

## METÁSTASIS RARA DE UN TUMOR FRECUENTE

Griselda Manfredini Angel<sup>1</sup>, Mariano Barretto<sup>1</sup>, Marcos Flores<sup>1</sup>, Omar Carranza<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar es la causa principal de muertes relacionadas al cáncer en los Estados Unidos y en todo el mundo. La alta tasa de mortalidad resulta tanto de la alta incidencia como del estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico<sup>1</sup>. En 2015 se estima 224.210 casos nuevos (116.000 en hombres y 108.210 en mujeres) serán diagnosticados, y 159.260 muertes relacionadas con la enfermedad. Sólo 16.6% de todos los pacientes con cáncer de pulmón estarán vivos a los 5 años del diagnóstico<sup>2</sup>.

Éstas estadísticas enfatizan que el cáncer pulmonar es una enfermedad letal con supervivencia general pobre. Más del 70% de los pacientes serán diagnosticados con enfermedad diseminada la cual no es receptiva de la terapia curativa. Aún los que presentan la enfermedad en estadio inicial tienen una alta tasa de recurrencia<sup>1</sup>.

El cáncer pulmonar es ampliamente dividido en Cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC) y cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). Aproximadamente el 85% de los pacientes es NSCLC.

Respecto a su epidemiología, la enfermedad raramente se diagnostica en personas menores de 35 años. La incidencia y la tasa de mortalidad suben exponencialmente entre los pacientes mayores de ésta edad, luego se nivela en pacientes mayores de 75 años<sup>1</sup>.

Si bien existen múltiples factores de riesgo, el tabaquismo es la principal. La relación causal entre el humo de tabaco y el cáncer pulmonar fue establecida de manera temprana desde 1950 en estudios de control de casos y estudios posteriores de cohortes. Corrientemente se estima que entre el 85-90% del cáncer pulmonar es debido a fumar, pero que los no fumadores expuestos al humo de segunda mano, tienen también un riesgo aumentado de cáncer pulmonar<sup>1</sup>.

Los signos y síntomas del cáncer pulmonar están relacionados con las localizaciones específicas de las masas tumorales y la ocurrencia de síndromes paraneoplásicos. Algunos pacientes se presentan asintómicamente con masas pulmonares descubiertos en un chequeo de rutina con rayos X.

Los síntomas de lesiones localizadas centralmente incluyen: tos, hemoptisis, roncus, disnea y neumonía postobstructiva. Las lesiones periféricas pueden causar dolor debido a la invasión de las paredes de la pleura o del tórax, tos o disnea restrictiva.

Las lesiones que afectan los nervios intratorácicos pueden causar varios síndromes: Síndrome de Pancoast, que se

caracteriza por dolor en el hombro que irradia al brazo, es causado por la invasión del tumor de los nervios octavo cervical y primero torácico en el sulcus cervical. El síndrome de Horner, que causa enoftalmo, ptosis, miosis y dishidrosis ipsilateral, puede ser causado por extensión del tumor hacia los nervios simpáticos paravertebrales.

Debido a que el nervio laríngeo recurrente izquierdo pasa a través de la ventana aorticopulmonar, es susceptible de lesión secundaria a la participación del nódulo linfático mediastínico. Tal lesión causa una parálisis de las cuerdas vocales con la ronquera subsecuente. La invasión del mediastino por el tumor puede causar parálisis del nervio frénico, la cual causa a su vez, elevación del hemidiafragma.

Los pacientes con efusión pleural a menudo se presentan con disnea y tos. Las efusiones pericárdicas, secundarias a la invasión pericárdica pueden causar ortopnea, taquicardia, dolor de pecho y signos de taponamiento. El síndrome de vena cava superior, con edema facial, del brazo y congestión venosa superficial puede ser causada por un tumor central en el pulmón derecho ó por una linfadenopatía mediastínica.

El NSCLC es frecuentemente metastásico y son comunes los síntomas secundarios a las metástasis. Los sitios más comunes para metástasis son: hígado (33-40%), glándulas adrenales (18-38%), cerebro (15-43%), huesos (19-33%), riñón (16-23%), ganglios linfáticos abdominales (29%)<sup>3</sup>.

Las metástasis a tejidos blandos que incluyen músculo esquelético, tejido celular subcutáneo y piel, son raramente reportadas en la literatura. Series de autopsias han reportado metástasis en tejidos blandos en 0.75-9% de los pacientes quienes murieron de carcinomas metastásicos. Las metástasis subcutáneas de cáncer de pulmón son poco comunes con una prevalencia global reportada de 2.3%, seguidas por cáncer de riñón y colon<sup>3</sup>.

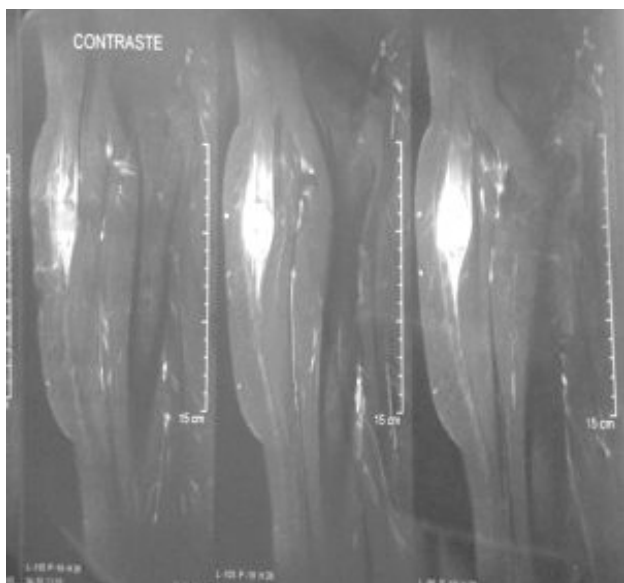
A continuación se presentan 2 casos clínicos con un único nódulo subcutáneo como presentación inicial ó simultánea de un cáncer de pulmón metastásico.

### CASO 1

Paciente de 54 años de sexo femenino, tabaquista severa de 30 cigarrillos por día y con antecedente de tuberculosis en el año 2008 con tratamiento completo y leve secuela fibrótica en base pulmonar derecha.

Comienza con tumoración dolorosa en raíz de muslo derecho en agosto de 2015 por lo que consulta y se solicita RMI de muslo e ingle derecha donde se informa lesión ovoidea vascularizada de 3x2,6x2,1 en sartorio que realza con contraste endovenoso y estructuras ganglionares adyacentes (Figura 1).

<sup>1</sup> Servicio de Oncología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata. Argentina.



**Figura 1.** RMI de muslo con lesión ovoidea.



**Figura 2.** Pieza macroscópica de excéresis de la tumoración.

Con una primera presunción diagnóstica de un probable sarcoma de sartorio, el 28/8/15 se realiza exéresis tumoral (Figura 2).

La anatomía patológica de la muestra informa metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión vascular y linfática con bordes muy cercanos de resección. Se realizan técnicas de inmunohistoquímica que informan citoqueratina AE1 y AE3 (+), TTF1 (-), CX2, S100 y citoqueratina 20 (-) compatibles con primario pulmonar.

Se realiza TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso, que muestra como datos positivos un nódulo pulmonar espiculado en vértice pulmonar derecho de 23 mm de diámetro. Se completa con gamagrafía ósea siendo ésta negativa para metástasis.

Posteriormente se realiza punción aspiración de nódulo pulmonar guiada bajo TAC, cuya anatomía patológica informa adenocarcinoma moderadamente diferenciado vinculable a los hallazgos de la muestra de sartorio.

Se solicitan las determinaciones moleculares de EGFR siendo no mutado y ALK no traslocado, por lo que se inicia con tratamiento de quimioterapia para primera línea de Cáncer de pulmón avanzado con Carboplatino y Pemetrexed.

## CASO 2

Paciente femenina de 62 años, tabaquista severa de varios años, hipertensión arterial y dislipemia.

Durante seguimiento en consultorio de cesación tabáquica en marzo de 2015 se observa en radiografía de tórax un nódulo de bordes espiculados e irregulares de 17mm x 13mm en lóbulo superior derecho. Se programa punción biopsia guiada bajo TAC para el 14/4/15 siendo anatomía patológica positiva para células de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Figura 3).

Se completan estudios de estadificación con centellografía ósea y ecografía abdominal sin observarse lesiones metastásicas.

Mientras realiza dichos estudios, la paciente se alerta al presentar un nódulo doloroso en glúteo derecho por lo que se solicita ecografía de partes blandas (Figura 4) que informa imagen de 0.79x 1.29 cm de bordes irregulares con vascularización por lo que se sugiere excéresis que se realiza el 18/6/15. Dicha anatomía patológica es Adenocarcinoma pobremente diferenciado TTF1(+) favoreciendo primario pulmonar en primer término, con bordes libres de enfermedad.

Se solicita también PET TC que identifica mediastino libre y una única imagen en lóbulo superior pulmonar derecho que capta <sup>4,5</sup> SUV.

Se presenta en ateneo quirúrgico y oncológico decidiéndose comenzar con quimioterapia y valorar cercanamente luego de 3 meses para planear la lobectomía, por lo que el 23/7/15 inicia con esquema de Carboplatino y Pemetrexed cada 21 días.

En ésta paciente también se realizan las determinaciones moleculares de EGFR y ALK, siendo muestra insuficiente.

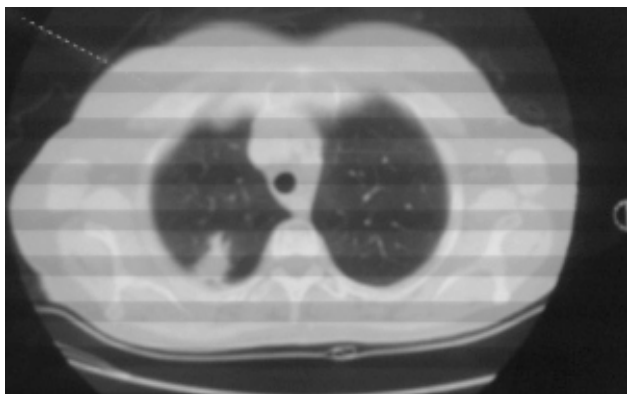
Luego de 3 ciclos, se realiza TAC con disminución de la masa pulmonar, por lo que se realizó lobectomía el 24/11/15.

## DISCUSIÓN

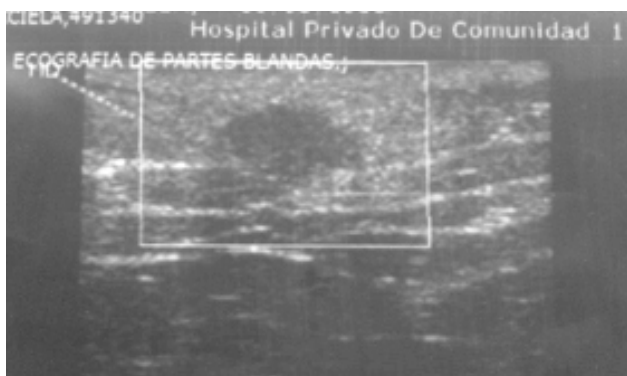
El pulmón es el tumor primario más común que se asocia a metástasis subcutáneas, seguido por cáncer de riñón y colon <sup>4</sup>.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, sobre todo de pulmón ó tracto gastrointestinal. El carcinoma de células escamosas y de células claras renales son también bastante frecuentes, y en menor cuantía carcinoma escamoso de hipofaringe, esófago y cérvix. Raramente mieloma, linfoma, melanoma, astrocitoma, condroblastoma y sarcoma primario han sido reportados con metástasis en tejidos blandos.

Estos últimos mencionados, que son tipos de sarcoma, son el principal diagnóstico diferencial frente a una masa dolorosa en partes blandas, así como también causas benignas como abscesos y hematomas <sup>5</sup>. La proporción es 70% lesiones benignas y 30% malignas <sup>6</sup>.



**Figura 3.** TAC de tórax con visualización del nódulo pulmonar.



**Figura 4.** Ecografía de partes blandas donde se observa nódulo glúteo.

Cuando hablamos de metástasis subcutáneas englobamos a metástasis en músculo esquelético, tejido celular subcutáneo ó ganglio linfático de extremidad ó torso, separado del sitio primario y con confirmación histológica ó clínica. De éstos sitios el más frecuentemente comprometido es el músculo esquelético con una proporción de 4:1 respecto a tejido celular subcutáneo, en la literatura. Dentro de ellos los más reportados son: muslos, psoasiliaco y musculos paraespinales.

Los métodos diagnósticos no son específicos: la radiografía típicamente sólo muestra una “sombra” en el tejido blando. La resonancia magnética (RMI) es la técnica preferida para distinguir metástasis de tejidos blandos de sarcomas u otros procesos<sup>5</sup>, así como también para planear su resección<sup>3</sup>. En caso de metástasis revela una imagen con márgenes pobremente definidos, hipointenso en T1 e hiper-intenso en T2 captando realce con gadolinio. También el edema circundante es común<sup>5</sup>.

Varias teorías han sido propuestas para explicar la relativa rareza de las metástasis en tejidos blandos: como la variabilidad en el flujo sanguíneo acorde a la contractilidad intermitente del músculo, la acidosis láctica con el PH ácido del medio, la presencia de proteasas y de otros inhibidores que bloquean la invasión y crecimiento tumoral, y la relativa baja concentración de oxígeno tisular<sup>6</sup>. Estas teorías: mecánica, metabólica e inmunológica también es recreada en distintas revisiones de la literatura. Además de responder tam-

bién a la baja frecuencia de tumores primarios de músculo esquelético<sup>3,7</sup>.

La ruta de diseminación es la hematógena, ya que se han detectado múltiples embolias arteriales confirmando dicha hipótesis. El dolor es el síntoma más frecuente de presentación (83%), masa palpable (78%) y el tamaño de lesiones usualmente se encuentra en el rango de 1-20 cm (media de 6 cm)<sup>3</sup>.

El tratamiento de las metástasis en tejidos blandos, depende de la localización y de la presentación clínica, así como también del pronóstico de la enfermedad primaria. Las opciones son: observación, radioterapia, quimioterapia y cirugía.

La radioterapia es eficaz para el control del dolor y el tamaño de la lesión, pero puede causar complicaciones como contracciones musculares y quemaduras, por lo que suele recomendarse ante lesiones que no comprometen el haz neurovascular.

La exéresis quirúrgica puede estar indicada para lesiones luego de un intervalo libre de la enfermedad prolongado, en tumores con buen pronóstico ó después de un tratamiento apropiado para el tumor primario. También se puede realizar cirugía “debulking” con intención paliativa, para aquellas lesiones múltiples que provocan dolor y compromiso neurovascular.

Respecto al pronóstico, la presencia de metástasis en tejidos blandos a distancia influye en el tratamiento del tumor primario, por lo que la escisión del tumor primario, no estaría indicada y el paciente usualmente debe ser tratado con quimioterapia sistémica. Múltiples estudios han reportado rangos de sobrevida en ésta situación que van desde los 9 meses hasta los 3 años luego del diagnóstico de la masa. Las metástasis en piel de cáncer de pulmón indican un peor pronóstico con una sobrevida media de 2-4 meses<sup>3</sup>.

La presentación de una metástasis solitaria en tejidos blandos en un paciente sin un tumor primario conocido es rara. En una revisión de 1421 pacientes en 14 años de 2 hospitales especializados en ortopedia y traumatología de América del norte, se reclutaron 11 casos con metástasis única en tejidos blandos sin tumor primario conocido. De ellos, 8 presentaron adenocarcinoma de pulmón como tumor primario, 2 adenocarcinoma de primario desconocido y el resto adenocarcinoma de colon. En ésta serie presentada se encontró que dicha forma de presentación tiene una incidencia de 0.8%.

Una metástasis muscular solitaria es rara, la combinación de una masa muscular y una masa solitaria pulmonar ó adenopatía hiliar unilateral, es más probable de representar un cáncer de pulmón metastásico a músculo, que un sarcoma con metástasis única a pulmón. Cuando los sarcomas se presentan con metástasis pulmonares lo hacen con múltiples y es excepcional que lo haga con una masa hiliar<sup>6</sup>.

## CONCLUSIÓN

Se comentan estos dos casos que se presentaron en nuestro servicio dentro de un intervalo de 6 meses, debido a la rareza tanto en la forma de presentación de un tumor tan frecuente como lo es el Cáncer de Pulmón, como en los músculos afectados.

En el CASO 1 se conoce la presencia de una enfermedad tumoral metastásica a partir de una lesión en el sartorio, sitio

inusual de afectación y se embarca posteriormente en la búsqueda del tumor primario. Respecto al CASO 2 la lesión es glútea, sitio frecuente de presentación, pero sincrónica con la masa pulmonar y donde también con sospecha de sarcoma, se embarca en la búsqueda del tumor primario y sus sitios metastásicos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Manual de Oncología Clínica MD Anderson. Segunda edición 2014. Editorial Amolka. "Cáncer de Pulmón" Cap 15 pag 345
2. NCCN guidelines 2015. NSCLC. Overview MS-3
3. C. Perisano, M.S. Spinelli, C. Graci, et al. Soft tissue metastases in lung cancer: a review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;16:1908-1914.
4. Candice Baldeo, Robert Ali, Vandana Seeram, et al. Lung cancer presenting as a soft tissue metastasis. *Case Rep Oncol* 2015;8:185-188.
5. Timothy A. Damron, MD and John Heiner, MD. Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from de literature. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:526-534.
6. J.F. Glockner, LM White, M Sundaram, et al. Unsuspected metastasis presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen year review. *Skeletal Radiol* 2000;29:270-274.
7. Zeke J. Walton, Robert E. Holmes, Rusell W. Chapin, et al. Bronchogenic squamous cell carcinoma with Soft-tissue metastasis to the hand: an unusual case presentation and review of the literature. *The American Journal of Orthopedics* 2014; Capítulo E:324-327.