

## Segundo primario pulmonar en pacientes con diagnóstico de cáncer prostático: Informe de dos casos

Sergio Romero-Díaz,\* Paúl Ángel Flores-Bello,† José de Jesús López-Luna,§ Miguel Ángel Salazar-Lezama,† Arturo Cortés-Téllez,|| Daniel Mendoza-Posada<sup>II</sup> 

\*Residente del tercer año de Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER); †Servicio Clínico de Tuberculosis, INER; §Departamento de Anatomía Patológica, INER; ||Servicio Clínico de Oncología Neumológica, INER.

Trabajo recibido: 28-VI-2011; aceptado: 10-XI-2011

**RESUMEN.** Los tumores segundo primario, también denominados neoplasias primarias malignas múltiples (NPMM) son poco frecuentes. Fueron descritos por Billroth en 1889. Sin embargo, a partir de 1974, BC Tan informó un aumento en su frecuencia. Asimismo, se determinó que la incidencia de esta entidad ha aumentado en décadas recientes y, probablemente, está destinada a incrementar en relación con la edad. El objetivo de esta presentación es informar de dos casos con NPMM en pacientes de edad avanzada. El primer caso, incluye la asociación entre cáncer de células no pequeñas, variedad bronquioloalveolar metacrónico asociado a un adenocarcinoma de próstata. El segundo caso, involucra la asociación de un carcinoma adenoideo quístico sincrónico con un adenocarcinoma de próstata.

**Palabras clave:** Neoplasias primaria maligna múltiple, cáncer de próstata, tumor sincrónico, tumor metacrónico, factores de riesgo.

**ABSTRACT.** Second primary tumors also called multiple primary malignant neoplasms (MPMN) are rare. They were initially described by Billroth in 1889. However, since 1974, B. C. Tan reported an increase in frequency. Also, it was determined that the incidence of this entity had increased in recent decades and probably it would be related with elderly age. The aim of this paper is to report two cases of MPMN in elderly patients. First case included a non-small cell cancer variety of bronchiole-alveolar metachronous associated with prostate adenocarcinoma. The second case included a primary pulmonary adenoid cystic carcinoma in conjunction with a prostate adenocarcinoma.

**Key words:** Multiple primary malignant neoplasms, prostate cancer, synchronous tumors, metachronous tumors, risk factors.

### INTRODUCCIÓN

La presentación de una neoplasia primaria maligna múltiple (NPMM) es más común en pacientes de edad avanzada. No obstante, se ha informado que la frecuencia en general oscila entre 1.2 y 11%.<sup>1</sup>

Asimismo, cabe destacar que los pacientes con enfermedad oncológica documentada tienen un riesgo 1.29 veces mayor para desarrollar un segundo primario al compararse con la población en general. Este dato ha permitido calcular que entre 3 y 20% de estos pacientes, pueden desarrollar un segundo tumor durante su vida; los más frecuentes son el sincrónico de pulmón (6.6%) y el metacrónico asociado con cáncer de próstata (16.2%).<sup>2,3</sup> El tiempo que se emplea para definir la presencia de una neoplasia sincrónica o metacrónica deriva de la descripción realizada por Brown *et ál.*, quienes definen las lesiones sincrónicas cuando el tiempo entre ambas es menor de seis meses y metacrónica cuando es superior a ésta.<sup>4</sup>

El objetivo principal al presentar estos casos, es ampliar la evidencia y el conocimiento sobre la relevancia del seguimiento clínico en los pacientes a quienes les es diagnosticado cáncer primario. Se enfatiza el origen primario de la neoplasia, así como la importancia del tabaquismo y la edad de presentación como factores de riesgo para desarrollar NPMM.

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

#### Caso clínico uno

Varón de 65 años, historia de tabaquismo activo con índice tabáquico (IT) de 31.5 paquetes/año. Niega antecedentes de cáncer en la familia. Fue sometido a prostactectomía por cáncer *in situ* hace cuatro años, sin tratamiento adyuvante. Asimismo, manifestó no haber tenido seguimiento del nivel sérico de antígeno prostático específico (APE). En los últimos dos años refiere tos seca, astenia, adinamia, pérdida de peso

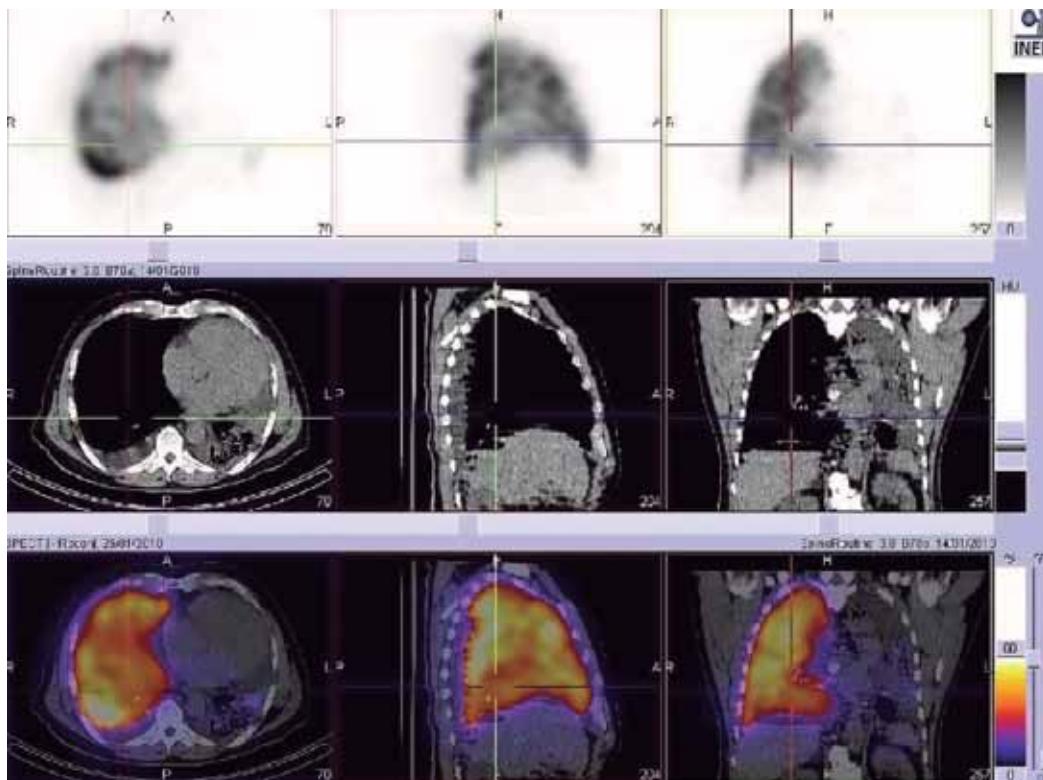
Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

de 7 kilogramos en seis meses y disnea al caminar 100 metros. Durante la exploración física se destaca la presencia de síndrome de consolidación del hemitórax izquierdo. Los análisis sanguíneos dentro de los límites son normales. El nivel sérico de APE al ingreso fue de 2 ng/L (normal menor a 4 ng/L). La

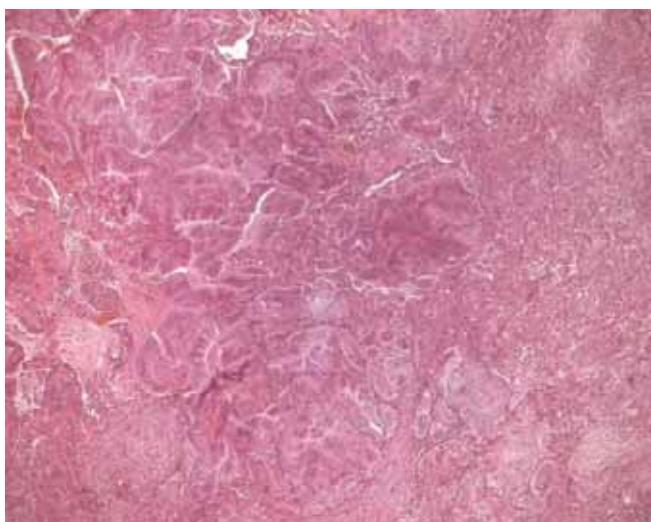


**Figura 1.** Radiografía de tórax posteroanterior. Opacidad izquierda completa con desplazamiento traqueal y disminución de los espacios intercostales ipsilateral.

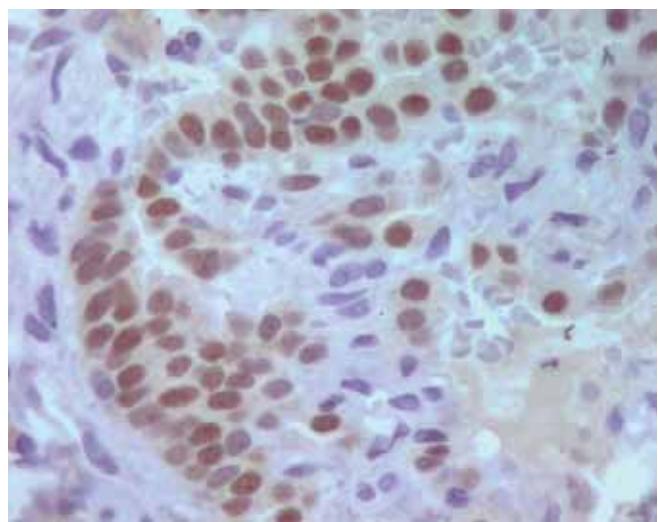
espirometría mostró obstrucción moderada (capacidad vital forzada del 80%, volumen espirado durante el primer segundo del 61%, relación VEF<sub>1</sub>/CVF de 0.59) sin respuesta al broncodilatador, aunque, durante la medición de volúmenes pulmonares por pletismografía se confirmó un patrón mixto (capacidad pulmonar total del 65%). La radiografía de tórax evidenció una opacidad homogénea izquierda de todo el hemitórax izquierdo (figura 1), sin datos de adecuada perfusión ni ventilación acorde con el informe de la tomografía computada con emisión de positrón simple (SPECT/TC), (figura 2). Asimismo, fue sometido a estudio de broncoscopia con hallazgos sugerentes de infiltración tumoral en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo. Los reportes de patología y microbiología fueron negativos; por esta razón se decidió realizar minitoracotomía derecha para toma de biopsia pulmonar a cielo abierto. El diagnóstico patológico requirió de tinciones por inmunohistoquímica que mostraron positividad para el factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1), (figura 3) y negativo al APE (figura 4). El diagnóstico final fue adenocarcinoma bronquioloalveolar subtipo no mucinoso (figuras 5 y 6). Dada la extensión tumoral se clasificó como estadio clínico IV. El paciente no acudió a su evaluación subsecuente, por esta razón, no recibió tratamiento y se encuentra a libre evolución clínica.



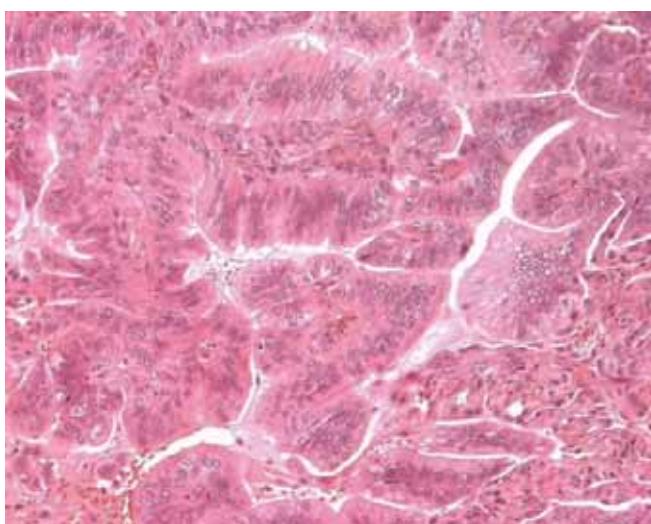
**Figura 2.** SPECT/TAC: Gammagrafía ventilación-perfusión de tórax. La tomografía axial computada muestra una imagen hiperdensa completa del hemitórax izquierdo, con desviación del mediastino en forma ipsilateral y la presencia de imágenes hiperdensas nodulares derechas. Gammagrafía ventilatorio-perfusionario con pulmón izquierdo afuncional, el cual no perfunde y no ventila; hipertrofia compensatoria derecha, derrame pleural posterior derecho e izquierdo y cardiomegalia con aortoesclerosis.



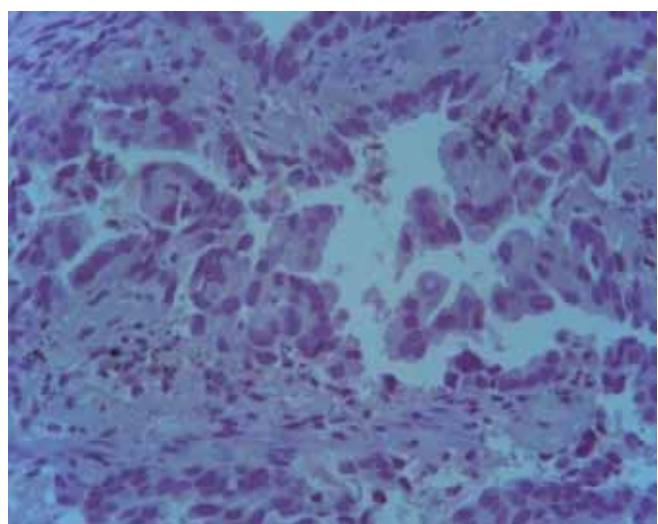
**Figura 3.** Fotomicrografía (magnificación original, X 5; tinción hematoxilina-eosina). A bajo aumento, muestra un amplio número de células epiteliales cilíndricas grandes desorganizadas.



**Figura 5.** Fotomicrografía (magnificación original, X 40; inmunohistoquímica marcado para TTF-1), muestra inclusiones positivas nucleares.



**Figura 4.** Fotomicrografía (magnificación original, X 20; tinción hematoxilina-eosina). A mayor aumento muestra una neoplasia con población de células sorprendentemente columnares con núcleos de ubicación céntrica e hipercromáticos y figuras mitóticas fácilmente identificables.



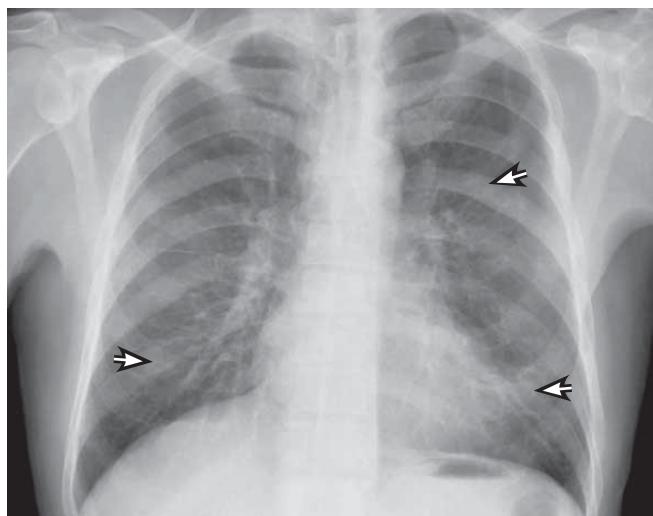
**Figura 6.** Fotomicrografía (magnificación original, X 40; inmunohistoquímica marcado para antígeno prostático específico), no muestra inclusiones nucleares.

#### Caso clínico dos

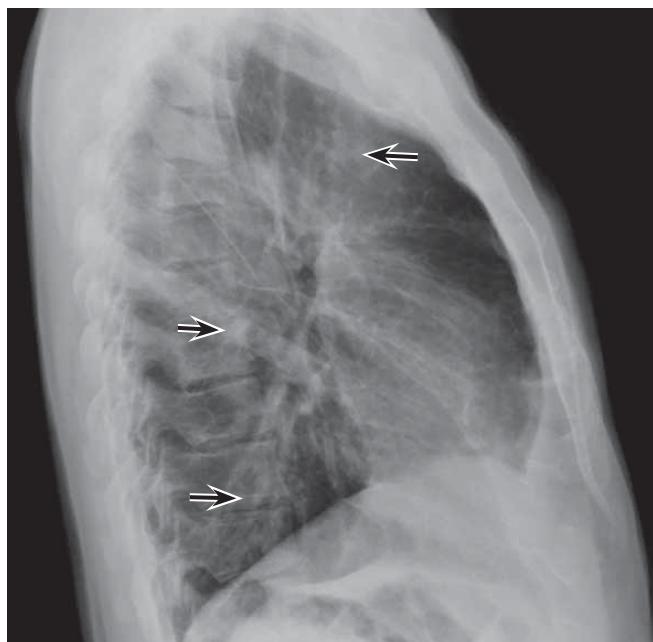
Varón de 69 años de edad, exfumador con IT de 6 paquetes/año. Sin antecedentes de cáncer en la familia. Manifestó tres meses con disnea al subir escaleras, tos con expectoración hialina, sudoración nocturna, fatiga, hiporexia; también, síntomas urinarios caracterizados por polaquiuria, disuria y hematuria terminal. Recibió

tratamiento ambulatorio con salbutamol, trimetropim/sulfametoazol y ketoconazol durante 10 días, sin embargo, 20 días antes de su ingreso se agregó disnea en reposo. Al ingreso, en la exploración física era evidente un aspecto general caquéctico, se identificó un ganglio en región cervical derecha de 4 cm, consistencia dura, no móvil y adherido a planos profundos. En tórax se auscultaron estertores gruesos en área interescapulo-vertebral derecha. Entre los análisis séricos destacaron

leucocitos totales de 15.9 células/mm<sup>3</sup> y un nivel sérico de APE de 4.246 ng/mL (valor normal menor a 4 ng/mL). La gasometría arterial al aire ambiente con hipoxemia grave ( $\text{PO}_2$  37.9 mmHg, saturación del 69.9%). La espirometría con obstrucción muy grave al flujo aéreo (CVF del 31%, VEF<sub>1</sub> del 25% y una relación VEF<sub>1</sub>/CVF de 0.62) sin respuesta a broncodilatador. La radiografía

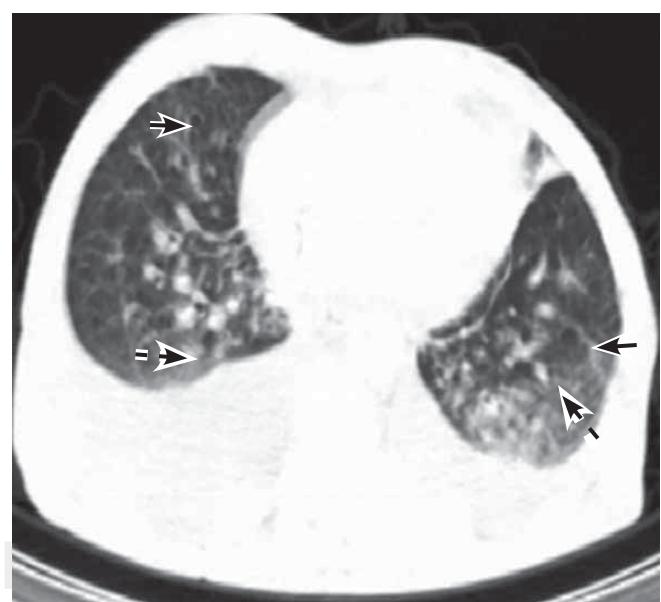


**Figura 7.** Radiografía de tórax posteroanterior. Opacidades retículonodulares difusas predominio en región inferior (→; líneas continuas).

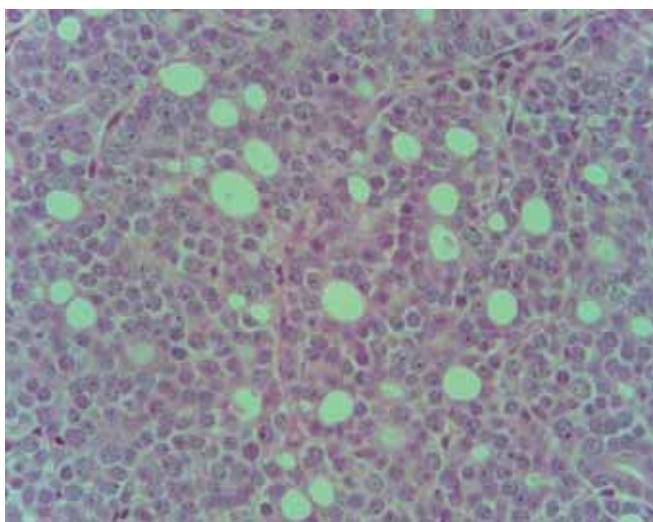


**Figura 8.** Radiografía lateral derecha tórax. Opacidades nodulares difusas de bordes irregulares (→; líneas continuas).

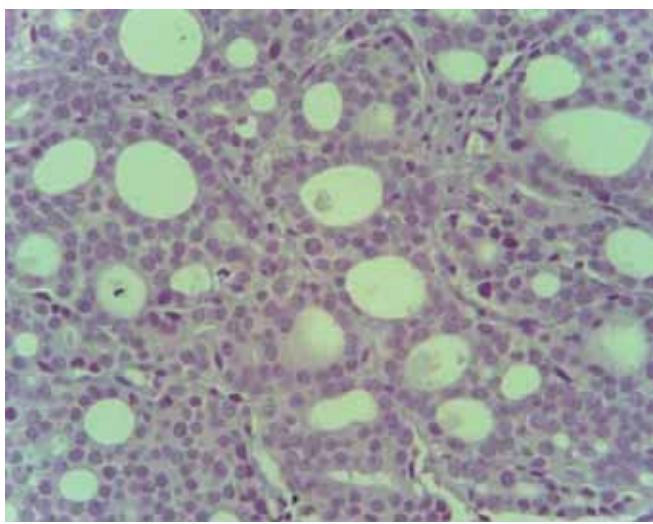
de tórax mostró opacidades retículonodulares difusas de predominio en lóbulos inferiores (figuras 7 y 8); la tomografía axial computada con hiperdensidades nodulares difusas y vidrio deslustrado (figura 9). Fue sometido a broncoscopia sin evidencia de tumoración endobronquial. Dado los antecedentes urinarios se decidió realizar ultrasonido (US) prostático, que mostró la próstata con bordes lobulados, tamaño de 39 x 41 x 39 mm en sus diferentes ejes, ecotextura heterogénea con múltiples imágenes hipoeocoicas de aspecto nodular y distribución difusa; además, cabe destacar la presencia de vascularidad intralesional visualizado con el método Doppler color e imagen nodular localizada en la zona periférica izquierda, datos compatibles con un proceso maligno. Se decide realizar inicialmente biopsia del ganglio cervical cuyo informe patológico fue carcinoma adenoideo quístico con inmunohistoquímica para APE negativo (figuras 10 y 11) y TTF-1 positivo. Los hallazgos prostáticos por ultrasonografía justificaron realizar una biopsia guiada con US, el informe patológico fue adenocarcinoma prostático Gleason 7, estadío clínico IV (figura 12). Como parte del manejo integral se decidió realizar orquiectomía bilateral en hospital de segundo nivel (medida antiandrogénica). De igual forma, recibió tratamiento basado en quimioterapia con paclitaxel, carboplatino y ácido zoledrónico. Durante el segundo y



**Figura 9.** Tomografía axial computada de tórax. La tomografía axial computada de tórax muestra la presencia de imágenes hipodensas parcialmente definidas a nivel inferior izquierdo (→; líneas continuas), alternando con otras hiperdensas bilaterales (- →; líneas punteadas), así como la presencia de vidrio deslustrado y derrame pleural bilateral.



**Figura 10.** Fotomicrografía (magnificación original, X 20; tinción hematoxilina-eosina). Con patrón de crecimiento cribiforme, constituida por células cúbicas bajas con citoplasma eosinófilo, núcleo hipercromático, con la presencia de mitosis atípicas.

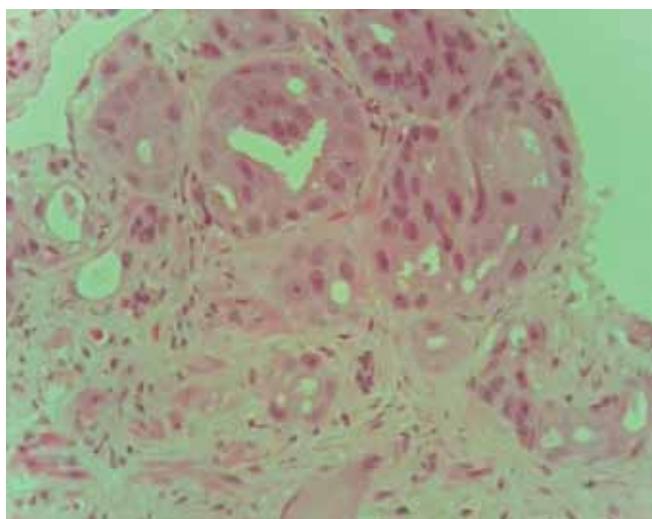


**Figura 11.** Fotomicrografía (magnificación original, X 40; inmunoquímica marcado para antígeno prostático específico), no muestra inclusiones nucleares.

tercer mes de seguimiento, el nivel sérico de APE fue 67.6 ng/mL y 150 ng/mL, valores por encima de lo normal que se asocian con mala respuesta al tratamiento implementado. El paciente continuó con seguimiento y manejo de dolor.

## DISCUSIÓN

Presentamos dos casos de varones con historia clínica similar en tres aspectos que consideramos trascen-



**Figura 12.** Fotomicrografía (magnificación original, X 40; tinción hematoxilina-eosina). Lesión neoplásica epitelial maligna, constituida por formaciones tubulares irregulares con estroma entre ellas, alternando con áreas cribiformes (en izquierda) y cordones, permeación perineural. Las células neoplásicas son grandes, pleomórficas, pérdida de la polaridad, citoplasma eosinófilo moderado, finamente vacuolado, núcleos redondos a ovoides con cromatina granular dispersa y núcleo rojo prominente: adenocarcinoma con suma de Gleason 4 A + 3 C = 7 con permeación perineural.

denciales: 1) la edad de presentación; 2) la asociación entre cáncer de próstata y de pulmón; y 3) la historia de tabaquismo.

Varias teorías han postulado los factores de riesgo para el desarrollo de NPMM. Se destacan los antecedentes familiares oncológicos, alteraciones hormonales e inmunológicas, tratamientos previos para el cáncer primario, aumento de la supervivencia en los pacientes con cáncer, consumo de alcohol y la exposición al humo del tabaco. Aunque no se define con precisión el rango de edad más común en este tipo de neoplasias, la mayoría son descritas entre la quinta o sexta década de la vida. Varios autores coinciden que a mayor edad, avanzada mayor en el riesgo para el desarrollo de NPMM.<sup>5-7</sup> Entre los mecanismos que explican la asociación de cáncer y edad incluyen: 1) longitud de tiempo de la carcinogénesis; 2) cambios moleculares relacionados con el envejecimiento; y 3) cambios moleculares en el ADN relacionados con la exposición ambiental.<sup>8</sup> Las características generales de las NPMM se encuentran establecidas por los criterios de Warren y Gates e incluyen: 1) neoplasias no similares y separadas por tejido sano; 2) patrón histológico diferente; y 3) haber descartado la posibilidad de metástasis.<sup>8</sup>

De acuerdo con nuestro conocimiento, informes previos han explorado la asociación entre cáncer de próstata y de pulmón que se aplican a los casos actualmente presentados. Entre las conclusiones, se afirma que existe mayor riesgo de presentar un segundo primario de origen pulmonar luego de haberse documentado un cáncer primario de próstata o de vía urinaria en general.<sup>3</sup> Una de las descripciones es proporcionada por Kawakami *et ál.*, quienes describieron de forma retrospectiva 312 pacientes con cáncer de próstata. Entre los resultados más relevantes destacaron que los pacientes con cáncer de próstata tienen mayor riesgo de un segundo primario (RR 0.71, 95% IC 0.45-1.4); asimismo, entre los pacientes con NPMM (cuyo diagnóstico primario fue cáncer de próstata), un factor que se asoció con mal pronóstico fue el estadío avanzado determinado por la clasificación de Gleason ( $p < 0.0001$ ).<sup>9</sup> Cabe destacar que aparentemente entre los pacientes con NPMM, la mejoría en la supervivencia se asocia con un estadío clínico temprano de cáncer de próstata o cuando el primario no es de origen pulmonar.<sup>10</sup> Por otro lado, se ha informado que los pacientes que desarrollan una segunda neoplasia tienen una supervivencia menor al 50%;<sup>11</sup> empero, cuando la segunda neoplasia es cáncer de pulmón, tienen una menor supervivencia en promedio del 5% a 5 años.<sup>2</sup>

Entre los agentes con potencial carcinogénico que pueden favorecer la aparición de múltiples tumores malignos, el humo de tabaco representa el agente más común. Se ha informado ampliamente sobre la asociación entre el tabaquismo con el desarrollo de neoplasias principalmente de origen epitelial.<sup>12</sup> Entre 20 y 40% de las neoplasias que constituyen las NPMM tienen en común la asociación con tabaquismo, entre ellas el cáncer de pulmón.<sup>5</sup> Existen otros factores que predisponen el desarrollo de neoplasias; entre ellos, la elevada exposición a carcinógenos ambientales y/o factores genéticos innatos. Ambos, potencialmente ocasionan mutaciones en las líneas celulares favoreciendo un crecimiento celular descontrolado. Un ejemplo es el oncogén p53 que juega un papel importante en la muerte/supervivencia celular a través de la regulación AKT, que provoca una disminución de las actividades que prolongan la supervivencia celular en tumores epiteliales.<sup>8</sup> Por lo tanto, debemos continuar alentando a los pacientes para suprimir el tabaquismo, pues como ha sido demostrado ampliamente, es la estrategia terapéutica más efectiva para retrasar todas las complicaciones con las que se le ha relacionado, incluyendo los pacientes con problemas oncológicos.<sup>10</sup>

Está documentado que hasta un 86% de los pacientes con NPMM desarrollan la segunda neoplasia en un lapso de dos años, luego de haber sido diagnosticados

con cáncer primario de próstata.<sup>4</sup> Por esta razón, enfatizamos la importancia del seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata durante los primeros años de haber sido diagnosticados. Dado que el cáncer de pulmón es uno de los más frecuentemente manifestados como segunda neoplasia, en presencia de síntomas respiratorios se debe iniciar un abordaje diagnóstico donde se le incluya como diagnóstico diferencial. Hasta el momento, los estudios de tamizaje en búsqueda de un segundo primario son poco recomendables.<sup>13</sup> Indudablemente, consideramos que la cirugía es la mejor opción terapéutica en etapas tempranas, cuando las lesiones son pequeñas y de fácil abordaje quirúrgico, como ha sido informado en estudios previos.<sup>11,13</sup> Así, estadíos clínicos avanzados requieren ser evaluados por un equipo multidisciplinario para establecer la mejor opción terapéutica.

En conclusión, existen pocos trabajos en la literatura sobre el tema, y su estudio podría ser de gran interés para mejorar el conocimiento de los mecanismos que dan lugar a las segundas neoplasias; así como a estandarizar, tratar y pronosticar de una mejor manera a este grupo de pacientes.

#### Agradecimientos:

Los autores agradecen al Ingeniero en Electrónica, Baltazar Cortés Téllez, por su colaboración en el formato de las imágenes.

#### REFERENCIAS

1. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. *Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature*. Am J Clin Oncol 2003;26:79-83.
2. Rovirosa A, Bellmunt J, López A, Fernández M, Guerra M, Montagut J. *The incidence of second neoplasms in advanced laryngeal cancer. Impact on survival*. Med Clin (Barc) 1994;102:121-124.
3. Crocetti E, Arniani S, Buiatti E. *Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers*. Tumori 1998;84:9-13.
4. Muñoz MA, Jorquerá PF, Malagón RR, Ribas AMT, Muñoz RM. *Multiple malignant neoplasms in patients with prostate tumours in the health district of Leon*. An Med Interna 2005;22:9-14.
5. Haraguchi S, Hioki M, Koizumi K, *et ál.* *Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender*. Respiration 2007;74:192-195.
6. Zamboni M, da Silva CT Jr, Cardoso GP, Toscano E, Roriz W, Cordeiro PB. *Risk predictive factors for the appearing of a second primary lung neoplasms in 104 patients*. Rev Port Pneumol 2004;10:297-303.
7. Toloza EM. *Previous tumour as a predictor of risk of developing lung cancer*. Thorax 2007;62:373-374.

8. Hu NC, Hsieh SC, Chen TJ, Chang JY. *Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review.* Chin Med J (Engl) 2009;122:3091-3093.
9. Kawakami S, Fukui I, Yonese J, et ál. *Multiple primary malignant neoplasms associated with prostate cancer in 312 consecutive cases.* Urol Int 1997;59: 243-247.
10. Yi SZ, Zhang DC, Wang YG, Sun KL. *Clinical features and prognosis of multiple primary tumors of lung combined with other organs-report of 281 cases.* Ai Zheng 2006;25:731-735.
11. Cai CH, Wu BY, Wu DH, Shao Y, Wang MW. *Clinical analysis of 38 elderly patients with early double primary cancers.* Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2004;26:440-442.
12. Las Heras AMM, Mas AG. *Independent multiple primary tumors and second primary neoplasms. Relationship between smoking.* Actas Urol Esp 2010;34:516-521.
13. Mydlo JH, Gerstein M. *Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature.* Urology 2001;58:864-869.

✉ Correspondencia:

Dr. Daniel Mendoza Posada,  
Departamento de Oncología Neumológica, Instituto  
Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael  
Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia  
Sección XVI. México, D.F., 14080  
Teléfono y fax: (55) 5487-1700  
Correo electrónico: danielm3742@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés