hasta 4 o más TPM.

Las asociaciones de órganos comúnmente involucrados y sus porcentajes relativos son:

- 53% mama, endometrio, ovario y colon; en nuestro material también melanoma (aunque esto no aparece en la bibliografía americana, pero ha sido confirmado por la comunicación nacional de Hidalgo, J. y colab. del Hospital Regional de Mar del Plata).

- 14% orofaringe, laringe, pulmón, vejiga y esófago. En el sexo femenino un 4,4% de las pacientes con tumores del cuello uterino pueden asociar un cáncer del pulmón.

- 28,6% otras asociaciones estadísticamente significativas, pero de menor frecuencia, involucran a: linfomas, mielodisplasias, leucemias, sarcomas, tumores del pulmón, la mama, la vejiga, el tiroides, retinoblastomas, neuroblastomas, carcinoides, neoplasias endocrinas múltiples (NEM), tumores pelvianos y varios síndromes como XP, AT, Cowden, Bloom, Fraumeni, etc.

## ETIOPATOGENIA

La elevada frecuencia observada en la presentación de ciertas asociaciones, permite sospechar la necesaria intervención de factores hereditarios o de causas ecológicas en un sentido amplio que incluye algunas variaciones con distribución geográfica o cultural, y por otra parte pueden ser una consecuencia de la terapéutica.

Investigaciones clínicas y experimentales han permitido establecer, con bastante claridad, en el origen de algunos TPM: a) la intervención de mutaciones genéticas de carácter hereditario (como es propia de los pacientes con NEM) o adquiridas (delesiones del gen p53 en pacientes con cáncer de mama); b) la exposición a cancerígenos o promotores ambientales que incluyen el hábito de fumar; c) algunos virus (VHP; VHB); d) la ingestión de alimentos con influencia sobre mecanismos relacionados con órganos efectores hormonales (el exceso de grasas saturadas), o la deficiencia de otros (portadores de sustancias protectoras y fibras); e) la tecnología humana industrial (uso del monovinilo), agraria (pesticidas), terapéutica (mostaza nitrogenada), fuentes de radiaciones naturales (rayos solares UV) o producidas por el hombre (radiaciones atómicas); f) factores complejos geográficos o culturales (nefropatía balcánica).

## Herencia y neoplasias

Algunos tumores que afectan a pacientes jóvenes presentan cambios genéticos escasos y simples, llamativamente característicos, cuyo ejemplo típico lo constituyen los tres síndromes de las neoplasias endocrinas múltiples (NEM).

- NEM I o síndrome de Werner, donde se presentan tumores de la paratiroides, endocrinos del páncreas (insulinomas, gastrinomas, etc.) e hipofisarios (prolactinomas, productores de ACTH o de somatotrofina, etc.); se trata de una enfermedad autosómica dominante que se transmite con el 100% de penetración, pero con expresión muy variable y en la que se ha hallado como responsable a la mutación de un gen específico llamado "mu" en el cromosoma 11 q 13 considerado como un supresor de tumores.

- NEM II o síndrome de Sipple, caracterizado por tumores medulares del tiroides asociados a feocromocitoma e hipertiroidismo; también es una enfermedad autosómica dominante en la que se halla una mutación en la región centromérica del cromosoma 10 q 11 llamada "ret", que interviene en la regulación del crecimiento celular. Similar alteración genética se observa en el NEM III (o IIb), o síndrome de Williams y Pollok, en el que se presentan tumores del tiroides, feocromocitomas, neuromas mucosos, síndrome de Marfan y pectum excavatum.

El avance de los conocimientos en ingeniería genética han permitido hallar y clonar más de 20 genes, cuyas mutaciones tienen estrecha relación con el desarrollo de tumores en general y también justifican la presentación en el mismo sujeto de TPM.

En algunas neoplasias hereditarias, una alteración genética definida provoca la manifestación clínica típica, como en las poliposis familiares colónicas o en el retinoblastoma hereditario o en los NEM. Por otra parte se observa con frecuencia que similares mutaciones se expresan clínicamente por cuadros tumorales diferentes, como en el síndrome de Li-Fraumeni en que, en la misma familia, aparecen tumores de mama, cerebrales, de pulmón o sarcomas, solos o asociados de manera diversa, mientras que familiares con las mismas mutaciones presentes, no desarrollan tumor alguno.

En algunos casos, las mutaciones son espontáneas y sólo las presenta el paciente y a lo sumo algunos familiares de 2 ó 3 generaciones, casi siempre de la línea paterna, coincidiendo con la necesidad de un gran número de replicaciones para que aparezcan mutaciones salvajes, como lo permite la espermatogonia.

En muchas ocasiones, la mutación hallada suele ser característica y presente en múltiples individuos de la misma familia, pero se puede asociar con tumores de histogénesis diferentes, que pueden ser solitarios o múltiples, en sólo algunos pocos integrantes, indicando la necesidad de la actuación de otro cofactor eficiente tanto para el desarrollo como para la localización del proceso; tal

ocurre con genes como BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1, PMS1, los que codifican para las p53 o p16, etc., asociados principalmente con cánceres de mama, ovario, colon, pulmón y otros.

Los genes mutantes pueden pertenecer a los llamados “oncogenes”, cuya sobre expresión induce la proliferación incontrolada celular; o ser mutaciones que inactivan genes llamados “supresores”, que intervienen en la cadena de eventos que controlan la división celular y conducen a la apoptosis de las células alteradas. Y para mayor complejidad del problema, las mutaciones también pueden afectar a una tercera clase de genes, los que intervienen en la cadena de eventos reparadores del DNA a través de la expresión de las enzimas de restricción, de las polimerasas de reparación o de una gran inestabilidad de estas estructuras, como ocurre en los tumores asociados a los síndromes de Ataxia Telangiectasia, Xeroderma Pigmentoso, Bloom, Cowden, etcétera.

Resumiendo, los tipos de mutaciones oncogénicas implicadas en la presentación de los TPM pueden ser específicos o no y afectar: a) genes supresores de tumores, b) proto oncogenes c) genes reparadores o d) consistir en cadenas de mutaciones múltiples variadas, pero cuyo resultado final será la proliferación incontrolable de una estirpe celular.

Estos cambios parecen indicar:

1. Eventos simples, típicos y determinantes en una minoría de tumores hereditarios.

2. Cadena de eventos en un grupo más amplio de tumores: a) cuyo desarrollo sucesivo llegar a ser suficientes para desatar la proliferación maligna.

b) la mutación genética en una célula sólo la predispone a la malignización, pero no es suficiente para desatar su proliferación descontrolada, siendo necesaria la acción de un factor externo eficiente para desencadenarla.

Knudson planteó que si el cáncer tiene origen genético deben suponerse cuatro tipos de posibilidades para el desarrollo de cada tumor, a las que llamó “oncodemes”: 1) mutaciones espontáneas somáticas efectivas, las que constituyen poco más del 15% de los tumores, siendo un bajo riesgo difícilmente evaluable entre una gran población; 2) predisposición hereditaria, poco menos del 5% de los diagnósticos tumorales, que constituyen un gran riesgo reconocible en una pequeña población; 3) exposición a factores ambientales susceptibles de reconocimiento y 4) interacción entre herencia y ambiente; estos dos últimos oncodemes sumados comprenden el 80% de los tumores humanos.

Como correlación postuló, para los cánceres de origen genético, la necesidad de la sucesión de dos eventos para la alcanzar la transformación maligna:

1º Mutación heredada o adquirida de un gen en uno de los cromosomas alelos.

2º Mutación posterior, de origen externo, en el cromosoma alelo normal, que es el que se expresa y actúa como gen supresor.

## **Medio ambiente y neoplasias**

En el organismo humano normal, tienen lugar también mutaciones y recombinaciones genéticas espontáneas en el curso de la proliferación celular, inducidas por cancerígenos y promotores que se hallan en el medio ambiente.

La mayor parte de los cancerígenos están ligados al ambiente en un sentido muy amplio: geográfico, doméstico, laboral o cultural, formando parte de contaminantes del ambiente, radiaciones solares o ionizantes, alimentos, hábitos sociales y personales, infecciones regionales por virus, hongos, parásitos o sus toxinas, modos de vida, etc. por lo que preferimos llamar a esta conjunción local del macrocosmos y el microcosmos restringidos en que se desenvuelve la vida de cada hombre, como causas “Ecológicas”, ya que resultan específicas y particular para cada uno, excediendo lo puramente medio ambiental y correspondiendo “al lugar donde se vive”.

Si bien la frecuencia de aparición de alteraciones del genoma inducida por estos factores es baja y el tiempo de latencia para el desarrollo de los tumores largo, actuarían más eficientemente en los casos con alteraciones genéticas previas. La elevada frecuencia de ciertas asociaciones de tumores, en órganos específicos de un mismo paciente, hablan en favor de una misma causa

ecológica capaz de actuar sobre determinados y específicos órganos que podemos llamar “órganos blanco” y si la sobrevida lo permite, se podrán desarrollar tumores simultáneos o sucesivos, como ya fuera expresado magníficamente por Thiersch (1865) cuando sostuvo que el cáncer multicéntrico de la mama se debía a “una transformación maligna continua de un tejido predispuesto”.

Dentro de esta categoría se deben incluir a los TPM del pulmón, boca, faringe, laringe, vejiga, esófago y, a la sombra de los conocimientos actuales, algunos del cuello uterino, riñón y aun páncreas atribuibles a productos cancerígenos del humo del cigarrillo.

Las frecuentes asociaciones de cáncer de mama y otros ginecológicos con tumores del colon, se presume causados por la ingesta excesiva de grasas saturadas y la falta de elementos protectores como las grasas poliinsaturadas y las fibras, a través de mecanismos metabólicos modificados que inducirían un aumento de la síntesis de estrógenos. Hemos hallado que también los melanomas se asocian, de manera estadísticamente significativa, a este grupo y es llamativo que poco más del 20% de ellos presentan receptores estrogénicos positivos.

Otro factor externo causante de tumores, que pueden ser múltiples, son las radiaciones ionizantes como los rayos ultravioleta, tanto de origen solar como los administrados por razones terapéuticas o estéticas, que pueden inducir la malignización de nevos melánicos, al igual que la exposición a radiaciones X de origen natural.

### **Conjunción geográfico-cultural**

Ejemplo claro sería la conjunción de situaciones geográficas particulares como altas temperaturas y gran humedad, presentes en África ecuatorial, favorecedoras de la proliferación de hongos, asociada a las características culturales de las sociedades locales, que cultivan el maní y lo almacenan de manera que no previene el desarrollo del *Aspergillus flavus*, con la consiguiente contaminación alimentaria con “aflatoxina” que segrega el hongo y que se ha demostrado causante de tumores únicos o multicéntricos del hígado. Otro tanto ocurre con la contaminación con la “ocrotolina” producida por el *Penicillium verrucosum*, causante de epitelomas de las vías urinarias, entre los agricultores de la cuenca danubiana, productores de maíz.

### **Efecto terapéutico**

El tratamiento de un primer tumor podría inducir el desarrollo de una segunda neoplasia a través del efecto mutagénico que pudiera provocar, como ocurre con los fármacos alquilantes. Lo sugiere la elevada frecuencia de aparición de leucemias, linfomas o tumores de la vejiga luego de una quimioterapia exitosa con mostazas nitrogenadas.

Otro tanto ocurre con la administración de productos hormonales estrógeno derivados, como el conocido ejemplo del tamoxifeno utilizado para el tratamiento del cáncer de mama, posible inductor de un segundo cáncer en endometrio.

El uso diagnóstico o terapéutico de radiaciones puede ser causante de sarcomas en las zonas irradiadas por tumores de mama o pelvianos; o del cáncer del tiroides, luego de la irradiación del cuello por linfomas, etcétera.

### **Asociaciones infrecuentes**

Un pequeño grupo de asociaciones, con muy baja incidencia estadística, se deberían puramente al azar o a procesos aleatorios.

## PROPUESTA DE CLASIFICACION PARA LOS TPM

Proponemos una clasificación basada en los conocimientos actuales sobre su etiología genética y los factores patogénicos eficientes y necesarios para su desarrollo, que ofrece interesantes posibilidades para la prevención y terapéutica:

### Clasificación Etiopatogénica de los TPM

<b>Genéticos</b>	(Tipo I)	a) <b>Hereditarios</b> (ej. retinoblastoma) b) <b>Adquiridos</b> (ej. alteración de p53)
<b>Ecológicos</b>	(Tipo II)	a) <b>Hábitos</b> personales (ej. fumadores) b) <b>Tecnológico</b> industriales (ej. polivinilo) c) <b>Geográfico-culturales</b> (ej. aflatoxina) d) <b>Infecciones</b> regionales (ej. schistosoma, VHC) e) <b>Radiaciones naturales</b> (ej. rayos UV o X)
<b>Terapéuticos</b>	(Tipo III)	a) <b>Medicamentos</b> (ej. mostasa nitrogenada) b) <b>Radiaciones</b> (ej. radioterapia)
<b>Azar</b>	(Tipo IV))	<b>Aleatorios</b>

## PAUTAS TERAPEUTICAS

La clasificación propuesta presenta un considerable interés clínico por las posibilidades que permite en el campo de la prevención, el diagnóstico temprano y la terapéutica de los TPM:

### **Tipo I a**

En este grupo se pueden reconocer los cánceres familiares por estudios genéticos y abren las perspectivas de investigaciones en terapias génicas a través de la ingeniería genética.

### **Tipos I b y II**

Podrán beneficiarse de acciones de prevención primaria: evitando las causas ecológicas reconocibles. Y prevención secundaria: definiendo los grupos de riesgo para seguimiento apropiado.

### **Tipo III**

Obliga al desarrollo de estrategias de tratamientos libres de efectos mutagénicos o de promotores tumorales.

### **Tipo IV**

La existencia de asociaciones aleatorias al menos nos alerta sobre la necesidad de un seguimiento meticuloso de todo paciente neoplásico en período libre de enfermedad y aun cuando se lo considere curado de su primer tumor.

## PAUTAS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES SUSCEPTIBLES DE PADECER TPM

1) Para el grupo que incluye: *mama, endometrio, ovario, colon y melanomas*. En cada consulta periódica programada revisar la piel, las mamas, el aparato genital y colorrectal.

- Pedir estudios al menos semestrales de:
  - CA 15-3, CA 125, CA 19-9, + CEA.
  - Sangre oculta en materias fecales.
  - Eritrosedimentación, LDH.

- Anualmente efectuar:
  - Mamografía.
  - Ecografías pelviana y transvaginal.
  - Fibrorrectocolonoscopia.

2) Para el grupo que incluye: *pulmón, orofaringolaringe, esófago y vejiga*. En cada consulta periódica programada revisar la boca, fauces, faringe y laringe, ganglios del cuello y clínica del tórax.

- Pedir estudios semestrales:
  - Eritrosedimentación, Sedimento urinario, LDH.
  - Radiografías de tórax F y P.
  - Ecografía de pelvis.
  - Citología de expectoración (si hay tos).

- Anualmente efectuar:
  - Laringofibroscofia.
  - Broncofibroscofia.

Cuando se trata de mujeres fumadoras, tener en cuenta el control de: *cuello uterino* por colposcopia y PAP.

3) Para pacientes neoplásicos en *período libre de enfermedad* o con *larga sobrevida*, establecer su ubicación en un posible grupo de riesgo y planear el control de los *órganos blanco*.