

ONCOLOGIA

MIELOMA MULTIPLE ASOCIADO A TUMORES SOLIDOS

Eq. Tte. Cnel. (M) Carlos Garbino
Eq. May. (M) (R) Juan Carlos Cazerres
Tte. 1º (M) Robinson Rodríguez
Tte. 2do. (M) Virginea Costa

Servicio de Hematología Especializada del H.C.FF.AA.

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: *Neoplasias múltiples, mieloma múltiple, tumores sólidos.*

La asociación de mieloma múltiple (MM) con un tumor sólido es una situación infrecuente que genera dificultades diagnósticas, interferencias recíprocas en el tratamiento de ambas neoplasias y agrava el pronóstico. La evolución de una de estas neoplasias puede enmascarar las manifestaciones clínicas de la segunda.

Se presentan tres casos clínicos de esta asociación, ocurridos en nuestra serie de 31 mielomas múltiples (10 %).

SUMMARY

KEYWORDS: *Associated neoplasias, multiple myeloma, solid tumours.*

The association between multiple myeloma and a solid tumour is infrequent. Diagnostic difficulties, treatment interferences in both neoplasias and worsening of the prognosis of each cancer are common. Signs and symptoms of one of these neoplasias are masked by the other one and the up-come of both is hard to be established.

Three patients with this association are presented. The incidence was 10 % in our registered myeloma patients.

I. INTRODUCCION

Aunque la primera descripción de neoplasias primarias múltiples data de fines del siglo pasado (1), Warrem y Gates fueron quienes establecieron los criterios anatomoclínicos para su diagnóstico (2). Más adelante han aparecido numerosas publicaciones refiriendo tales asociaciones, basados en estudios autópsicos y casos clínicos aislados. La frecuencia de presentación oscila entre 1.5 a 5.4 % de los cánceres en las series clínicas (3-5) y 5 % a 11 % en las series autópsicas (6-9). Sólo cuando existe un alto índice de sospecha, los mismos se diagnostican en vida y en tales casos por lo general se manifiestan en forma metacrónica.

La asociación de mieloma múltiple y tumores sólidos ha sido comunicada por diferentes autores, pudiendo verse en forma sincrónica o metacrónica.

En este trabajo comunicamos de nuestra serie de 31 mielomas múltiples, tres pacientes que asociaron tumores sólidos. El primer caso asoció un carcinoma basocelular y un carcinoma epidermoide de seno piriforme. El segundo caso asoció un adenocarcinoma de colon sigmoideos y el tercer caso presentó un adenocarcinoma recto-sigmoideo.

II. CASOS CLINICOS

1. Caso Nº 1:

Varón de 73 años con antecedentes de tabaquismo moderado y exéresis quirúrgica de lesión en piel de la cara cuya anatomía patológica reveló un carcinoma basocelular, 14 años atrás. En el año 1989 consulta por cuadro respiratorio con fiebre, diagnosticándose una neumopatía aguda por klebsiella pneumoniae. La radiografía de tórax mostró un proceso de condensación basal izquierdo compatible con una neumopatía aguda. De los estudios sanguíneos, el hemograma mostró una anemia con las características de un proceso crónico; la velocidad de eritrosedimentación (VES) estaba elevada.

La valoración de la función hepática y renal fue normal. El proteinograma electroforético (PEF) mostró un pico monoclonal en la zona gamma de 2,60 gr %, por lo cual fue estudiado con una inmunoelectroforesis sérica, que reveló una gammapatía monoclonal a Ig G de 2570 mgs/dl, con descenso de las otras inmunoglobulinas, Ig A de 21 mg/dl e Ig M de 15 mgs./dl. No se detectó proteinuria de Bence Jones.

El mielograma mostró una infiltración plasmocitaria del 18 %. En la biopsia de médula ósea (BMO) se

observó una celularidad aumentada a expensas de una infiltración plasmocitaria del 50 % a 60 %. La serie ósea radiológica mostró a nivel de cráneo lesiones osteolíticas.

Resuelto el cuadro infeccioso intercurrente, el paciente fue tratado por el MM con quimioterapia con Melfalán y Prednisona, con estabilización lesional luego de cuatro años.

En junio de 1993 consulta por disfonía, destacándose al examen una adenopatía cervical lateral izquierda de aspecto metastásico, constatándose una tumoración a nivel del seno piriforme cuya anatomía patológica reveló un carcinoma epidermoide.

Con el diagnóstico de carcinoma epidermoide de seno piriforme T2N2aM0, estadio IV, se inició tratamiento con radioterapia con hiperfraccionamiento. Presentó como complicación mucositis de grado 3, anemia severa que requirió transfusión y suspensión del tratamiento radiante. En la evolución presentó una ictericia intensa, con un funcional y enzimograma hepático francamente alterado con bilirrubina directa de 23 mg/dl, bilirrubina indirecta de 5 mg/dl, LDH de 957 U/L y fosfatasa alcalina de 268 U/L. La tomografía axial computada de abdomen fue normal. Agregó infección respiratoria y rápida agravación falleciendo.

2. Caso Nº 2:

Varón de 63 años con antecedente de alcoholismo, que consultó por cuadro de dos meses de evolución dado por dolor en epigastrio sin vómitos y dolor abdominal a repetición, destacándose al examen palidez cutánea mucosa. El hemograma confirmó una anemia. El colon por enema mostró una estenosis sigmoidea de aspecto neoplásico y colopatía diverticular. La fibrocolonoscopia (FCC) mostró a 30 cms una lesión vegetante, infiltrante, estenosante y varios orificios diverticulares. La anatomía patológica de la biopsia mostró un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de colon sigmoides.

La fibrogastroscofia mostró dos pólipos en el cuerpo gástrico que fueron resecaados, sin elementos de malignidad. El 22 de octubre de 1985 se efectuó sigmoidectomía con meso sigmoides en block y anastomosis termino-terminal. De la valoración general se destaca PEF que mostró pico monoclonal en zona gamma y la inmunoelectroforesis sérica mostró una gammapatía monoclonal a Ig G de 5000 mg %, con descenso de las otras inmunoglobulinas, Ig A de 42 mg % e Ig M de 32 mg %.

En la evolución es intervenido quirúrgicamente por poliposis laringea y a los 18 meses de la sigmoidectomía, en FCC de control, a 25 cms. de la margen anal, se constata disminución del calibre en zona de anastomosis con lesión sesil de 2 cms., sangrante cuya biopsia reveló recidiva de un adenocarcinoma, por lo cual fue reintervenido, efectuándose exéresis colónica segmentaria, cuya anatomía patológica reveló un adenocarcinoma pT2N0M0 (estadio B1 modificado de Astler y Collier).

En esta oportunidad la inmunoelectroforesis mostró

una gammapatía monoclonal a Ig G de 6600 mg %, con descenso de Ig A de 38 mgs. % e Ig M de 54 mg %, por lo cual fue enviado a nuestro servicio. Se completó estudios con una proteinuria de Bence Jones que fue francamente positiva y la BMO mostró una infiltración mielomatosa. Fue tratado por la neoplasia hematológica con quimioterapia con el esquema VACD (vincristina-adriamicina-ciclofosfamida-dexametasona) durante seis meses, con descenso de la Ig G a 4400 mg %.

Dos meses después fallece por bronconeumonía a neumococo.

3. Caso Nº 3:

Mujer de 70 años, que consulta por cuadro de seis meses de evolución dado por poliuria, polidipsia, orinas espumosas y adelgazamiento, constatándose al examen anemia severa. El hemograma mostró cifras de hemoglobina de 6,5 grs./dl. La inmunoelectroforesis mostró cifras bajas de todas las inmunoglobulinas, Ig G de 397 mg %, Ig A de 87 mg % e Ig M de 24 mg %. Proteinuria de Bence Jones de 2,5 gr o/oo. Sideremia de 50 gammas %. La BMO reveló una infiltración plasmocitaria mayor al 20 %. Se constató insuficiencia renal con cifras de creatinemia de 4,5 mg % y azemia de 0,98 gr/lt.

Con diagnóstico de mieloma múltiple tipo Bence Jones, complicado con insuficiencia renal, se efectuó tratamiento quimioterápico con Melfalán y Prednisona durante seis meses y luego VAC (vincristina-adriamicina-ciclofosfamida) cuatro ciclos. En hemodiálisis crónica, insuficiencia renal mantenida y sin respuesta a la terapéutica, agrega en la evolución rectorragias abundantes que agravan la anemia crónica.

Estudiada con FCC, muestra gruesa lesión vegetante de recto-sigmoides, que oblitera la luz, cuya biopsia mostró un adenocarcinoma bien diferenciado de probable asiento en un adenoma vellosa previo. Ante persistente rectorragia, anemia severa y descompensación cardiovascular, se efectuó colostomía y luego cirugía no oncológica de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado pT3N0M0 (estadio B2 MAC). En el postoperatorio se presenta febril, con confusión mental, cuadro séptico, hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa positivo metilino resistente. A pesar del tratamiento antibiótico, presenta agravación y muerte.

III. DISCUSION

Las neoplasias múltiples se clasifican en sincrónicas o metacrónicas, según el momento de su diagnóstico, intervalo menor o mayor a 6-12 meses, respectivamente (3, 10).

Las asociaciones más frecuentes afectan al tubo digestivo, especialmente en la localización colo-rectal (11), próstata, pulmón y riñón (6, 12).

El árbol aéreo-digestivo superior es un sitio cada vez más frecuente de neoplasias múltiples, fundamentalmente carcinomas epidermoides, relacionados con el hábito tabáquico. En este sentido al obtenerse mayores

tasas de curación y sobrevividas más prolongadas, da tiempo al desarrollo de segundas neoplasias. Este concepto es muy importante ya que con un seguimiento adecuado podemos hacer un diagnóstico más precoz de la segunda neoplasia con mayor chance de curación.

Asimismo el pensar en las segundas neoplasias, nos permite tratarlas, que de lo contrario podríamos considerarla como enfermedad metastásica y eventualmente no ofrecer un tratamiento oncoespecífico.

La asociación de mieloma múltiple y tumores sólidos es conocida. Weitzel publicó una serie autopsica en la que 11 de 57 casos de mielomas múltiple presentaban un carcinoma coexistente (19 %) (13). La experiencia de la Clínica Mayo muestra, en un total de 869 pacientes con mieloma, una incidencia del 7 % de neoplasias previas y del 2 % de segundas neoplasias como causa de muerte (14). En la serie de Buckman, siete de 38 largos sobrevivientes desarrollaron una segunda neoplasia (15). Un estudio multicéntrico del Grupo Oncológico del Suroeste Americano (16) evaluó 628 pacientes consecutivos con diagnóstico de MM tratados con la combinación Melfalán-Prednisona, 16 pacientes habían presentado un tumor previo o simultáneo a la detección del mieloma. El resto se compararon con un grupo similar en características de edad y sexo, basado en un registro de tumores para evaluar el papel patogénico de esta combinación terapéutica; 19 casos desarrollaron una segunda neoplasia.

Concluyen que la incidencia y diversidad de estos cánceres fueron similares a la de la población normal de control. Munárriz ha diagnosticado 15 tumores sólidos en una serie de 240 pacientes con MM; en 6 casos tenían el antecedente de tumor sólido, 5 fueron simultáneos y en cuatro oportunidades el tumor sólido se diagnosticó en pacientes con MM conocido. Las localizaciones más frecuentes fueron cabeza y cuello, recto y mama (17).

Se han comunicado casos aislados, en este sentido Aparicio et al reportó un caso de doble neoplasia sincrónica en un varón de 71 años, que consultó por dolores óseos generalizados. Los estudios de exploración física, radiográfica y los exámenes de laboratorio orientaban simultáneamente hacia un cáncer metastásico de origen prostático y un mieloma múltiple, que se confirmaron por las biopsias prostáticas y de médula ósea, respectivamente. El estudio autopsico demostró la coexistencia de afección ósea y hepática por ambas neoplasias (18).

Varios autores han comunicado un incremento en la incidencia de neoplasias múltiples en los últimos 15 años. Algunos factores pueden explicar esta tendencia: avances en el diagnóstico precoz, la más frecuente sospecha por parte del médico oncólogo y fundamentalmente el estudio exhaustivo de material biopsico y autopsico.

La existencia de tumores primarios múltiples puede deberse a un fenómeno casual, ser secundaria a una predisposición local (procesos preneoplásicos

multicéntricos) o generales del paciente como inmunosupresión, alteraciones genéticas o estar relacionada con agentes exógenos, como carcinógenos ambientales o como iatrogenia por el tratamiento de un cáncer previo, siendo bien conocido el riesgo aumentado de leucemias agudas en aquellos pacientes tratados con planes de quimioterapia que incluyen mostaza nitrogenada y drogas similares en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, o del desarrollo de tumores sólidos coincidiendo con los campos de radioterapia (19-23).

Diversos autores han estudiado la incidencia de segundos tumores asociados al mieloma múltiple (16, 24, 25, 26). Se ha demostrado un riesgo de desarrollo de leucemia mieloide aguda, en pacientes tratados con Melfalán, cien veces superior a la población sana; sin embargo no se ha demostrado una mayor incidencia de tumores sólidos en pacientes tratados con quimioterapia.

En los casos en que un tumor precede o coincide con el diagnóstico de mieloma, deben buscarse otras explicaciones como la casualidad (riesgo acumulado según edad y sexo), predisposición individual o exposición a carcinógenos ambientales multipotenciales.

En el primer caso que presentamos, se trata de un hombre de 73 años que presenta tres neoplasias en forma secuencial, primero un carcinoma basocelular de piel que fue extirpado. En la evolución y en contexto de un cuadro infeccioso respiratorio y anemia, se diagnostica un mieloma múltiple a inmunoglobulina G, siendo tratado con Melfalán-Prednisona, durante cuatro años con estabilización lesional. Se diagnostica luego un carcinoma epidermoide del seno piriforme, es tratado con radioterapia, con mala tolerancia; agrega ictericia de causa no explicada, agravación y muerte.

El segundo caso clínico presentado corresponde también a un hombre de 63 años, que estudiado por cuadro doloroso abdominal y anemia se diagnostica un adenocarcinoma de colon sigmoideos y un pico monoclonal en el PEF, revelando la inmunoelectroforesis sérica una gammapatía monoclonal a Ig G. En este caso se hizo diagnóstico simultáneo de un tumor sólido y una neoplasia hematológica. En la evolución por esta última fue tratado con quimioterapia tipo VACD, con respuesta parcial. Es de notar que este paciente también fue intervenido quirúrgicamente por poliposis gástrica y laríngea. Finalmente fallece a causa de una neumopatía aguda.

El tercer caso se trata de una mujer de 70 años, que consulta por anemia e insuficiencia renal, diagnosticándose mieloma múltiple a Bence Jones complicado con insuficiencia renal. Fue tratada con quimioterapia en base a Melfalán y luego quimioterapia tipo VAC y hemodiálisis crónica. Sin remisión, presenta rectorragia que agrava la anemia, diagnosticándose un neoplasma recto-sigmoideo, cuya resección confirmó un adenocarcinoma. En el postoperatorio persistió febril, séptica y fallece.

IV. BIBLIOGRAFIA

- (1) CZERNY V. Nachtrag zur darm resection. LIN Wochenschr 1880; 17: 683-684.
- (2) WARRENS S, GATES O. Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and statistical study. Am J Cancer 1932; 16: 1358-1414.
- (3) KAPSINOW R. Multiple primary cancer. J State Med 1962; 114: 194-199.
- (4) CANO A, ARAMBURU J, DE LA CALLE A. Carcinomas primitivos múltiples. Med Clin (Barc) 1978; 70: 289-293.
- (5) RIBERA JM, RUIZ DE AGUILAR A, PIELTAIN R. Neoplasias primitivas dobles. Med Clin (Barc) 1981; 76: 421-426.
- (6) HADJU SI, HADJU EO. Multiple primary malignant tumors. J Am Geriatric Soc 1968; 16: 16-26.
- (7) CLEAR JV, KAZARIAN KK, MERSHEIMER WL. Multiple primary cancer. Am J Surg 1975; 129: 686-690.
- (8) WEISS AM, HOREL F, POTET F. Les cancers multiples. Résultats de 2813 autopsies. Nouv Presse Med 1980; 9: 355-357.
- (9) WATANABE S. Multiple primary neoplasms: role of autopsy, selected sites, with emphasis on Japan. Cancer Growth Prog 1989; 3: 35-39.
- (10) COFFMAN B, CRUM E, FORMAN W. Two primary carcinomas of the lung: adenocarcinoma and a metachronous squamous carcinoma. Cancer 1983; 51: 124-126.
- (11) TUNG-KWANG L, BARRINGER M, MYERS RT, STERCHI JM. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. Am J Surg 1982; 195: 501-507.
- (12) HADJU SI, THOMAS AG. Renal cell carcinoma at autopsy. J Urol 1967; 97: 978-982.
- (13) WEITZEL RA. Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells: an autopsy survey. Cancer 1958; 11: 546-549.
- (14) KYLE RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975; 50: 29-40.
- (15) BUCKMAN R, CUZICK J, GALTON DAG. Long-term survival in myelomatosis. Br J Haematol 1982; 52: 589-599.
- (16) STEGMAN R, ALEXANIAN R. Solid tumors in multiple myeloma. Ann Intern Med 1979; 90: 780-782.
- (17) MUNÁRRIZ EB. Estudio de los factores pronósticos en el mieloma múltiple. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. Setiembre 1990.
- (18) APARICIO J, RAMOS V, GOMEZ J, ALBEROLA C, GOMEZ L, MONTALAR J. Presentación monosintomática de dos neoplasias sincrónicas: mieloma múltiple y adenocarcinoma de próstata. Neoplasia 1993; 10 (1): 27-29.
- (19) LI FP. Secondary cancers. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer . Principles and practice of Oncology (2da. ed.). Filadelfia, Lippincott, 1985; 2040-2049.
- (20) COLEMAN CN, TUCKER MA. Secondary cancers. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and practice of Oncology (3a. ed.). Filadelfia, Lippincott, 1989; 2181-2190.
- (21) COLEMAN CN, WILLIAMS CJ, Flint A. Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1977; 297: 1249-1252.
- (22) BLAYNEY DW, LONGO DL, YOUNG RC. Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1987; 316: 710-714.
- (23) TUCKER MA, COLEMAN CN, COX RS. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1988; 318: 76-81.
- (24) BERG JW. The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias and myeloma. J Nat Cancer Inst 1967; 38: 741-752.
- (25) ROBINS SM, CHOPRA D. Multiple myeloma and multiple neoplasms. JAMA 1976; 236-1609.
- (26) GONZÁLEZ F, TRUJILLO JM, ALEXANIAN R. Acute leukemia in multiple myeloma. Ann Intern Med 1977; 86: 440-443.