

Neoplasias múltiples: Consideraciones sobre su frecuencia

Por

C. Vázquez Albaladejo y R. Sospedra Ferrer

Instituto Valenciano de Oncología (I. V. O.), Valencia

Publicado en la

Revista Española de Oncología

Vol. 26 - Número 1 - 1979

INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER

MADRID

1979

NEOPLASIAS MÚLTIPLES: CONSIDERACIONES SOBRE SU FRECUENCIA

C. VÁZQUEZ ALBALADEJO (*) y R. SOSPEDRA FERRER (**)

Instituto Valenciano de Oncología (I. V. O.), Valencia

RESUMEN

La incidencia de neoplasias múltiples de aparición sincrónica o metacrónica experimenta un auge en servicios especializados. Se estudian las cifras de incidencia en distintos aparatos, los posibles agentes desencadenantes y circunstancias facilitadoras, tanto exógenas como del propio individuo, los condicionantes histopatológicos para su exacta clasificación y todo ello aplicado a la problemática del carcinoma de la segunda mama, destacando la importancia, obvia, del diagnóstico aún en fase infraclínica.

SUMMARY

The incidence of multiple neoplasms having a synchronal or metachronal presentation is increasing. The authors make a review of the problem.

INTRODUCCION

La observación clínica del desarrollo de un segundo carcinoma, podríamos afirmar es cada vez más frecuente en los servicios que practican el seguimiento oncológico, y nos lleva a un análisis crítico de lo que debe considerarse como tal, es decir, a una clara matización de qué es tumor metastásico y qué supone la aparición de otro tumor primitivo expresivo de una canceropatía secuencial.

En este sentido, no cabe duda de que el mejor tratamiento actual del cáncer (con una mayor supervivencia de los enfermos) da la oportunidad a que aparezcan nuevos tumores en distintos órganos. Los índices de aparición de tumores múltiples van experimentando por

(*) Cirujano.

(**) Ayudante de Cirugía.

ello una variación, en sentido creciente, con el paso de los años (FERGUSON, 1961), lo que corrobora estadísticamente la impresión de los clínicos (tabla I).

TABLA I
INDICES DE DETECCION DE TUMORES
MULTIPLES

	Porcentaje
Hurt (1929)	3,3
Warren (1931)	3,7
Stalker (1937)	4,5
Warren (1943)	6,8

Como posibles causas de este aumento podemos indicar:

1. Un mayor interés por parte de los oncólogos en el seguimiento de los enfermos, así como un perfeccionamiento en la metódica de esta prospección y también una mejor asistencia sanitaria.

2. Al empleo de los mejores métodos diagnósticos para una detección precoz de nuevos tumores en enfermos que, por consejo médico, se someten a una vigilancia continuada.

3. El advenimiento en nuestra sociedad de una mayor cultura sanitaria, lo que propicia que este seguimiento del enfermo tumoral sea factible.

4. Al empleo de mejores técnicas terapéuticas, que consiguen en los enfermos mayores supervivencias, dando lugar a la posibilidad de desarrollar un segundo tumor.

Quizá a esto habría que añadir el que si la autopsia fuera rutinaria o al menos alcanzara una mayor difusión en nuestro ambiente, posiblemente el número de neoplasias múltiples detectado fuera mayor. Una de las aportaciones básicas en este sentido, en nuestro país, es la que LLOMBART RODRÍGUEZ hiciera en 1945, con material necrótico (tabla II). Dentro de este esquema habrá que considerar, aunque parezca contrario al planteamiento tradicional, qué papel pueden jugar drogas y radiaciones consideradas como curativas, en cuanto a factores favorecedores de la aparición de un segundo tumor.

Concretamente podemos referirnos a por qué los enfermos afectos de linfomas tratados médicamente tienen 4,4 veces más posibilidades de desarrollar otro cáncer, frente a aquellos que no lo han sido (ARSENEAU, en 425 enfermos), o bien analizar la razón de la aparición de neoplasias múltiples con alto grado de incidencia en los enfermos sometidos a trasplantes de órganos y de neoplasias hematopoyéticas, en pacientes irradiados (LOWENBRAUN).

TABLA II

TUMORES MÚLTIPLES
Estadística necr6psica (*)

NUMERO DE AUTOPSIAS (Cadáveres mayores de tres años)	1948	Porcentaje
Número de dobles tumores malignos	9	0,56
Asociación de tumores malignos y benignos	21	1,07
Asociación de dos o más tumores benignos	12	0,62
Número total de asociación de dos tumores (benignos y malignos)	42	2,15

(*) *Llombart Rodríguez y Jabonero. Instituto Med. Exper., Valladolid. Año 1946.*

Este hecho, unido al potencial efecto carcinogénico que determinadas drogas neoplásicas tienen sobre animales, y quizá el hombre, como, por ejemplo, la inducción de las leucocitosis 1210 en el ratón Cs7-BL/6 con vincristina, y la disminución de las hemolisinas en *enfermos tratados con ametopterina*, FU, y 6-mercaptopurina (FERGUSON, 1961) suponen un reto a nuestro planteamiento, más o menos cartesiano, de lo que es un tumor y a cómo hemos de tratarlo.

Pueden la radiación y los citostáticos actuar de agentes mutágenos para una célula que se encuentre en un estadio intermedio precanceroso (SWARTZ, 1973), extremo que se confirma en la especie animal, en la que BERENBLUT llama carcinógenos esenciales a determinados productos antiblásticos. En estas experiencias se han obtenido porcentajes de carcinogénesis superiores a los de la propia nitrosourea (37,4 % frente a 33,8 % en la rata).

Así llegamos a tener la posibilidad de una mayor incidencia neoplásica en personas de cromosopatías previas (anemia de FANCONI, ataxia telangiectásica) (LOTZ y col., 1975), lo mismo que sucede en animales por selección genética o por efecto de taras hereditarias de virus onc6genos, tóxicos exógenos o fallos de su sistema de inmunovigilancia.

La teoría de la inmunodepresión explicaría la génesis de algunas de estas neoplasias que pudiéramos llamar «secundarias o presuntamente inducidas». Estos fenómenos inmunodepresivos es posible que intervengan en la sucesiva aparición, según se desprende de los siguientes hechos experimentales y clínicos:

a) Más dificultosa represión del papiloma de SHOPE cuando se administra al animal ametopterina (ALLISON).

b) Mayor frecuencia tumoral en la rata por la acción de virus SV40, si los animales son timoidectomizados.

c) Menor sensibilidad al DNBC al producirse en el hombre la recidiva (ROMIEU).

A ellos habría que añadir la mayor incidencia neoplásica (linfomas y leucosis) de la población irradiada por las explosiones atómicas (ANDERSON, 1972), o bien el caso citado por BOWEN, de neoplasias genitales múltiples tras los cambios inmunológicos provocados con motivo de un trasplante renal.

Los tóxicos exógenos también pueden jugar un importante papel en la producción de neoplasias multicéntricas. Así, en fumadores se observa un trastorno epitelial multicéntrico, con hallazgo de múltiples carcinomas *in situ* en sus bronquios (ACKERMANN), pudiéndose obtener experimentalmente, por medio del tabaco, papilomas broncogénos múltiples (LOMBART BOSCH). Si a esta situación de influjo tóxico se sobreañade carencia alimentaria, el tipo de tumor puede tener una estirpe histológica determinada; por ejemplo, los carcinomas broncogénos inducidos en el hámster dorado sólo son epidermoides cuando hay carencia de vitamina A (SAFFIOTTI).

Tan directas correlaciones hacen que sea posible la aparición de neoplasias múltiples, sobre todo en un mismo sistema orgánico, sometido a las homólogas influencias. En efecto, hasta los dos años de tratamiento de un carcinoma pulmonar, existe una posibilidad del desarrollo de un segundo tumor en un 2,1 por 100, y hasta los cinco años en un 3,1 por 100 (MARUFF, 1975).

DISCUSION

La problemática que plantea la posible aparición de un segundo cáncer requiere una serie de condiciones, que pasamos a considerar a continuación:

A) En primer lugar, las características que ha de reunir el tumor para ser considerado como segunda neoplasia y su relación con el anteriormente tratado, si es que la pudiera haber.

Ya en 1968 lo precisó BILLROTH (según recuerdan PENNEL y KAPSINOW (1962), siendo su criterio:

1. Cada tumor debe tener una apariencia histológica diferente.
2. Los tumores deben estar separados y situados en órganos distintos.
3. Cada tumor ha de producir su propia y separada metástasis.

Otros criterios más liberales, aceptados por numerosos investigadores, fueron desarrollados por WARREN y GATES en 1932:

1. Cada tumor ha de ser maligno.
2. Cada tumor ha de ser histológicamente distinto.
3. Ninguno de ellos ha de ser metastásico del otro, ni de cualquier otro tumor.

Los criterios de valoración histológica para precisar los tumores primitivos de los metastásicos, aunque para CUTLER (1962) son básicos, no siempre son fáciles de establecer, considerando que muy frecuentemente los tipos histológicos son parecidos. Por ello, BLACK y CHABON (1969) opinan que deben considerarse tumores primitivos aquellos que conserven una diferenciación celular marcada y se dé un espacio de tiempo, entre uno y otro, de cinco años, sin señales de metástasis en los casos en los que los dos posean un mismo tipo histológico.

LEIS (1969) suscribe este mismo criterio, pero es EFESCH (citado por SPRATT y DONEGAN, 1969) el que adopta una postura más laxa, considerando un tumor como primitivo (aunque aparezca sincrónicamente con otro), si se puede excluir la presencia de metástasis en otras localizaciones.

HAAGENSEN (1973) recurre fundamentalmente a las bases clínicas, por considerar que, en la mayoría de los casos los carcinomas múltiples y sobre todo los mamarios, son tan parecidos que es difícil tener la certeza de que sean diferentes; por ello considera un segundo tumor como primitivo, cuando no hay evidencia de diseminación loco-regional de otro y cuando no hay metástasis demostrables del mismo.

En definitiva, es evidente que la catalogación de la segunda neoplasia, ya sea sincrónica o metastásica, se establece en base a una serie de criterios clínicos e histopatológicos que en pocas ocasiones plantean problemas en la práctica, pudiendo distinguir si se trata de un tumor primitivo o de uno secundario.

B) La presencia en un mismo organismo de tumores múltiples puede tener lugar:

1. En el mismo órgano.
2. En el mismo sistema embriológico (caso de tumores de un mismo tejido o de órganos pares).
3. En sistemas distintos.

Todo ello cumpliendo las premisas histológicas anteriormente citadas.

Refiriéndonos a su frecuencia, los tumores múltiples primarios son más frecuentes en un mismo organismo, seguidos de los de órganos dobles y más raros los de un mismo sistema. Los polisistémicos son mucho más raros.

Cuando un mismo tejido se encuentra en toda su extensión sometido a estímulos carcinogénicos, es lógica la aparición de tumores múltiples; es el caso de la piel, cavidad oral, mamas y, en general, de todo el tubo digestivo. Su incidencia es variable y existe un aumento porcentual en el caso de que existan lesiones preneoplásicas (por ejemplo, en leucoplasias y pólipos), o que se produzcan lesiones precancerosas *in situ* (tabla III).

TABLA III

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS MULTICENTRICAS

	Porcentaje
Piel	6 a 16
Cavidad oral	8,7 (Clínica Mayo).
Estómago (aden.)	2,18 " "
Colon y recto	4,3 " "
Sistema nervioso central	4,9 " "
Tiroides	25 (Crile) a 80 (Clark).
Tracto urinario	3
Cérvix, vagina y vulva	19
Laringe, faringe y esófago	1,5

En esta incidencia hay que considerar que el factor de simultaneidad o sincronismo tiene una valoración distinta, sobre todo si se considera sincrónico al tumor que aparece dentro del primer año del tratamiento anterior, lo que incluye prácticamente el 65 por 100 de los observados.

Refiriéndonos al cáncer de colon, cree LANGVAD (1968) que puede ser la expresión morfológica localizada de un proceso que afecte a todo el organismo; las estadísticas apoyan este aserto (tabla IV), y la experiencia clínica lo corrobora, dada la alta frecuencia de recidivas que se observan en la porción distal del tubo digestivo, tras la exéresis de tumores en tramos y en especial del segmento colo-rectal.

TABLA IV

CARCINOMAS MULTIPLES DE COLON

Múltiples y generalmente simultáneos

	Año	Casos	Porcentaje
Hultborn	1952	809	4,1
McGregor	1958	1.888	5,3
Moertel	1958	6.012	4,3
Rosenthal	1960	1.110	4,8

Estas ideas sobrepasan lo puramente especulativo, aconsejando exéresis más radiales o totales de un órgano para evitar su aparición. El problema es si el enfermo vivirá lo suficiente a consecuencia de su primer tumor como para desarrollar otro, o si por el contrario no tendrá esta opción, dada la agresividad de aquél; en este sentido es muy interesante el estudio de CARDA ABELLA (1976) sobre el isoenzimograma de la LDH de la mucosa gastro-cólica en enfermos afectados de neoplasias malignas. Dicha enzima, considerada por WARBURG como clave de la vía glicolítica, presenta un aumento de la fracción M(LDH-5) en los tejidos cancerosos (anaerobióticos), habiendo observado dicho autor que, en dos casos en que esta fracción estaba elevada en el borde libre de la sección quirúrgica, se presentó la recidiva local antes de los tres meses. Tenemos por tanto, quizá, un índice biológico de hasta qué punto la mucosa, de forma imperceptible para el cirujano, puede estar afectada por el proceso tumoral. Pueden, en un futuro, ser la guía del bisturí los procedimientos bioquímicos.

Los órganos pares tienen otros índices de incidencia frente a los tumores múltiples. Ellos son evidentemente mayores, comprobables en la estadística (tabla V) y referida al ovario. En cuanto a su asociación con otros tumores, de 176 enfermas de la Sociedad Ginecológica de Nueva York con carcinoma ovárico, 36 habían tenido cáncer en otro órgano con anterioridad, en mama 23, en endometrio 7, en colon 3 y 3 en otras localizaciones (GREENE y GRUSETZ, 1969).

TABLA V

CARCINOMA BILATERAL DE OVARIO (*)

	Porcentaje
<i>Walter y cols.</i>	16,7
<i>Schmitz y Majewski</i>	34,6
<i>Pearse y Berhman</i>	38,8
<i>Randall</i>	45,4
<i>James</i>	42,4
<i>Munnell y Taylor</i>	27

(*) De Vita. Seminarios de Oncología. Junio 1976. Edit. Panamericana.

C) La tercera consideración que se puede establecer en los tumores múltiples es la que se deriva de su clasificación, teniendo en cuenta el momento de su aparición. Esta es:

1. Carcinomas sincrónicos o simultáneos.
2. Carcinomas metacrónicos o sucesivos.
3. Carcinomas metastásicos (que obviamente no se consideran aquí).

Pero este planteamiento ha de ser sólo orientativo y empleado con la convicción de que no supone prácticamente valor alguno desde un ángulo estrictamente científico, dado que la detección cronológica y genética de un tumor depende de una gran cantidad de circunstancias.

Quizá dos de las más importantes sean la disponibilidad de medios técnicos adecuados para establecer un diagnóstico correcto y el tiempo que el enfermo tarda en consultar a un facultativo su dolencia. A este respecto, es interesante el estudio que sobre la importancia de la demora en la consulta médica hicimos en la Unidad Oncológica del Hospital Provincial de Valencia en 1977, con nuestro maestro, con el profesor CANO IVORRA, sobre 456 enfermas mastectomizadas, y que demostró de modo contundente las repercusiones que sobre el porvenir de la enfermedad tiene este retraso diagnóstico. Los resultados, aunque esperables, no por ello son menos interesantes e indican que el grado evolutivo, el estadio clínico, el pronóstico y la supervivencia son tanto peores cuanto mayor es el tiempo que alcanza dicha demora. Las causas de la misma, aunque no es el momento de detallarlas, no siempre son imputables a la propia enferma, sino a veces dependen del entorno de la medicina social que le rodea (figuras 1, 2 y 3).

Se podría en este sentido afirmar que existen neoplasias múltiples de producción simultánea con manifestación clínica coetánea o sucesiva; es decir, que no siempre un tumor metacrónico en su detección ha tenido una génesis por este orden, sino que tumores originados simultáneamente pueden manifestarse en clínica con diferencias a veces de años.

Si se admite que el cáncer nace de 100 células y que puede permanecer oculto hasta que alcanza 23 TD (TD = tiempo de duplicación), y considerando que este factor TD para la mama se calcula en 3,5 meses, la evolución subclínica del tumor es de cinco a siete años, lo que nos hace comprender la artificiosidad de las clasificaciones. Se calcula que las tres cuartas partes de la evolución tumoral son subclínicas, alcanzando el período de incubación del cáncer en los animales de hasta un año, pero en el hombre puede llegar a los 30 años (VALLADARES, 1977); consecuentemente, en el 90 % de los tumores humanos su fase clínica oscilaría entre los 6 meses y los 5,5 años.

En el caso de las metástasis del cáncer de mama, suponiendo un TD de 2,2 meses, le confiere un período de ocultamiento de 4 a 5 años (TUBIANA, 1975). Esto supone que el 50 % de las metástasis han empezado su crecimiento 2 años antes de que el tumor sea clínicamente detectable. No cabe duda de que estos datos, de ser aplicables con carácter general, significarían un reto al planteamiento tradicional de la temática cancerológica.

DEMORA Y COMPROMISO AXILAR

(Número total de enfermas: 456)

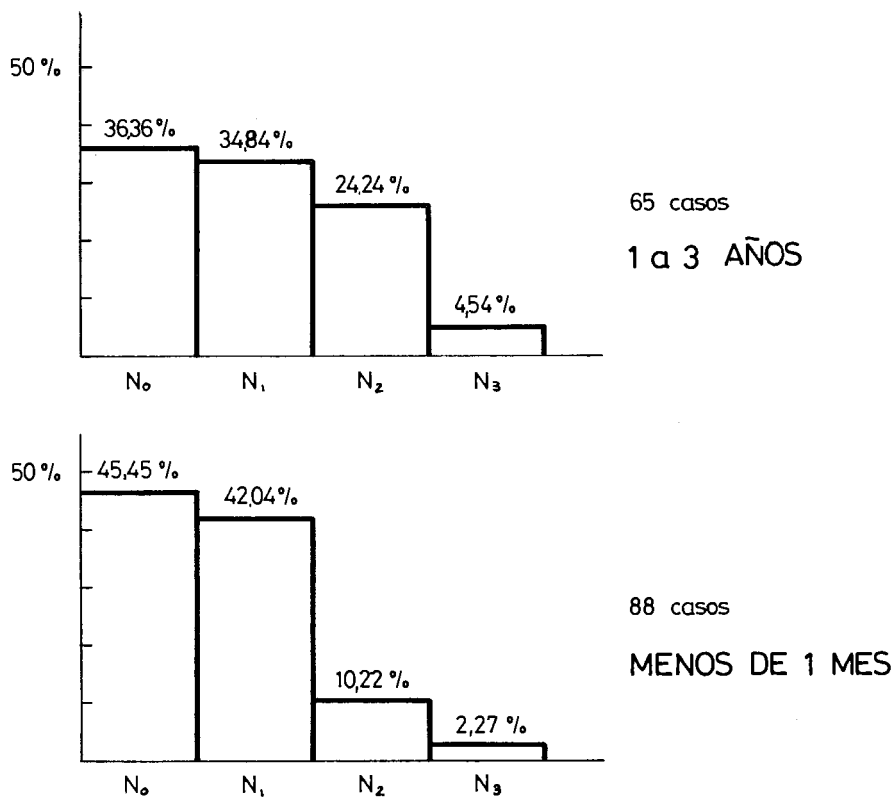


FIGURA 1

DEMORA Y GRUPO CLINICO

(Número total de enfermas: 456)

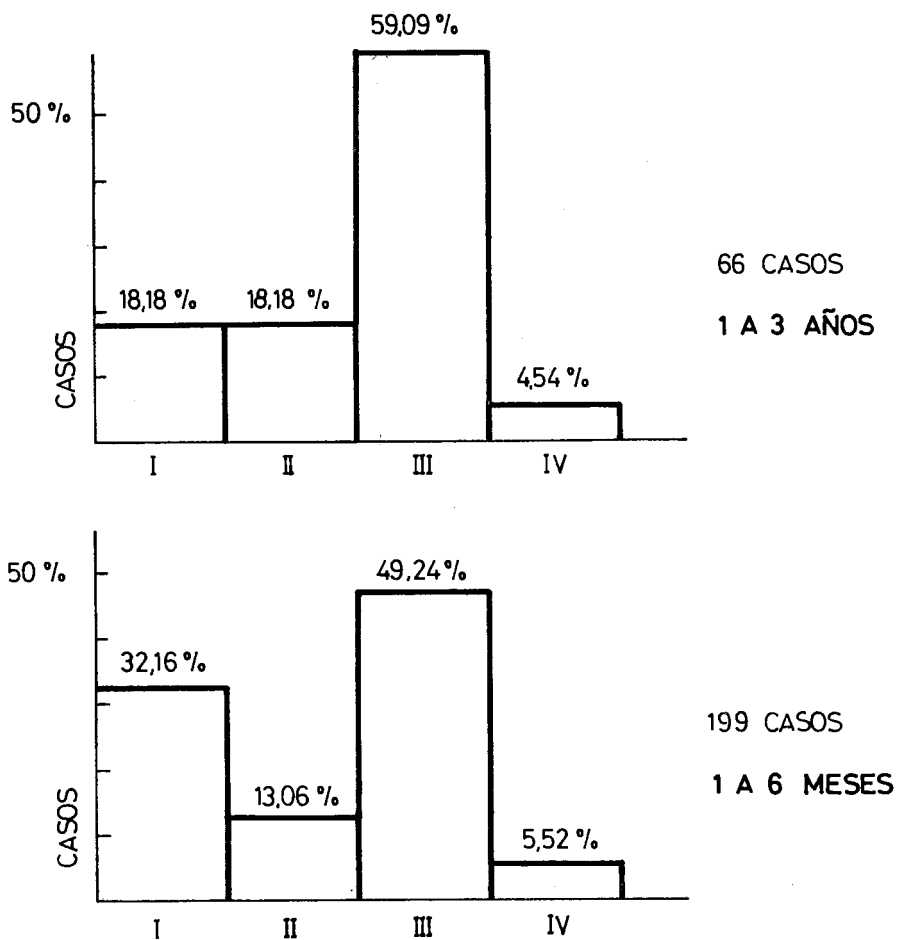


FIGURA 2

DEMORA Y MORTALIDAD CINCO AÑOS

(Número total de enfermas: 456)

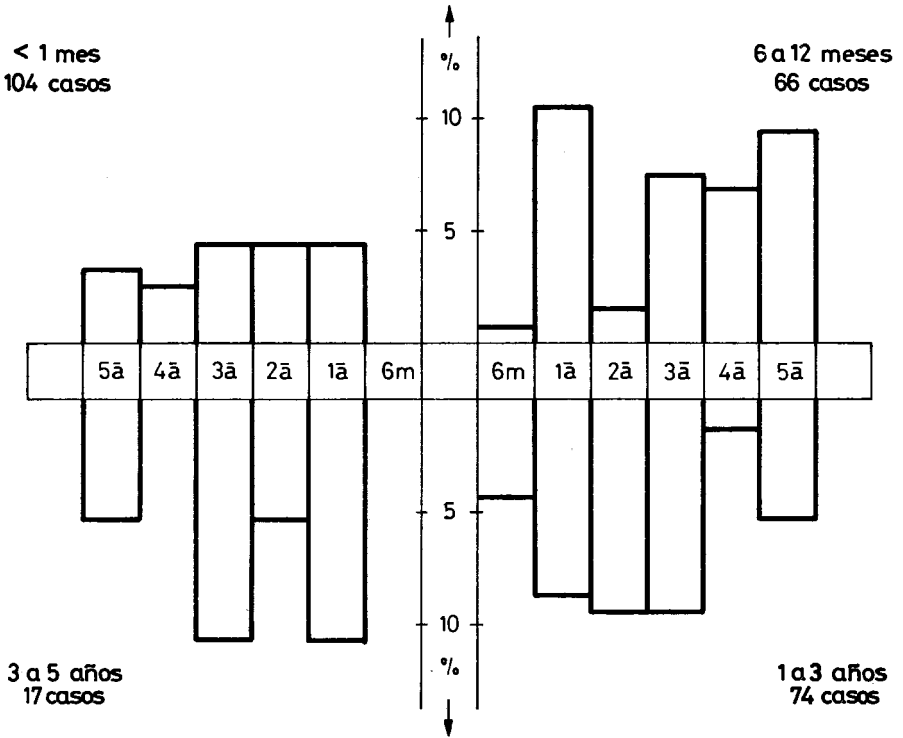


FIGURA 3

Existe, por tanto, toda una problemática sobre la génesis de los tumores múltiples, no sólo conceptual, sino referible a la metodología de su estudio.

Nos permitimos terminar estas consideraciones sobre los tumores múltiples y su frecuencia, señalando que su aparición se acrecienta de día en día y que el motivo de ello es en parte desconocido. Ya LOEB precisó hace unos años que los implantes carcinomatosos son más fáciles en los animales que lo han sufrido con anterioridad (SPRATT y HOAG, 1966).

Es indudable que en el fenómeno se reúnen circunstancias locales o ambientales, del propio sujeto afecto, y de la biopatología del tumor originado.

B I B L I O G R A F I A

- ANDERSON: «Pathogenesis of radiation related leukemia and lymphoma». *Lancet*, 1: 1060 (1972).
- BLACK y CHABNON: «La otra mama», en *Progresos en cancerología clínica*. I: 523-529. Edit. Científico Médica, Barcelona (1969).
- CARDA ABELLA: «Isoenzimograma de la LDH-asa en mucosa digestiva». *Rev. Esp. Oncología*, 23: 13-82 (1978).
- CUTLER: *Tumores de mama*. Filadelfia, J. B. Lippincot Co., 211-217 (1962).
- FERGUSON: «Toxicity and inanition in cancer chemotherapy». *J. Amer. Med. Ass.*, 178: 726-729 (1961).
- GREENE y GRUSETZ: *Carcinoma del ovario*. Sociedad Ginecológica de Nueva York. Clínica Obstétricas y Ginecológicas. Edit. Intereamericana (1969).
- HAAGENSEN: «Carcinoma primitivo de la segunda mama». *Enfermedades de la mama*, p. 490. Editorial Beta, Buenos Aires (1973).
- KAPINOW: «Multiple primary cancer: a classification with report of cases». *J. Louisiana Med. Soc.*, 144: 194-196 (1962).
- LANGVAD: «LDH in the tumour bearing colon». *Int. J. Cancer*, 3: 17-29 (1968).
- LEIS: «Mastectomía bilateral en el cáncer de mama». *J. Internat. Coll. Surgeons*, 31: 329 (1969).
- LOTZ, BUBINACK y SAMA: «Neoplasias asociadas». *Cancer*, 36: 1029-1031 (1975).
- MARUFF: «Dual primary bronchogenic carcinoma». *Year Book of cancer* (1975).
- SPRATT y DONEGAN: «El cáncer de mama». Edit. Científico Médica, Barcelona (1969).
- SPRATT y HOAG: «Incidence of multiple primary cancer per man year of follow up». *Ann. of Surgery*, 5: 775 (1966).
- SWARTZ: «A new concept of immunoregulation and its application to leukemia and lymphoma». *Tumori*, 59: 383-385 (1973).
- TUBIANA: «Sur cinétique cellulaire et cancer». *Bull. du Cancer*, 4: 341-358 (1975).
- VALLADARES: «Etiopatogenia del cáncer». *Rev. Esp. Oncología*, 24: 233-264 (1977).
- WARREN y GATES: «Multiple primary cancer». *Amer. J. Cancer*, 16: 1358-1359 (1932).