

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO-USFQ**

Colegio Ciencias de la Salud

**Paciente con antecedente de cáncer de mama metastásico, linfoma no  
Hodgkin, y posible carcinoma renal en estudio.**

Análisis de Caso

**Joselyn Andrea Bravo López**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito

para la obtención del título de

Médico

Quito, 8 noviembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Paciente con antecedente de cáncer de mama metastásico, linfoma no  
Hodgkin, y posible carcinoma renal en estudio.**

**Joselyn Andrea Bravo López**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza, Ph.D.

Firma del profesor

---

Quito, 8 de noviembre de 2018

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con todo su contenido, por lo tanto, los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la Universidad San Francisco de Quito, para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el artículo. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Joselyn Andrea Bravo López

Código: 104322

Cédula de Identidad: 180306051-4

Lugar y fecha: Quito, 8 de noviembre de 2018

## **DEDICATORIA**

A mi familia, a la cual le debo todo por ser mi pilar de manera incondicional y constante, durante todos estos años de carrera; al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, por ser una institución con trayectoria docente reconocida, que me han abierto la puerta para culminar mi formación profesional, y a mi Universidad cuyos docentes han inspirado en mí no solo una formación académica, sino personal y humana de calidad.

## RESUMEN

Paciente de 69 años de edad con antecedente de cáncer de mama con estadio clínico IIIC diagnosticada en el 2011, quién recibió quimioterapia esquema TAC (Docetaxel, Adriamicina y Ciclofosfamida) 6 ciclos, más mastectomía radical derecha modificada de receptores estrogénicos 7, receptores progestágenos 5. En el 2015 fue diagnosticada de linfoma no Hodgkin folicular, iniciando tratamiento R-CHOP (Rituxan, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona), presenta recaída decidiéndose pasar a esquema de quimioterapia ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), sin embargo, debido a la toxicidad hematológica, se decide cambiar a Mitoxantrona, Fludarabina y Rituximab; pese a esto, paciente sigue sin responder adecuadamente presentando hemoptisis y adenopatía axilar izquierda, la cual inclusive fue removida, debido a que se considera un carcinoma metastásico, finalmente se modifica el tratamiento a Letrozol y Rituximab de mantenimiento, recibiendo 5 ciclos.

En julio de 2017 paciente acude a consulta por incontinencia urinaria de 4 meses de evolución, se realiza varios exámenes, reportándose en ecografía renal una lesión sólida hipoecogénica vascularizada a nivel del espacio esplenorrenal, se decide realizar biopsia de dicha lesión, sospechándose de un carcinoma renal.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, carcinoma renal, metastásico.

## ABSTRACT

An old woman with a history of breast cancer with stage IIIC diagnosed in 2011, who received TAC chemotherapy (Docetaxel, Adriamycin and Cyclophosphamide) 6 cycles, plus modified radical mastectomy of estrogen receptors 7, and progesterone receptors 5. In 2015, she was diagnosed with follicular non-Hodgkin's lymphoma, initiating R-CHOP treatment (Rituxan, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone). She relapsed and decided to undergo ICE chemotherapy (Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide) but due to hematological toxicity, it is decided to change to Mitoxantrone, Fludarabine and Rituximab; however, the patient still does not respond adequately with hemoptysis and left axillary adenopathy, which was even removed, due to the fact that it's considered a metastatic carcinoma, finally the treatment is modified to maintenance Letrozole and Rituximab, receiving 5 cycles.

In July 2017, the patient who came to the clinic for urinary incontinence of 4 months of evolution, several examinations were performed, a renal vascular ultrasound revealed a solid hypoechoic lesion at the level of the splenorenal space, it was decided to perform a biopsy of that lesion, suspecting a renal carcinoma.

**KEY WORDS:** breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma, renal carcinoma, metastatic.

## TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	10
Desarrollo del tema.....	12
Anamnesis.....	12
Examen físico. ....	14
Evaluación diagnóstica y manejo.....	15
Revisión bibliográfica y análisis del caso clínico.....	25
1. Exposición a genotóxicos y relación con el cáncer. ....	26
2. Metástasis de cáncer de mama.....	27
3. Síndrome de cáncer hereditario. ....	30
4. Tumores primarios múltiples.....	36
5. Síndrome paraneoplásico.....	41
Conclusiones.....	46
Referencias bibliográficas. ....	48

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resultados relevantes de exámenes de laboratorio de la paciente en el primer control, realizados por consulta externa. ....	16
<b>Tabla 2.</b> Resultados relevantes de exámenes de laboratorio realizados en el segundo control (dos meses después). ....	22
<b>Tabla 3.</b> Pruebas genéticas moleculares, para el síndrome de tumor hamartoma PTEN. ..	31
<b>Tabla 4.</b> Criterios de Chompret. ....	34
<b>Tabla 5.</b> Tumores y combinación de tumores más frecuentes.....	38

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Frotis de sangre periférica,.....	17
<b>Figura 2.</b> Radiografía de tórax en posición anteroposterior. ....	17
<b>Figura 3.</b> Tomografía computarizada de tórax. ....	18
<b>Figura 4. Figura 5.</b> Tomografía computarizada corporal. ....	18
<b>Figura 6.</b> Ecocardiograma. ....	19
<b>Figura 7.</b> Electrocardiograma. ....	19
<b>Figura 8.</b> Biopsia de adenopatía axilar izquierda más reporte histopatológico.....	20
<b>Figura 9.</b> Ecografía renal. ....	22
<b>Figura 10.</b> Tomografía computarizada con y sin contraste de abdomen y pelvis. ....	22
<b>Figura 11.</b> Histopatológico de carcinoma celular de células cromófobas. ....	23
<b>Figura 12.</b> Mecanismos (primarios y secundarios) del daño al ADN inducido por nanomateriales-genotoxicidad. ....	26
<b>Figura 13.</b> Tipos de combinaciones de tumores más frecuentes. ....	39

## INTRODUCCIÓN

Un cáncer primario múltiple se define como aquel que se origina en un tejido primario, y no es una extensión, una recurrencia o una diseminación metastásica en un mismo individuo; este tipo de tumores son una entidad poco frecuente convirtiéndose en un reto al momento de realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad metastásica, y con síndromes tumorales múltiples (2-27). Aunque es poco prevalente la presentación clínica de tumores primarios múltiples (TPM) en un solo paciente, en 1921 ya se reportaron algunos casos (141 de 3.000, representado a un 4.17%) los cuáles correspondían a TPM, estableciéndose una frecuencia entre 2-17%, con un seguimiento dentro de los 20 años (4). Sin embargo, en 1865 ya se tenía la sospecha de la presencia de tumores primarios múltiples en una sola presentación clínica en pacientes con cáncer de mama; considerándose algunas variantes como edad, género, órganos más comprometidos, asociaciones de tumores más frecuentes con los TPM, características propias del tumor (localización, extensión, morfología y comportamiento del mismo) y otros factores ambientales (4).

Las células cancerígenas constantemente están recibiendo estímulos por fenómenos infecciosos (virus y/o bacterias), inflamatorios, y acciones que extienden una proliferación anómala del proceso celular (6). La evolución del tumor está determinada por mutaciones celulares puntuales, que logran inestabilizar al genoma, señales del crecimiento celular, evasión de la apoptosis, angiogénesis, y a su vez exacerban un potencial de invasión ilimitado, metástasis de otros tejidos, desregulación energética, y evasión del sistema inmune (6-8). Actualmente, la situación de las personas con tumores primarios múltiples, es cada vez más relevante e importante porque la supervivencia y calidad de vida de este tipo de pacientes oncológicos, van a depender de la eficiencia que se maneje en cuanto al abordaje diagnóstico y terapéutico, sin embargo, las implicaciones clínicas y prácticas del manejo de estos

pacientes, rara vez se discute. El reto cuando se diagnóstica más de un tumor primario activo en un paciente, es encontrar una estrategia terapéutica que cubra los dos tipos de cáncer sin causar mayor toxicidad o interacciones farmacológicas relevantes y sin un impacto negativo en el resultado general, dar una expectativa de vida, pero con calidad (14).

Analizando la baja incidencia y prevalencia de los tumores primarios múltiples, así como su gran complejidad, es necesario que se desarrollen directrices diagnósticas y terapéuticas, que guíen a los médicos para tener esa sospecha clínica, soliciten exámenes de laboratorio, de imagen y moleculares, y realicen un seguimiento adecuado correspondiente, considerando a su vez los factores de riesgo que podrían presentar este grupo de paciente, todo esto con el fin de mejorar su calidad de vida y prevenir situaciones similares futuras mediante asesoramiento genético.

## DESARROLLO DEL TEMA

### Anamnesis

#### **Datos de filiación.**

Paciente femenina de 70 años.

#### **Motivo de consulta.**

Dolor en rodillas, diarrea crónica y fiebre.

#### **Enfermedad actual.**

Paciente femenina de 70 años de edad, refiere que hace aproximadamente tres meses, presenta alza térmica cuantificada ( $38^{\circ}\text{C}$  -  $38.5^{\circ}$ ), fatiga sin causa aparente, sudoración nocturna que llega a empapar la ropa dos veces en la noche, diarreas por varias ocasiones al día, y pérdida de peso significativa (6 kg), no se automedica en ningún momento. Además, refiere prurito intenso, cefalea de moderada intensidad, astenia y la presencia de una adenopatía axilar izquierda. En la última semana, estos síntomas se han exacerbado, por lo que decide acudir a consulta. Después de dos meses, paciente recurre nuevamente a consulta por presentar incontinencia urinaria, recibe tratamiento con nitrofurantoína por 30 días, sin ninguna mejoría clínica, se decide el ingreso de la paciente para la realización de exámenes de laboratorio y de imágenes.

#### **Hábitos.**

1. Alcohol: No
2. Tabaco: No
3. Drogas: No
4. Alimentario: 3 veces al día
5. Miccional: 10 veces al día

6. Defecatorio: 6 veces al día

### **Alergias.**

No refiere.

### **Antecedentes patológicos personales.**

- Exposición a genotóxicos por más de 10 años (floricola).
- Hipertensión arterial (2008) tratada con enalapril 20 mg y clortalidona 25 mg vía oral cada día.
- Cáncer de mama estadio IIIC (2011). Histopatológico-Carcinoma ductal infiltrante, moderadamente diferenciado con grado histológico tumoral Scarff-Bloom-Richardson 6/9, tamaño tumoral 2.5 x 1.5 cm, con invasión perivascular presente, ganglios (0/41). Recibió quimioterapia esquema FAC (5-fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida) 6 ciclos, más radioterapia sobre pared torácica y administración de tamoxifeno para administración ambulatoria.
- Broncoscopia más biopsia: Carcinoma metastásico (2013). Cambio de quimioterapéutico (letrozol), recibe radioterapia paliativa de pulmón izquierdo.

### **Antecedentes ginecoobstétricos.**

- G2P2A0C0- Hijos vivos: 2
- Menarquia: 13 años
- Mamografía: hace 1 años
- Pap test: clase I
- Menopausia 47 años. No terapia de reemplazo hormonal.

### **Antecedentes quirúrgicos.**

- Mastectomía radical de mama derecha modificada para receptores estrogénicos 7, receptores progestágenos 5 (2012).
- Histerectomía, como método anticonceptivo permanente (1995).

#### **Antecedentes patológicos familiares.**

- Padre fallecido a los 60 años por posible cáncer de estómago.
- Hermano fallecido a los 70 años por neoplasia no definida.
- Hija de 50 años diagnosticada en 2016 de leucemia. actualmente en tratamiento.
- Sobrina de 30 años diagnosticada en 2014 de leucemia. actualmente en tratamiento.

#### **Medicación.**

- Esquema FAC 6 ciclos (5-fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida) en terapia ambulatoria.
- Letrozol 2.5 mg vía oral cada día.
- Enalapril 20 mg vía oral cada 12 horas.
- Clortalidona 25 mg vía oral cada día.

#### **Examen físico.**

Al examen físico se encuentra una paciente hemodinámicamente estable, hidratada, febril, álgica y con leve palidez.

IMC (índice de masa corporal) de 23.4 kg/m<sup>2</sup>.

Consciente, orientada en tres esferas.

No focalidad neurológica, pares craneales sin anomalías, fuerza, tono muscular y sensibilidad conservados.

Cabeza y cuello: Normocefálica, mucosas orales húmedas, orofaringe no congestiva. Cuello móvil, no ingurgitación yugular.

Tórax y cardiopulmonar: Ausencia de mama derecha. Adenopatía axilar izquierda palpable. Ruidos cardíacos conservados, no soplos ni ruidos sobreañadidos. Murmullo vesicular disminuido en base pulmonar izquierda.

Abdomen: Suave, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda. Presencia de masa en región esplenorrenal, de alrededor de 2 cm. Ruidos hidroaéreos incrementados, leve distensión abdominal.

Sistema Musculoesquelético: No edema en miembros. Pulsos distales presentes. No signos de deformación articular.

Neurológico: Escala de Glasgow 15/15.

### **Evaluación diagnóstica y manejo.**

Una vez que se realizó una correcta anamnesis y examen físico, se procede a ordenar los exámenes de laboratorio, encontrándose:

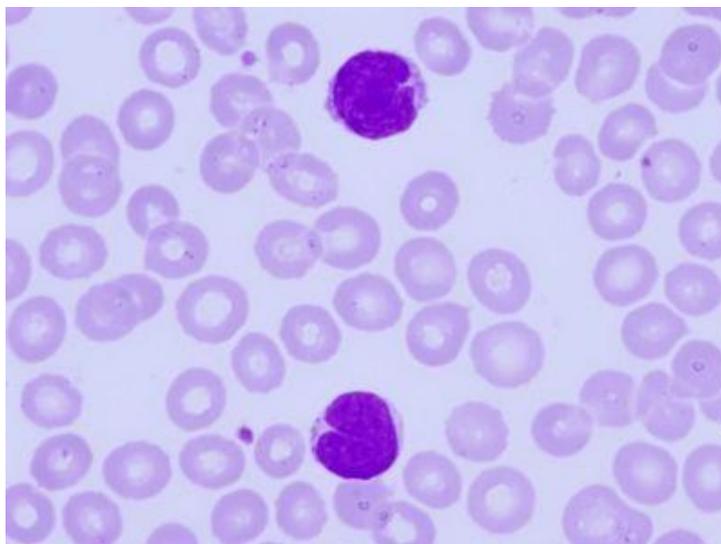
<b>Biometría Hemática</b>		
<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Rango</b>
Leucocitos	4.290 células/MI	4.000-11.000 células/mL
Neutrófilos	72.20%	55-70%
Hemoglobina	13.10 g/Dl	13.50 – 17 g/dL
Hematocrito	40%	40 – 52%
Plaquetas	263.000 células/mL	150.000 – 400.000 células/mL
Tiempo de Protrombina	13.10 segundos	11 a 13.5 segundos
Tiempo de Tromboplastina	29.8 segundos	25 – 45 segundos

<b>Química Sanguínea</b>		
<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Rango</b>
Urea	33.90 mg/Dl	10 – 50 mg/dL
Glucosa	83 mg/Dl	75 – 110 mg/dL
Creatinina	0.78 mg/Dl	0.50 – 1.20 mg/dL
Lactato Deshidrogenasa	351 U/L	105 – 333 U/L
Beta 2 microglobulina	4.1 mg/Dl	0.8 – 2.2 mg/dL
Fosfatasa Alcalina	122.40 U/L	35 – 104 U/L
Proteínas Totales	6.27 g/Dl	6.3 – 8.2 g/dL
Globulina	2.25 g/Dl	1.5 - 3 g/dL
Albúmina	4.02 g/Dl	3.4 – 5.4 g/dL
Cloro	106.9 mEq/L	97 – 107 mEq/L
Sodio	145 mEq/L	136 – 145 mEq/L
Potasio	4.58 mEq/L	3.5 – 5.3 mEq/L
<b>Inmunoquímica</b>		
Antígeno Carbohidrato 15-3	59.81 U/MI	0 – 25 U/mL
Antígeno Carbohidrato 19-9	4.56 U/MI	0 – 39 U/mL
Antígeno Carcinoembriónico	4.13 U/MI	0 – 4-70 U/mL
<b>Coproparasitario</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Color: café</li> <li>• Aspecto: heterogénea</li> <li>• Consistencia: pastosa</li> <li>• Parásitos: quistes de Entamoeba histolytica.</li> <li>• Grasas: +</li> <li>• Almidones: +</li> </ul>		

**Tabla 1.** Resultados relevantes de exámenes de laboratorio de la paciente en el primer control, realizados por consulta externa.

Analizando los antecedentes de la paciente y los resultados de laboratorio obtenidos durante el primer control, se tiene una alta sospecha de un proceso neoplásico o inclusive metastásico, por lo tanto, para correlacionar la clínica de la paciente con estos hallazgos es

necesario completar con estudios de imagen, y realizar un diagnóstico diferencial pertinente y concreto.



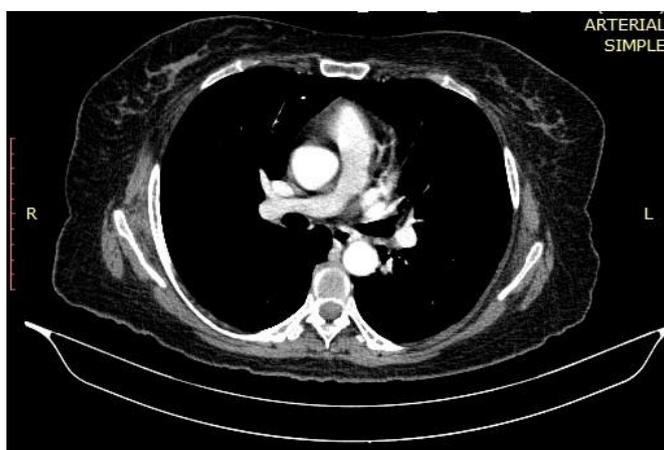
**Figura 1.** Frotis de sangre periférica, donde se observan células con un núcleo con muescas (centrocitos), núcleos parcial o completamente divididos por una hendidura, y cromatina compactada y se tiñe intensamente; descripción compatible con un linfoma no Hodgkin folicular de células B.



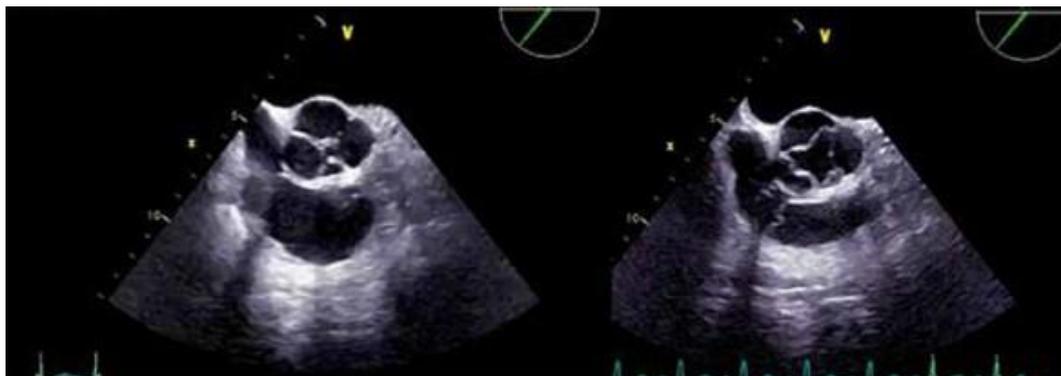
**Figura 2.** Radiografía de tórax en posición anteroposterior. Se observa discreto infiltrado de tipo intersticial izquierdo, atelectasia laminar y sinequias, desviación del intestino hacia la izquierda, silueta cardiaca dentro de límites normales, aorta elongada con placas de ateroma. No se observa silueta de mama derecha, compatible con antecedente quirúrgico.



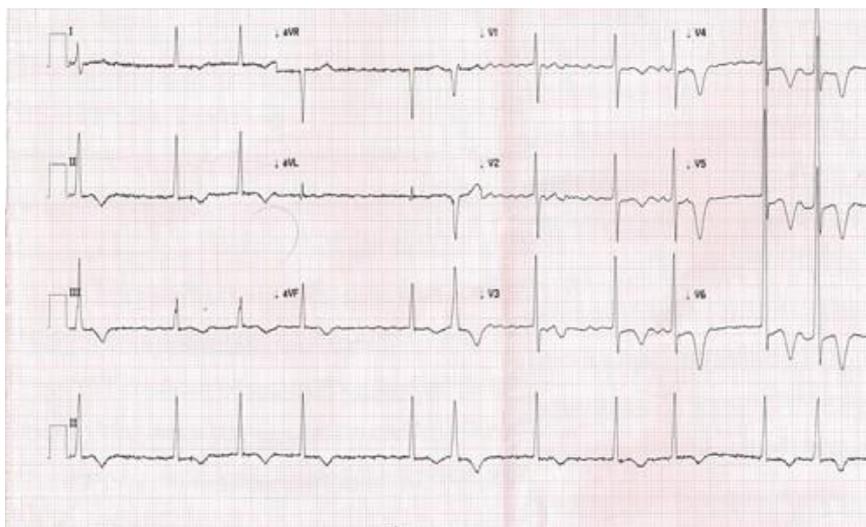
**Figura 3.** Tomografía computarizada de tórax. Se observa derrame pleural izquierdo, pérdida del volumen pulmonar, fibrosis basal y en mediastino, tejido fibrociatrical.



**Figura 4. Figura 5.** Tomografía computarizada corporal. Se observa engrosamiento pulmonar izquierdo, nodulación de 2 cm, ausencia de mama derecha, presencia de granulomas y ausencia de útero.

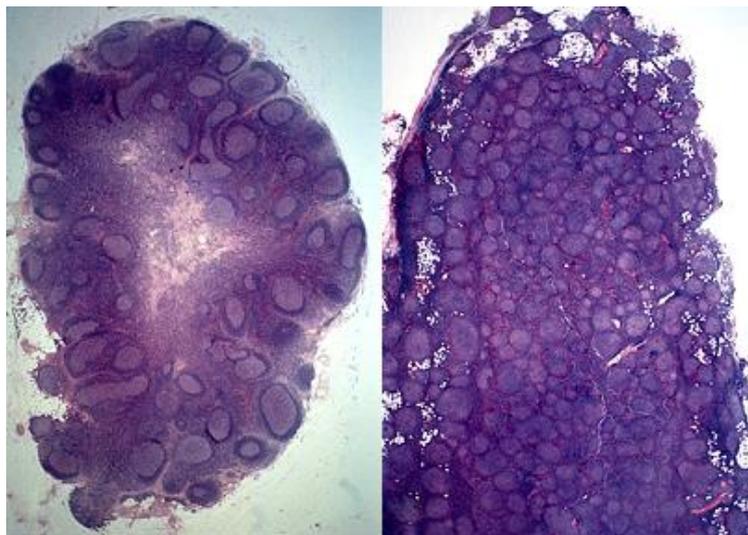


**Figura 6.** Ecocardiograma. Se observa una insuficiencia moderada de la válvula aórtica moderada, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Función sistólica global y segmentaria del ventrículo izquierdo conservado. Leve disfunción diastólica global del ventrículo izquierdo. Presión sistólica arterial pulmonar 36 MmHg, fracción de eyección ventricular izquierda del 64%.



**Figura 7.** Electrocardiograma. Se observa hipertrofia ventricular izquierda, más bradicardia sinusal.

Adicional a estos exámenes de imágenes, se consideró necesario realizar como intervención ambulatoria en el servicio de oncología quirúrgica, la exéresis de la adenopatía axilar izquierda más biopsia e informe histopatológico, con el fin de dirigir un manejo terapéutico adecuado y congruente a la condición clínica de la paciente.



**Figura 8.** Biopsia de adenopatía axilar izquierda más reporte histopatológico (7). Evidencia macroscópica de una masa de 1.5 x 1.5 cm, microscópicamente se observa ganglio linfático con hiperplasia folicular reactiva, nodularidad uniforme, folículos discretos en la corteza separados por tejido interfolicular, todo esto es concluyente y compatible con un linfoma no Hodgkin de células B foliculares.

Recopilando todo lo obtenido en exámenes de laboratorio y de imagen, se puede decir que esta paciente con antecedente de cáncer de mama metastásico, presenta un cuadro clínico e histopatológico compatible con un linfoma no Hodgkin de tipo folicular de células B; se decidió iniciar esquema quimioterapéutico RCHOP (rituximab + ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, sulfato de vincristina y prednisona) por seis ciclos administrados durante cuatro sesiones, luego se cambió la línea terapéutica a un esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), sin embargo, paciente presenta toxicidad hematológica y finalmente se administra una tercera línea con rituximab, mitoxantrona y fludarabina, para el manejo ambulatorio se mantiene con rituximab, manteniendo buena tolerancia oral y hallazgos de laboratorio dentro de los rangos normales.

Acude nuevamente a consulta externa por un cuadro de incontinencia urinaria de dos meses de evolución, para la cual recibe un tratamiento con nitrofurantóina 100 mg por vía

oral durante un mes (30 días), sin embargo, no refiere mejoría clínica; considerando todos sus antecedentes, se decide hospitalizar a la paciente y realizar los siguientes exámenes de laboratorio y de imagen.

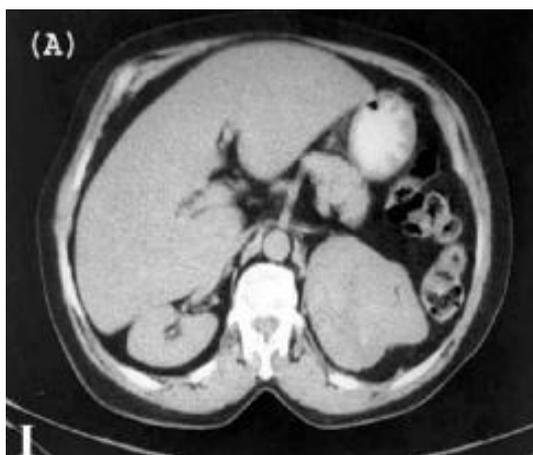
<b>Biometría Hemática</b>		
<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Rango</b>
Leucocitos	3.300 células/mL	4.000-11.000 células/mL
Neutrófilos	48%	55-70%
Hemoglobina	14.10 g/dL	13.50 – 17 g/dL
Hematocrito	39%	40 – 52%
Plaquetas	166.000 células/mL	150.000 – 400.000 células/mL
<b>Química Sanguínea</b>		
<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Rango</b>
Urea	33.60 mg/dL	10 – 50 mg/dL
Glucosa	92 mg/dL	75 – 110 mg/dL
Creatinina	0.71 mg/dL	0.50 – 1.20 mg/dL
Lactato Deshidrogenasa	511 U/L	105 – 333 U/L
Beta 2 microglobulina	3 mg/dL	0.8 – 2.2 mg/dL
Fosfatasa Alcalina	122.40 U/L	35 – 104 U/L
Proteínas Totales	6.30 g/dL	6.3 – 8.2 g/dL
Globulina	0.05 g/dL	1.5 - 3 g/dL
Albúmina	4.56 g/dL	3.4 – 5.4 g/dL
<b>Inmunoquímica</b>		
Antígeno Carbohidrato 15-3	44.08 U/mL	0 – 25 U/mL
<b>Uroanálisis</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto: Transparente</li> <li>• pH: 6.0</li> <li>• Densidad: 1.020</li> <li>• Nitritos: Negativo</li> <li>• Sangre: Negativo</li> </ul>		

- Píocitos: 7.20 (Rango: 0 - 22)
- Bacterias: Negativo
- Gram de gota fresca: Negativo
- Urocultivo: Sin desarrollo.

**Tabla 2.** Resultados de exámenes de laboratorio realizados en el segundo control (dos meses después).



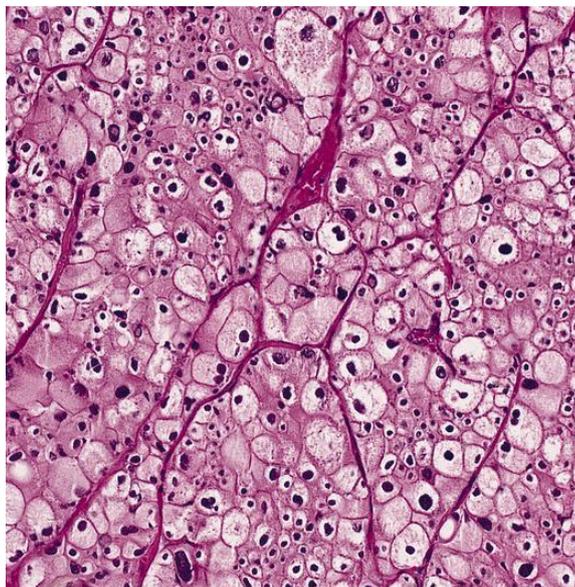
**Figura 9.** Ecografía renal. Se observa una lesión sólida hipocogénica vascularizada, a nivel del espacio espleno renal, por la alta sospecha de un proceso tumoral maligno como carcinoma renal, se solicita complementar con estudios de imagen más completos como tomografía simple y contrastada o resonancia magnética.



**Figura 10.** Tomografía computarizada con y sin contraste de abdomen y pelvis. En la glándula suprarrenal derecha se observa la presencia de una masa de 2.4 cm, que realza marcadamente a la administración del medio de contraste, la glándula suprarrenal izquierda presenta una lesión de mayor tamaño de 13 x 8.8 cm de

bordes redondeados bien definidos, la cual a la administración de medio de contraste realza periféricamente con áreas de necrosis central, desplazando al riñón izquierdo por efecto de masa, no se evidencia infiltración a los vasos.

Los resultados de los estudios de imagen llevados a cabo, no llegaron hacer concluyentes del todo, sin embargo, por la alta sospecha de que existiría una tercera neoplasia primaria en esta paciente con todo su historial clínico, es necesario confirmar dicha conjetura; para esto se realiza una biopsia de la masa renal polar superior izquierda, guiada a través de una tomografía computarizada para biopsia de aguja, encontrándose en el reporte histopatológico una lesión lobulada de casi 3 centímetros en polo superior de riñón izquierdo, de densidad heterogénea con área central hipodensa sugestiva de necrosis, compatible con carcinoma renal de células cromófobas.



**Figura 11.** Histopatológico de carcinoma celular de células cromófobas. Se observa un crecimiento sólido, compuesto por células poligonales con bordes celulares duros debido a retracción plasmática, además de una variante eosinofílica característica con el carcinoma de células renales cromófobas (3).

El servicio de oncología quirúrgica, planifica una nefrectomía radical izquierda más colocación de dren Jackson Pratt por compromiso tumoral en cara inferior, con un chequeo

pre-quirúrgico en orden, se lleva a cabo el procedimiento quirúrgico propuesto, encontrándose una masa tumoral extremadamente vascularizada en riñón izquierdo de 30 x 15 x 10 cm dependiente de riñón izquierdo, adherido a bazo, colon transverso, colon descendente, músculo psoas y diafragma; además ganglios paraaórticos, e invasión linfovascular evidente.

Paciente en sala de recuperación postquirúrgica no puede ser extubada, al examen físico se evidencia un campo pulmonar izquierdo abolido totalmente, murmullo vesicular disminuido en campo pulmonar derecho, ingresa a cuidados intermedios orointubada con apoyo de oxígeno con Venturi 8 litros, saturando 95%; se descarta falla renal, no se evidencia elevación de azoados o trastornos electrolíticos, presencia de sonda vesical con eliminación de orina clara, no hematuria, y dren Jackson Pratt con eliminación de contenido serohemático. Debido al cuadro clínico se determina que la paciente tuvo una insuficiencia respiratoria, atelectasia basal izquierda y disnea de mínimos esfuerzos, se realiza una radiografía de tórax y tomografía computarizada simple y contrastada de tórax.

En la radiografía de tórax se evidencia la presencia de tubo orotraqueal, desvío de tráquea hacia la izquierda, mediastino rotado hacia campo pulmonar izquierdo con opacidad en base, disminución de parénquima en campo pulmonar izquierdo, atelectasia que provoca retracción de mediastino, borramiento de ángulo costodiafragmático y costofrénico izquierdo. Y en la tomografía computarizada simple y contrastada de tórax se observan atelectasias laminares en base pulmonar izquierda, presencia de ganglios menores a 1 cm en la ventana aorto-pulmonar, masas de bordes mal definidos de 3.6 x 3.4 cm, espiculadas, con calcificaciones puntiformes en su interior, que infiltran y obstruyen la luz del bronquio principal izquierdo, realza moderadamente a la administración del medio de contraste. Pese al estado crítico, paciente es extubada exitosamente tres días después, sin alteraciones de

oxigenación ni de ventilación, y se decide su alta una vez que los exámenes de gabinete sean normales.

Durante el siguiente control por consulta externa, paciente refiere disnea de medianos esfuerzos, tos seca ocasional y hemoptisis. Al examen físico, murmullo vesicular ausente en base de pulmón izquierdo y audible a nivel de pulmón derecho, se asocia un cuadro compatible con recaída de cáncer de mama, carcinoma metastásico, además de una actividad tumoral de linfoma incrementada. Se discute caso en comité de servicio de oncología clínica, y se decide dar quimioterapia ambulatoria con paclitaxel semanal a dosis reducidas, apoyo con filgastrim, continuar con rituximab, en caso de toxicidad se cambiará a exemestane, y en caso de presentar neutropenia se administrarán estimuladores de colonias. Es importante que se tenga una alta sospecha clínica de metástasis sobre-infectada debido a que esta paciente podría exacerbar un proceso infeccioso pulmonar, por sus antecedentes descritos previamente, de igual manera contar con oxígeno suplementario por cánula nasal en caso de que la saturación de oxígeno sea menor a 85%, y adecuar para mantener una saturación de oxígeno mayor a 95%, en caso de que paciente presente signos de infección, no administrar quimioterapia.

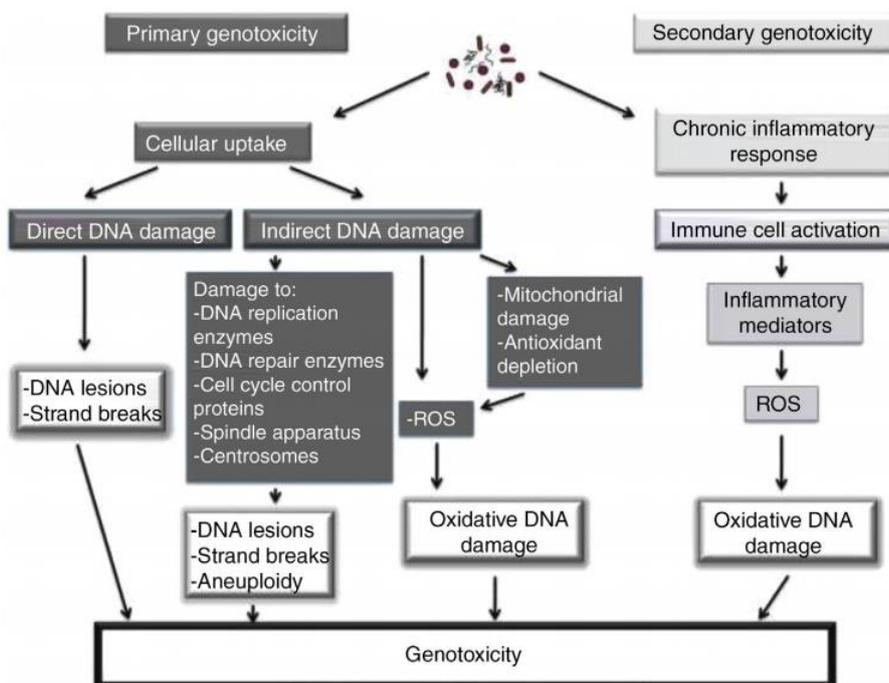
### **Revisión bibliográfica y análisis del caso clínico.**

En la historia clínica se evidencian diferentes circunstancias que juegan un rol detonante para que esta misma paciente presente tres tumores primarios, desde el antecedente de exposición a genotóxicos por más de diez años en una florícola, hasta los antecedentes patológicos familiares que incluyen a parientes de primer, segundo y tercer grado de relatividad con procesos neoplásicos confirmados, siendo evidente que existe un trasfondo genético muy importante, se realizará a continuación un análisis de las sospechas

diagnósticas que se plantea en este caso, tratando de considerar el componente clínico, y sus precedentes:

### 1. Exposición a genotóxicos y relación con el cáncer.

La falta de conocimientos sobre los peligros que causan los genotóxicos en las florícolas y áreas de agricultura, así como la falta de regulaciones efectivas, han hecho que las personas que trabajan en estos lugares sean vulnerables a este tipo de exposiciones que afectan su salud; durante los últimos años especialmente en los países en desarrollo, se han reportado diferentes morbilidades y mortalidades como resultado a la exposición ocupacional crónica a genotóxicos, desde envenenamiento hasta el desarrollo de cánceres como leucemia y linfoma no Hodgkin (20).



**Figura 12.** Mecanismos (primarios y secundarios) del daño al ADN inducido por nanomateriales- genotoxicidad (19).

A través de varias investigaciones, se ha establecido que la exposición constante a agentes endógenos o exógenos puede causar lesiones pequeñas en sitios muy específicos dentro de la molécula de ADN y su material genético, causando mutaciones puntuales o abrupciones de enlaces entre proteínas, no obstante, el tipo de daño que genera la sustancia genotóxica dependerá de su mecanismo de acción, por ende, esto podría ir variando (19). Los sujetos que se expusieron a genotóxicos por lo general presentan un aumento en la frecuencia de los micronúcleos, que se formaron como resultado de la rotura cromosómica o por la interferencia del huso durante la mitosis (20).

En muchos tumores malignos, la inestabilidad genética involucra anormalidades cromosómicas graves, el cáncer es un fenotipo que resulta de la acumulación de múltiples mutaciones en todo el genoma, las etapas de la oncogénesis transforman progresivamente a las células normales en focos premalignos, y posteriormente a tumores localizados e invasores, e inclusive a lesiones metastásicas (19). Las células se someten a ataques mutagénicos porque continuamente están exponiéndose a carcinógenos ambientales, o simplemente al metabolismo normal, frente a estas variaciones, dentro del genoma se da la reparación de daños celulares para evitar que se transmitan a las células de la progenie posterior, cuando el daño está más allá de la reparación, la célula entra en un proceso apoptótico para prevenir el advenimiento de poblaciones celulares anormales (19).

## **2. Metástasis de cáncer de mama.**

La metástasis ocurre por alteraciones genéticas y vías defectuosas en la regularización de las proteínas, estos eventos son responsables de hacer invasión local, intravasación de un vaso sanguíneo o linfático, circulación, extravasación y finalmente colonización de órganos lejanos. La existencia de genes permite la transformación de un carcinoma in situ a un

carcinoma invasivo e inician un desplazamiento al torrente sanguíneo y luego al órgano diana, el escenario adecuado para que la metástasis a distancia sea un éxito, depende de varios mecanismos: Infiltración, latencia y colonización (9).

La invasión de los tejidos depende de la activación y desactivación de los genes, estratégicamente de la transición epitelial – mesenquimal y de los factores de transcripción clave, cuando se desencadena una cascada metastásica, se inicia la circulación de las células cancerosas que son capaces de atravesar el capilar y llegar al órgano diana o al órgano vecino, a su vez se instaura un proceso de supervivencia, que promueve la infiltración a tejidos distantes gracias a la motilidad celular que poseen y a la degradación de la membrana basal y del citoesqueleto (9). La predicción del pronóstico en los diferentes cánceres, va a depender mucho de los genes implicados y de las características anátomo-funcionales de los órganos afectados, sin embargo, es necesario tener en cuenta que las metástasis son incurables (9).

El proceso metastásico en el cáncer de mama incluye: 1) Oncogenes como ERBB2, CTNNB1 ( $\beta$ -catenina), KRAS, PI3K, EGFR y MYC, los cuáles son responsables del sistema de crecimiento, supervivencia, estado del progenitor y la inestabilidad genómica. 2) Genes supresores de tumores APC, TP53, PTEN, BRCA1 y BRCA2. 3) Progresión metastásica PTGS2, EREG, MMP1, LOX, ANGPTL4 y CCL5, y 4) Genes encargados de la colonización a órganos/tejidos específicos PTHRP ILL11 CSF2RB (GM-CSF), IL6 y TNF $\alpha$  (9). Una evaluación clínica adecuada requiere el análisis de la expresión de los diferentes genes, como biomarcadores de tejido tumoral, el estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona, y el estado de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), este receptor juega un papel importante en las vías intracelulares de las células tumorales, asociándose a una evolución agresiva de la enfermedad con un peor pronóstico (10).

El cáncer de mama hace metástasis a hueso, pulmones, cerebro o líquido cefalorraquídeo, hígado, glándula suprarrenal, y ovarios (10), la más común con 60% aproximadamente es la metástasis pulmonar; se ha determinado que la tasa de supervivencia a los cinco años en pacientes con cáncer de mama metastásico es inferior al 20% (8), a pesar de tener una variedad de enfoques terapéuticos con quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida y endocrina, la tasa de supervivencia de pacientes con metástasis pulmonar sigue siendo muy baja (8). Uno de los genes directamente involucrados con la metástasis pulmonar, ha sido el gen CD44v, esta variante de ARN mensajero posee la capacidad de promover metástasis a distancia gracias a la interacción entre CD44v con la osteopontina en un microambiente pulmonar (8).

Además de un mal pronóstico de una metástasis pulmonar, las presentaciones clínicas y sus consecuencias son muy graves, dolor, hemoptisis, derrame pleural y disfunción pulmonar son síntomas comunes que afectan profundamente la calidad de vida y por ende la supervivencia (8). La radioterapia se utiliza como terapia local para mejorar la supervivencia, causando una disminución eficaz en las metástasis sintomáticas, porque idealmente el efecto inducido por la radiación tanto en células tumorales como en el microambiente del tumor, han demostrado tener un componente importante sobre el control de este (8). En definitiva, el pronóstico de las pacientes con metástasis pulmonares observadas en los subtipos de tumores es bastante diferente, confirmando la idea de que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, incluso para las pacientes con metástasis específicas (16); aunque las mujeres jóvenes son más propensas a desarrollar subtipos de cáncer de mama más agresivos y enfermedades más avanzadas, se reveló que existe una mayor incidencia de metástasis pulmonares en pacientes mayores (16), como es el caso clínico en discusión.

El pronóstico de esta paciente es muy malo, considerando todo su historial de manera integral como: Complicaciones causadas por los otros tumores, antecedentes de falla terapéutica en esquemas de quimioterapias instaurados, y la confirmación del proceso metastásico pulmonar por el cáncer de mama, se reducen atrozmente las opciones terapéuticas que podrían ser viables en esta paciente, lo que se busca es mejorar su calidad de vida y no sólo prolongarla.

### **3. Síndrome de cáncer hereditario.**

Las pruebas genéticas para determinar la susceptibilidad hereditaria al cáncer, predicen de manera simultánea, el riesgo que tiene una persona para desarrollar algún tipo de neoplasia en un futuro, se ha estimado que alrededor del 5-10% de todos los cánceres son hereditarios, estos se caracterizan por tener una edad de inicio más temprana y un patrón hereditario autosómico dominante; un subconjunto de estos cánceres, 15-20%, resultan de la interacción entre múltiples genes (21). Complementado a las pruebas genéticas, se necesita obtener un examen físico minucioso y un historial familiar detallado, donde se incluyan a familiares de primer, segundo y tercer grado de relatividad, diagnósticos de cánceres confirmados, edad de inicio, edad de muerte y presencia de enfermedades bilaterales (21).

Entre los síndromes de cánceres hereditarios, destacan el cáncer hereditario de mama y ovario, poliposis adenomatosa familiar, ataxia-telangiectasia, síndrome de tumor hamartoma PTEN, síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Li-Fraumeni, cáncer gástrico difuso hereditario, síndrome de poliposis juvenil y poliposis mixta hereditaria (21). Haciendo un análisis del caso clínico presentado, la impresión diagnóstica inicial podría asociarse a un síndrome de cáncer hereditario, como al síndrome de tumor hamartoma PTEN

y síndrome de Li-Fraumeni, porque comparten cierta presentación clínica parecida con el caso de la paciente en cuestión.

El síndrome de tumor hamartoma PTEN incluye al síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Proteus relacionado con PTEN y síndrome de Proteus (24), teniendo en cuenta la presentación clínica de la paciente del caso, el síndrome con el que más similitudes comparte es con el síndrome de Cowden, este trastorno multisistémico con herencia autosómica dominante, induce el desarrollo de neoplasias benignas y malignas, como cánceres de mama, tiroides, riñón, endometrio e incluso trastornos del neurodesarrollo (22).

Gene <sup>1</sup>	Test Method	Proportion of Probands by Phenotype with a Pathogenic Variant Detectable by This Method			
		CS	BRRS	PLS	PS
PTEN	Sequence analysis of coding region <sup>2</sup>	25%-80%	60%	50% <sup>3</sup>	20%
	Deletion/duplication analysis <sup>4</sup>	See footnote 5	11% <sup>6</sup>	Unknown	Unknown
	Sequence analysis of promoter region <sup>2</sup>	10% <sup>7</sup>	See footnote 5	Unknown	Unknown

CS = Cowden syndrome

BRRS = Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome

PLS = Proteus-like syndrome

PS = PTEN-related Proteus syndrome

**Tabla 3.** Pruebas genéticas moleculares, utilizadas en el síndrome de tumor hamartoma PTEN (24).

En 1962, el caso de una mujer con enfermedad quística ulcerativa y de mama, llamó la atención a los doctores Kenneth M, Lloyd y Macey Dennis, quienes reportaron este caso debido a que la mujer al examen físico presentaba un gran bocio multinodular, crecimientos papilomatosos a nivel de la mucosa oral, anomalías en el sistema nervioso central y características dismórficas, así como antecedentes familiares con hallazgos similares, los autores interpretaron estas anomalías como un síndrome donde coexistían todas estas alteraciones asociadas a una sola persona, más que cómo cuadros clínicos aislados (22-23).

Años posteriores, salieron a la luz algunos casos similares, por lo que fue necesario especificar con criterios de diagnósticos patognomónicos, mayores y menores a estos pacientes (24):

Criterios patognomónicos (24):

- Enfermedad de Lhermitte-Duclos, presencia de un gangliocitoma displásico cerebeloso.
- Lesiones mucocutáneas:
  - Triquilemomas
  - Queratosis acral
  - Lesiones papilomatosas
  - Lesiones de la mucosa

Criterios mayores (24):

- Cáncer de mama
- Cáncer epitelial de tiroides (no medular)
- Macrocefalia (circunferencia frontal occipital  $\geq$  percentil 97)
- Carcinoma de endometrio

Criterios menores (24):

- Otras lesiones tiroideas como adenoma, bocio multinodular
- Discapacidad intelectual (coeficiente intelectual  $\leq 75$ )
- Pólipos intestinales hamartosos
- Enfermedad fibroquística de la mama
- Lipomas
- Fibromas uterinos

- Tumores genitourinarios (especialmente carcinoma de células renales)
- Malformación genitourinaria
- Fibras uterinas

Se realiza un diagnóstico operacional de Síndrome de Cowden cuando una persona cumple con alguno de los siguientes criterios (24):

- Lesiones mucocutáneas patognomónicas combinadas con uno de los siguientes:
  - Seis o más pápulas faciales, de las cuales tres o más deben ser triquilemomas.
  - Pápulas faciales cutáneas y papilomatosis de la mucosa oral.
  - Papilomatosis a nivel de la mucosa oral y queratosis acral.
  - Seis o más queratosis palmo plantar.
- Dos o más criterios mayores
- Un criterio mayor y tres o más menores.
- Cuatro o más criterios menores.

En el caso de esta paciente inicialmente el síndrome de Cowden si entraba dentro del diagnóstico diferencial, no obstante, considerando los criterios diagnósticos se determina que sólo cumple con un criterio mayor (cáncer de mama) y un criterio menor (carcinoma renal), además presenta algunos puntos en contra como la ausencia de macrocefalia, triquilemomas y pápulas papilomatosas, y la edad de presentación que usualmente suele ser al final de los 20 años, a esta paciente el primer diagnóstico de cáncer se le realizó hace siete años, a la edad de 63 años.

El síndrome de Li-Fraumeni fue descrito por primera vez en 1969 donde se observó que varias familias presentaban una transmisión autosómica dominante de tumores de aparición temprana, incluidos sarcomas de tejidos blandos, cánceres de mama, tumores del sistema

nervioso central, leucemias y carcinomas adrenocorticales, antes de los 45 años (25). En 1990, se definió que esta forma hereditaria de cáncer presenta mutaciones puntuales en la línea germinal del gen supresor de tumores TP53, este factor de transcripción regula a los genes implicados en la detención del ciclo celular, reparación total del ADN, apoptosis y senescencia en respuesta al daño en el ADN (25-26).

Los criterios de Chompret, exponen tres situaciones clínicas que se debe presentar para el diagnóstico de este síndrome (25):

- 1) Presentación familiar de algún tipo de cáncer (cáncer de mama, osteosarcoma, tumor del sistema nervioso central, leucemia, cáncer de pulmón bronco alveolar) antes de los 46 años, y al menos un pariente de primer o segundo grado tenga un tumor del síndrome de Li-Fraumeni antes de los 56 años, o cualquier cáncer primario a cualquier edad.
- 2) Caso comprobado de múltiples tumores, que estén relacionados con el síndrome de Li-Fraumeni, y su aparición haya sido antes de los 46 años.
- 3) Presencia confirmada de un tumor corticosuprarrenal o un carcinoma de plexo coroides, independientemente de la historia familiar que presente.

Familial presentation	Proband with tumor belonging to LFS tumor spectrum (eg, premenopausal breast cancer, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, CNS tumor, adrenocortical carcinoma) before age 46 yr, AND at least one first- or second-degree relative with LFS tumor (except breast cancer if proband has breast cancer) before age 56 yr or with multiple tumors
Multiple primitive tumors	Proband with multiple tumors (except multiple breast tumors), two of which belong to LFS tumor spectrum and first of which occurred before age 46 yr
Rare tumors	Patient with adrenocortical carcinoma, choroid plexus tumor, or rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype, irrespective of family history
Early-onset breast cancer	Breast cancer before age 31 yr
Abbreviation: LFS, Li-Fraumeni syndrome.	

**Tabla 4.** Criterios de Chompret (25).

El diagnóstico básicamente utiliza la amplificación de la reacción en cadena de polimerasa del ADN genómico de la sangre, mediante la secuencia de Sanger, realizada en un secuenciador automático (25). Los tumores más frecuentes observados en al menos el 10% de los portadores afectados con esta mutación, fueron: Carcinomas de mama, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcomas, tumores del sistema nervioso central, cánceres infantiles y carcinoma adrenocortical (25). Cuando se identificaron más mutaciones en TP53, el espectro de cáncer se expandió e incluyó al cáncer de pulmón, gastrointestinales, ovarios, tiroides, melanomas, entre otros (26).

El cáncer de mama y los sarcomas de tejidos blandos son los tumores más frecuentes con un amplio rango de edad de aparición desde 6 meses a 70 años; un dato relevante es que dentro del síndrome de Li-Fraumeni la frecuencia de tumores primarios múltiples corresponden a un 43% de los portadores de esta mutación, la mayoría de los tumores múltiples fueron metacrónicos (25). Entre los portadores de la mutación en TP53 que recibieron radioterapia para el tratamiento del primer tumor, se determinó que casi el 30% desarrollaron tumores secundarios, entre los 2 y 26 años después de haber recibido la radioterapia (25), este comportamiento se observó a una edad más temprana en el momento del primer diagnóstico de cáncer (26), aún no se ha logrado determinar si existe alguna relación directa entre la radioterapia terapéutica y el desarrollo de otros cánceres secundarios (26).

Al momento de realizar la interpretación de los diagnósticos diferenciales que se propusieron, el síndrome de Li-Fraumeni fue tomado en cuenta, pese a que no se encontró ninguna concordancia con los criterios de Chompret, es por esto que, sería interesante analizar si se encuentra alguna mutación en el gen TP53 en esta paciente, porque, aunque clínicamente no existe alguna compatibilidad con la presentación de este síndrome, como se

detalló anteriormente, si hay una correlación establecida entre este síndrome y los tumores primarios múltiples, y dado que esta paciente tiene tres tumores primarios, no se podría descartar totalmente esta impresión diagnóstica, hasta no tener una prueba molecular que confirme la ausencia del gen TP53 mutado.

#### **4. Tumores primarios múltiples.**

El conocimiento de que el cáncer es un proceso evolutivo es antiguo, recientemente la tecnología de secuenciación ha proporcionado datos para los análisis clínicamente relevantes del cáncer, arrojando como resultados una estrecha relación entre los linajes clonales, los estados ancestrales de las secuencias de genes y el momento que ocurren estos eventos (17). La secuenciación completa del exoma de tejidos cancerosos en múltiples sitios de diferentes sujetos, demostró patrones no lineales de progresión tumoral y orígenes tempranos de linajes metastásicos, por eso el interés de estudiar este tipo de tumores es la búsqueda de genes que se mutan tempranamente en la tumorigénesis (17).

En 1889 se utilizó por primera vez el término “tumores primarios múltiples malignos” que agrupaba a más de un proceso neoplásico maligno en una misma persona, y en 1932 se realizó la primera publicación sobre este tema, lo que permitió llegar a un consenso de definición, dos o más tumores primarios malignos independientes de diferentes histologías/orígenes en un mismo individuo, de comportamiento sincrónico o metacrónicos (29); la expresión sincrónico se usa cuando el segundo cáncer primario se diagnostica dentro de los seis meses posteriores al cáncer primario inicial, y la expresión metacrónico cuando el segundo cáncer fue diagnosticado más de seis meses después del diagnóstico del cáncer original (29).

Los tumores primarios múltiples (TPM) representan una minoría significativa en los diagnósticos de cáncer, las variantes genéticas constitucionales de predisposición a este,

amplían el espectro de tumores y los niveles de riesgo, pese a aquello, muchos de estos genes han sido asociados con tipos específicos de tumores (28). Los principales factores que incentivan la investigación de estas variantes genéticas en la línea germinal, han sido antecedentes familiares, síndromes de cánceres familiares específicos y presentación temprana de tumores primarios múltiples en un mismo individuo (dos tumores primarios antes de los 60 años o tres tumores primarios antes de los 70 años), estos indicadores son bien reconocidos en cuanto a la susceptibilidad genética (28); asimismo, otro dato que destacar es que las mujeres son ligeramente más propensas a desarrollar TPM que los hombres, es por eso que casi siempre se encuentra en un porcentaje relativamente alto, cánceres de mama y tumores malignos ginecológicos, como procesos cancerígenos iniciales (29).

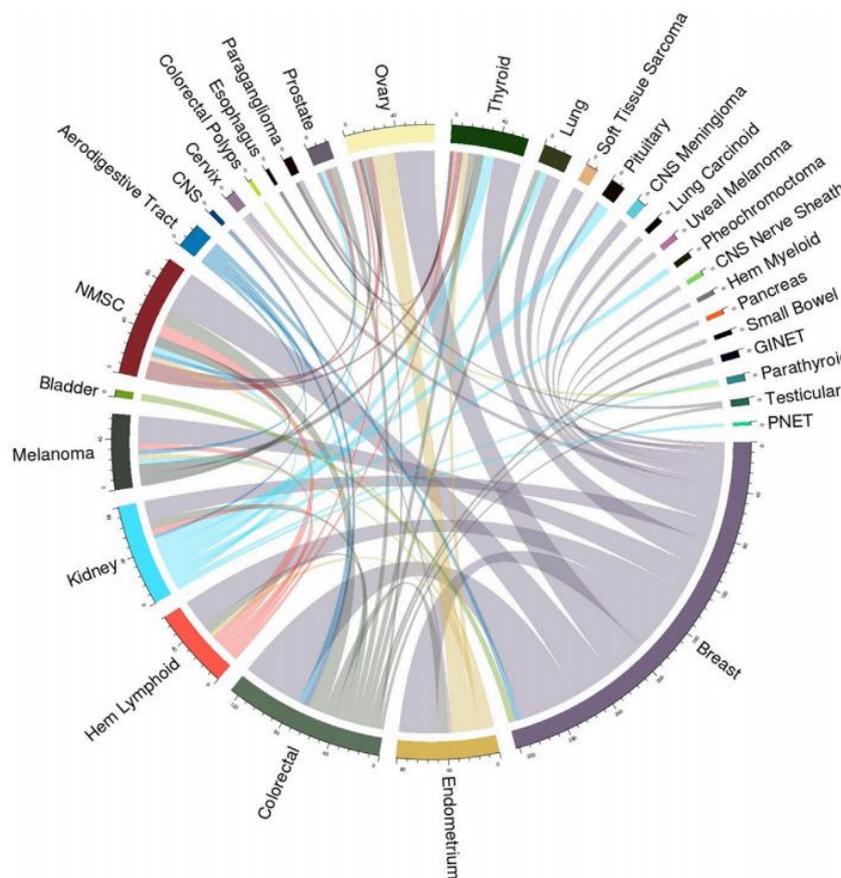
Los tumores primarios múltiples se producen con una frecuencia apreciable, y son cada vez más comunes debido al envejecimiento poblacional y al aumento de la supervivencia al cáncer, por los avances en sus regímenes terapéuticos; a parte del componente genético, las causas no genéticas incluidas las exposiciones ambientales (a exógenos o a endógenos) y los tratamientos carcinógenos instaurados, se han visto involucradas directa o indirectamente en su desarrollo (28), con un mayor número de pacientes curados y sobrevivientes a largo plazo, el riesgo de desarrollar múltiples tumores primarios está aumentando (29).

Los ensayos clínicos cumplen un rol muy importante cuándo hay una posible predisposición hereditaria, esto gracias a la utilización de paneles de un solo gen o paneles multigénicos, que analizan todo el genoma incluidas las áreas codificadas y no codificadas, proporcionan una cobertura de lectura uniforme y detectan un amplio rango de variaciones estructurales puntuales como deleciones, translocaciones e inversiones (28). Sin embargo, las interpretaciones de los datos de segregación deben ser cautelosas en cuanto al diagnóstico

de los síndromes de predisposición al cáncer, debido a que existiría una penetrancia incompleta y una mayor probabilidad de fenocopias, teniendo esto en cuenta, los estudios de tumores para la pérdida de heterocigosidad, no proporcionan una confirmación absoluta o exclusión de patogenicidad (28).

<b>Tumor Category</b>	<b>Count</b>	<b>Percentage (%)</b>
<b>&gt;5% Total (n = 1,143)</b>		
Breast	281	24.6
Colorectal	113	9.9
Kidney	83	7.3
NMSC	67	5.9
Ovary	58	5.1
<b>&gt;1% Total (n = 883)</b>		
Breast-colorectal	51	5.8
Breast-NMSC	35	4.0
Breast-ovary	34	3.9
Breast-endometrium	33	3.7
Breast-hem lymphoid	26	2.9
Breast-melanoma	24	2.7
Breast-thyroid	23	2.6
Endometrium-ovary	19	2.2
Breast-kidney	18	2.0
Colorectal-NMSC	14	1.6
Breast-lung	12	1.4
NMSC-hem lymphoid	11	1.2
Breast-soft tissue sarcoma	10	1.1
Colorectal-endometrium	9	1.0
Kidney-pituitary	9	1.0
Kidney-thyroid	9	1.0
Melanoma-NMSC	9	1.0
The following abbreviations are used: hem lymphoid, hematological lymphoid; and NMSC, non-melanoma skin cancer (including basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma).		

**Tabla 5.** Tumores y combinación de tumores más frecuentes, con su respectivo porcentaje (28).



**Figura 13.** Tipos de combinaciones de tumores más frecuentes, no están incluidos los tipos de combinaciones que ocurren menos de tres veces. Las abreviaturas son las siguientes: feo, feocromocitoma; GI NET, tumor neuroendocrino gastrointestinal; PNET, tumor neuroendocrino pancreático; y NMSC, cáncer de piel (no melanoma, incluye el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas) (28).

Una influencia importante en el número y el patrón de variantes detectadas en los estudios realizados, son los fenotipos tumorales que reflejan la incidencia de la población para la evaluación e investigación genética, muchas asociaciones de TPM siguen un prototipo de combinaciones como cáncer de ovario y de mamá, o cáncer de mama y cáncer colorrectal, es decir, son cánceres comunes con un componente hereditario significativo (28). El tiempo de supervivencia es muy diverso, en cuanto a los tumores de cabeza y cuello se vio un intervalo de supervivencia mucho mayor versus los cánceres de pulmón, con esto

se llegó a la resolución que los pacientes con tumores de cabeza o cuello potencialmente podrían sufrir de TPM (29).

Los TPM son un fenómeno raro en la tumorigénesis, siendo este motivo para que los niveles de prevalencia registrados sean menores a los que realmente existen, este evento puede darse por algunas razones (29): 1) Diagnóstico erróneo, porque en una consulta médica el objetivo central no se enfoca en detectar TPM, sino carcinomas metastásicos; 2) dificultad de detección, el cáncer primario puede ser muy pequeño y difícil de localizar en el momento de la presentación, esto sumado que las autopsias rara vez se realizan en pacientes oncológicos; 3) registro erróneo, algunos pacientes pueden desarrollar TPM durante la progresión de su cáncer primario, y no se registra adecuadamente en una casa de salud, lo que lleva a la falta de documentación; 4) intervalo de tiempo, por la dificultad de detección y diagnóstico acertado de un TPM; 5) población, muchos estudios se orientan a poblaciones pequeñas, que cuenten con registros médicos actualizados y confiables, por lo que es difícil poder estandarizar investigaciones de este tipo (29).

Un componente sustancial en esta población de pacientes es el comportamiento de los cánceres, algunos se caracteriza por ser más agresivos que otros, definiéndose un parámetro muy importante, ya que con los más agresivos difícilmente se establecerán relaciones con el diagnóstico de TPM porque el tiempo jugaría en contra y es más probable que se los asocie a cuadros metastásicos, más que la aparición de otro tumor primario, distorsionando así el escenario en el que los TPM están siendo estudiados (29).

Unas de las pautas terapéuticas más utilizadas ha sido la radioterapia, algunas publicaciones afirman que la irradiación incrementa el riesgo de una amplia variedad de tumores concordantes y discordantes después de una neoplasia primaria inicial, esto se observó en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que desarrollaron cánceres

colorrectales (29). La etiología y la patogénesis de los TPM pueden involucrar muchos aspectos que deben ser estudiados (29), una mayor vigilancia clínica después del diagnóstico inicial incrementaría la detección de segundas neoplasias malignas o la identificación de cánceres, que no se presentarían de otra manera en el individuo (27).

Alternativamente, los esquemas de radioterapia o quimioterapia citotóxica para el tumor inicial pueden predisponer a segundos tumores primarios, incluso el tratamiento farmacológico no citotóxico podría incrementar el riesgo de cáncer, este episodio se ha visto en el cáncer de endometrio, inducido por el uso de tamoxifeno para el cáncer de mama (27). Los tumores más comunes muestran una naturaleza genética poco convencional, complicando aún más su diagnóstico, porque no existe una relación simple entre la incidencia de los tipos específicos de cáncer y un origen genético o ambiental (27).

Una mutación de novo conduce a una historia familiar insuficiente o a un fenotipo poco específico para un síndrome de este tipo, muchos de los pacientes con TPM albergan variantes genéticas causales, sin una identificación precisa de un gen candidato, para el desarrollo de una secuenciación masiva que permitiría a los individuos presentar diversos tumores primarios, la idea es proporcionar una mejor sensibilidad para el mosaicismo (27).

## **5. Síndrome paraneoplásico.**

Los síndromes paraneoplásicos son trastornos poco usuales que no están causados directamente por la extensión local del tumor o las metástasis, sus manifestaciones clínicas sistémicas complejas suceden por procesos de malignidad latentes, debido a la alteración del sistema inmunitario (31). Las células malignas no manifiestan directamente síntomas metastásicos, sino generan autoanticuerpos, citoquinas, hormonas o péptidos que afectan a diferentes órganos del sistema neurológico, dermatológico, gastrointestinal, endocrino,

hematológico y cardiovascular (30); los síntomas pueden expresarse antes o después del diagnóstico de cáncer, por eso es fundamental reconocer estos síndromes, para identificar neoplasias malignas ocultas que puedan alterar el resultado clínico final de los pacientes (30).

Los síndromes se manifiestan en cáncer de pulmón, de mama, hematológicos, de tiroides, ginecológicos y de próstata (30); debido a que es una enfermedad singular, los registros sobre su incidencia y prevalencia son casi desconocidos, sin embargo, una revisión de la literatura sugiere que este síndrome ocurre en el 8% de los pacientes con cáncer, hombres y mujeres se ven afectados por igual, y por lo general las manifestaciones comunes son neurológicas como neuropatías periféricas (30).

El mecanismo fisiopatológico, aunque se centra en el sistema inmune, no está del todo claro, lo que se ha determinado es que las células tumorales son inmunogénicas y activan los sistemas inmunitarios tanto humorales como celulares, las células citotóxicas T reconocen los antígenos en las células tumorales y las atacan, o a su vez generan anticuerpos contra células tumorales (30); el sistema inmunológico puede atacar los tejidos sanos con una presentación de antígeno similar, y provocar cuadros clínicos específicos. Por otro lado, existen también mecanismos no inmunológicos que generan indicios heterogéneos, que no se asocian con el estadio clínico o patológico de la neoplasia maligna subyacente, y tampoco es un indicador del pronóstico (30).

Los mecanismos inmunológicos, principalmente están mediados por las células T, que como ya se mencionó, atacan los antígenos de las células tumorales y de las células normales y sanas. Muchos anticuerpos paraneoplásicos o conocidos también como anticuerpos onconeurales, han sido reconocidos, su función principal es dirigirse contra el antígeno diana, entre los que se pueden mencionar, tenemos (30):

- Anticuerpos nucleares antineuronales tipo 1 (ANNA-1)
- Anticuerpos nucleares antineuronales tipo 2 (ANNA-2)
- Proteína mediadora de respuesta a colapsina-5 (CRMP-5)
- Anticuerpo citoplasmático de células de Purkinje tipo 1 (PCA-1)
- Anticuerpos anti-anfifisina
- Anticuerpos anti-recoverina
- Células anti bipolares de la retina
- Anticuerpos del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Anticuerpos del receptor de acetilcolina
- Anticuerpos del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA-A).

Los mecanismos no inmunológicos, utilizan células tumorales que producen hormonas o citoquinas que conducen a anomalías metabólicas como la hiponatremia debido a la hormona antidiurética, o hipercalcemia por el péptido relacionado con la hormona paratiroides (30); los tumores malignos hematológicos que producen inmunoglobulinas afectan al sistema nervioso periférico, que se manifiesta como una neuropatía periférica (30). Las presentaciones clínicas se clasifican según el sistema de órganos afectado, pueden ser: Sistema nervioso central, unión neuromuscular o sistema nervioso periférico; endocrinológico, reumatológico, hematológico, dermatológico, y renal (30). Los síntomas paraneoplásicos pueden ser la manifestación inicial o la más prominente de malignidad, el reconocimiento oportuno de estos signos y la detección de la neoplasia maligna avanzada, podrían desempeñar un papel fundamental en el tratamiento temprano del tumor, así como un manejo adicional que mejora la supervivencia de los pacientes (31).

El diagnóstico de los síndromes paraneoplásicos se basa en la exclusión de otras etiologías, debido a que su clínica es muy diversa, se han buscado criterios más precisos que

ayuden durante su valoración, todavía no se comprende el mecanismo exacto, pero por lo general, estos pacientes debutan con afectaciones neurológicas. Por lo tanto, estas pautas engloban a síndromes neurológicos clásicos que se presentan dentro de los cinco años, después de que se estableció el diagnóstico de la neoplasia maligna (30), estos pueden ser encefalomiелitis desmielinizante aguda, esclerosis múltiple, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa subaguda, síndrome de opsoclonο-mioclono, síndrome miasténico de Lambert Eaton, neuropatía sensorial subaguda, trastornos del espectro neuromielitis óptica, seudoobstrucción gastrointestinal crónica y dermatomiositis (30-32).

Generalmente, los síndromes neurológicos no clásicos tienden a mejorar significativamente con el tratamiento que se ha instaurado para el proceso maligno, además, este no es propenso a la remisión espontánea, dentro de los anticuerpos que se han reconocido incluyen: anti Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP-5, Ma2 y anfifisina (30). Un paciente debe ser evaluado con un panel completo de laboratorio, imágenes, y biopsia de tejidos específicos si es necesario (30-31):

- Conteo sanguíneo completo
- Panel metabólico integral
- Análisis de orina
- Marcadores tumorales
- Niveles de hormonas ectópicas como ACTH y ADH.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo
- Electroforesis de proteínas o suero, y de líquido cefalorraquídeo.
- Ensayo de anticuerpos paraneoplásicos en sangre y en líquido cefalorraquídeo.
- Tomografía computarizada
- Resonancia magnética

- Biopsia de piel
- Biopsia de músculo.

La utilización de estos recursos se debe aplicar también para el seguimiento y la monitorización de la terapia, especialmente en los casos de esclerosis múltiple que usa terapias específicas, para tratar de evitar complicaciones como leucoencefalopatía multifocal progresiva (32); la resonancia magnética puede inicialmente ser negativa, y los cambios típicos se los observaría en las exploraciones de seguimiento (32). El manejo terapéutico considera el tipo, la gravedad y la ubicación del síndrome paraneoplásico, lo primordial es tratar la malignidad subyacente con quimioterapia, radiación o cirugía; otras opciones son la inmunosupresión con administración de corticosteroides o fármacos inmunosupresores, inmunoglobulina intravenosa, intercambio de plasma o plasmaféresis (30).

El síndrome neurológico paraneoplásico se ha visto asociado más típicamente con el cáncer de mama, cánceres ginecológicos, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, timomas y/o linfomas (33). Por lo que, resulta interesante analizar a la paciente del caso clínico expuesto, ya que ella tiene los antecedentes de cáncer de mama y linfoma no Hodgkin, convirtiéndose en una candidata con mayor vulnerabilidad a desarrollar este tipo de síndrome, sin embargo, en todos los reportes clínicos y de gabinete realizados hasta el momento, nunca se evidenció alguna alteración neurológica; aun así, se debería hacer un seguimiento de controles neurológicos para evitar mayores complicaciones en un futuro.

## **Conclusiones.**

Los tumores primarios y sus procesos metastásicos se caracterizan por originar una diferenciación suficiente de las células madre cancerosas y una heterogeneidad global en los tumores, resultando en un crecimiento celular anormal. Es todo un reto para profesionales de la salud y científicos, comprender su iniciación, progresión, y recurrencia; la ventaja de contar con una tecnología avanzada es que permitiría realizar investigaciones más específicas sobre la biología molecular, lo que conduciría a establecer pautas diagnósticas y terapéuticas basadas en objetivos más apropiados, en cuanto al manejo de diferentes tipos de cáncer. Aunque se han determinado muchos avances respecto a los planes de tratamiento, sigue habiendo una falta de consenso sobre como optimizar y abordar el tratamiento en este tipo de pacientes oncológicos con múltiples tumores primarios, siempre quedará como tarea para las generaciones actuales y del futuro, entender de la mejor manera como se debe instaurar un tratamiento ideal para estos pacientes.

El diagnóstico de estos cuadros clínicos muchas veces suele complicarse por la falta de recursos al momento de realizar pruebas moleculares más complejas, ya sea por el limitante económico o la falta de disponibilidad en laboratorios. El desarrollo de biomarcadores específicos para predecir y pronosticar a estas enfermedades en sus etapas iniciales, cuando simplemente se tiene una alta sospecha clínica, debería ser una prioridad para médicos generales y especialistas. Una mejor comprensión de la incidencia y de la supervivencia de los diferentes procesos neoplásicos, así como de los factores de riesgo asociados, ayudaría en la identificación de estos pacientes, reducir su aparición y mejorar el pronóstico a través de intervenciones tempranas.

Con la creación de una base de datos, fundamentada en varios estudios que proporcionen información relevante sobre todo tipo de cánceres, se podrían diseñar modelos

de intervención para mejorar el manejo general que se aplica en estos pacientes, la idea sería ocupar estos resultados para estimar la carga verdadera de la enfermedad, y los factores de riesgo que podrían usarse para maximizar la detección precoz de estas enfermedades; el objetivo final es llegar a establecer ensayos estandarizados para la determinación de aberraciones cromosómicas y alteraciones citológicas/moleculares, cuando exista un componente familiar de gran importancia.

Las pruebas genéticas se recomiendan cuando hay historia personal o familiar consistente con una susceptibilidad hereditaria al cáncer, una prueba llevada a cabo adecuadamente ayudaría en el diagnóstico y en el manejo del individuo, o de miembros de la familia que potencialmente estén en riesgo; los enfoques de pruebas genéticas moleculares podrían incluir pruebas de un solo gen, uso de panel multigénico y pruebas genómicas más completas, con un punto de vista eficiente en costo y tiempo, sin embargo, esto se considera útil cuando es posible analizar múltiples genes de alta penetrancia, ya que es difícil predecir el gen mutado más probable según el historial médico o familiar.

## Referencias bibliográficas.

1. Acharya, P. Ramakrishna, A. Kanchan, T et al. (2014). Case Report. Dual Primary Malignancy: A Rare Organ Combination. Hindawi: Case Reports in Pulmonology. Obtenido 22 de marzo de 2018 desde: <https://www.hindawi.com/journals/cripu/2014/760631/>
2. Amer, M. (2014). Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. PMC. Obtenido 20 de marzo de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949559/>
3. Anderson, D. (2018). Kidney tumor adult renal cell carcinoma Chromophobe type, renal cell carcinoma. PathologyOutlines. Obtenido el 25 de agosto de 2018 desde: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantrecchromo.html>
4. Armitasge, J. Gascoyne, R. Lunnin, M et all. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. The Lancet. Obtenido el 20 de septiembre de 2018 desde [https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
5. Cueva, P., & Yépez, J. (2014). Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. Registro Nacional de tumores, 15, 144-151.
6. Etiz, D. Metcalfe E. Akcay, M et al. (2018). Multiple primary malignant neoplasms: A 10-year experience at a single institution from Turkey. Cancer Journal. Obtenido 4 de junio de 2018 desde: [http://www.cancerjournal.net/temp/JCanResTher13116-7837856\\_214618.pdf](http://www.cancerjournal.net/temp/JCanResTher13116-7837856_214618.pdf)
7. Freedman, A. Friedberg, J. (2018). Evaluation, staging, and response assessment of non-Hodgkin lymphoma. UpToDate. Obtenido el 22 de agosto de 2018 desde: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-staging-and-response-assessment-of-non-hodgkin->

- lymphoma?search=linfoma%20no%20hodgkin&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2
8. Jin, L. Han, B. Siegel, E et al. (2018). Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biology & Therapy*. Obtenido el 20 de septiembre de 2018 desde: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/15384047.2018.1456599?needAccess=true>
  9. Mehdipour, P. (2017). Cancer Metastasis at a Glance: A Brief View of Breast Cancer Brain Metastasis. *Multidisciplinary Cancer Investigation*. Obtenido el 20 de septiembre de 2018 desde <http://mcijournal.com/article-1-53-en.pdf>
  10. Micaily, I. Kolandra, L. Abdollahi, S et al. (2018). Metastatic Hormone and Her-2 Positive Breast Cancer: A Community Approach. Obtenido el 21 de agosto de 2018 desde: <https://www.lupinepublishers.com/cancerjournal/pdf/OAJOM.MS.ID.000127.pdf>
  11. Sakellakis, M. Peroukides, S. Iconomou, G et al. (2014). Multiple primary malignancies: a report of two cases. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. PMC. Obtenido 12 de julio de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000907/>
  12. Slem, A. Abu-Hijli, R. Abdelrahman, R et al. (2011). Eight primary malignancies: case report and review of literature. *ScienceDirect. ELSEVIER*. Obtenido 20 de julio de 2018 desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S165838761150007X>
  13. Utada, M. Ohno, Y. Hori, M et al. (2014). Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. *The official journal of the*

- Japanese Cancer Association. *Cancer Science*. Obtenido 20 de julio de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317925/>
14. Vogt, A. Schmid, S. Heinemann, K et al. (2018). Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMOOpen Cancer Horizons*. Obtenido 20 de julio de 2018 desde: <http://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/2/2/e000172.full.pdf>.
  15. Weir, H. Johnson, C. Thompson, T et al. (2013). The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival. *Springer Link. Cancer, Causes & Control*. Obtenido 25 de julio de 2018 desde: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-013-0203-3>
  16. Xiao, W. Zheng, S. Liu, P et al. (2018). Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Wiley Online Library*. Obtenido el 22 de septiembre de 2018 desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.1370>
  17. Zhao, Zi. Zhao, B. Bai, Y et al. (2016). Early and multiple origins of metastatic lineages within primary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. PNAS*. Obtenido 1 de agosto de 2018 desde: <http://www.pnas.org/content/113/8/2140>
  18. Zhihe, L. Chunhui, L. Guo, W et al. (2015). Clinical Analysis of 152 Cases of Multiple Primary Malignant Tumors in 15,398 Patients with Malignant Tumors. *PLOS. ONE*. Obtenido 4 de agosto de 2018 desde: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125754>
  19. Doak, S. Liu, Y, Chen, C. (2017). Genotoxicity and Cancer. *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials*. *Elsevier*. Obtenido el 22 de septiembre de 2018 desde: <https://sci-hub.tw/10.1016/B978-0-12-809199-9.00018-5>

20. Hutter, H. Wali, A. Lemmerer, K et all. (2017). Cytotoxic and Genotoxic Effects of Pesticide Exposure in Male Coffee Farmworkers of the Jarabacoa Region, Dominican Republic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Obtenido el 25 de septiembre de 2018 desde: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/8/1641/pdf>
21. UnitedHealthcare Commercial Medical Policy. (2018). Genetic testing for hereditary cáncer. Obtenido el 1 de octubre de 2018 desde: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/genetic-testing-hereditary-breast-ovarian-cancer-syndrome.pdf>
22. Mester, J. Eng, C. (2014). Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer síndrome. *Wiley Online Library*. Obtenido el 1 de octubre de 2018 desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.23735>
23. Medical Policy Manual. (2018). Genetic testing for PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. Obtenido el 1 de octubre de 2018 desde: <http://blue.regence.com/trgmedpol/geneticTesting/gt63.pdf>
24. Eng, C. (2016). PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *GeneReviews*. Obtenido el 2 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
25. Bougeard, G. Renaux-Petel, M, Flaman, J et all. (2015). Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53, Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. Original Report. Obtenido el 2 de octubre de 2018 desde: <https://scihub.tw/10.1200/JCO.2014.59.5728>
26. Mai, P. Best, A. Peters, J et all. (2016). Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation-carriers in the NCI LFS cohort. *National Library of Medicine. National Institutes of Health*. Obtenido el 3 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115949/>

27. Whitworth, J. Hoffman, J, Chapman, C et ll. (2015). A clinical and genetic analysis of multiple primary cancer referrals to genetics services. National Library of Medicine.National nstitutes of Health. Obtenido el 3 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402633/>
28. Withworth, J. Smith, P. Martin, J et all. (2018). Comprehensive Cancer-Predisposition Gene Testing in an Adult Multiple Primary Tumor Series Shows a Broad Range of Deleterious Variants and Atypical Tumor Phenotypes. The American Journal of Human Genetics. Obtenido el 3 de octubre de 2018 desde: [https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(18\)30160-5.pdf](https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(18)30160-5.pdf)
29. Liu, Z. Liu, C. Guo, W et all. (2015). Clinical Analysis of 152 Cases of Multiple Primary Malignant Tumors in 15,398 Patients with Malignant Tumors. PLOS ONE. Obtenido el 4 de octubre de 2018 desde: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125754>
30. Thapa, B. Ramphul, K. (2018). Paraneoplastic, Syndromes. National Center of Biotechnology Informatio, NCBI. Obtenido el 8 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507890/>
31. Sheikhabaei, S. Marcus, C, Fragomeni, R et all. (2016). Whole-Body 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Paraneoplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. The Journal fo Nuclear Medicine. Obtenido el 14 de octubre de 2018 desde: <http://jnm.snmjournals.org/content/58/7/1031.short>
32. Lieb, J. Naumann, N. Ahlhelm, F. (2018). Autoimmune reactions and paraneoplastic síndromes. National Library of Medicine.National nstitutes of Health. Obtenido el 10 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238288>

33. Laguna, B. Hayward, J. Lee, A et all. (2018). Paraneoplastic neurologic syndrome as a presentation of underlying breast malignancy. Wiley, The breast journal. Obendio el 12 de octubre de 2018 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240068>