



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**

**Título: Prevalencia de Neoplasias Malignas Primarias Múltiples en el CMN 20 de
Noviembre**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

P R E S E N T A

Dr. Marcos Fabián Monzalvo Hernández

Asesor Clínico

Dra. Ortega Meza Beatriz Arcelia

Asesor Metodológico

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres

México, Distrito Federal. Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PREVALENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS MULTIPLES
EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE

Dra. Aura A. Erazo Valle Solis
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge A. Ramírez Heredia
Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y Profesor Titular del Curso

Dra. Ortega Meza Beatriz Arcelia
Asesor Clínico de Tesis

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres
Asesor Metodológico de Tesis

Dr. Marcos Fabián Monzalvo Hernández
Presentador de Tesis

CONTENIDO

1. Resumen.....	3
2. Marco Teórico.....	5
3. Objetivos.....	11
3.1. Objetivo General	
3.2. Objetivo Específicos	
4. Diseño del Estudio.....	11
5. Metodología.....	11
5.1. Universo y Muestra	
5.2. Unidades de Observación	
5.3. Criterios de Selección	
5.4. Variables	
5.5. Método de recolección de la Información	
6. Análisis Estadístico.....	12
7. Resultados.....	13
8. Discusión.....	18
9. Conclusiones.....	19
10. Referencias bibliográficas.....	19

1. Resumen

Prevalencia de Neoplasias Malignas Primarias Múltiples en el CMN 20 de Noviembre

Introducción: En una revisión de la literatura de 1,104,269 pacientes con cáncer, la prevalencia de múltiples tumores primarios varía de 0.734% y 11.7%. Se ha sugerido que esta entidad puede presentarse más frecuente que al azar. Su incidencia aumenta conforme avanza la edad. De los factores ambientales que se asocian a neoplasias malignas primarias múltiples, se ha asociado a la historia ocupacional

Objetivo: Conocer la prevalencia de los tumores malignos múltiples en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo. Se estudiaron las variables de edad, sexo, peso, neoplasias malignas primarias múltiples, tamaño tumoral, metástasis ganglionares, metástasis a distancia, etapa clínica, supervivencia, mortalidad, en los pacientes con neoplasias malignas primarias múltiples atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 1º de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2012

Resultados: Se incluyeron a 65 pacientes, correspondientes al periodo de Enero 1990 a Diciembre 2012; de los cuales 48 fueron mujeres (73.8%), 17 hombres (26.2%), con una edad media 53.9 años. La media de supervivencia fue de 9.9 años \pm 7 años. Cincuenta pacientes (76.9%) tuvieron 2 tumores primarios exclusivamente, 14 (21.5%) tuvieron 3 primarios y 1 paciente (5%) tuvo 5 primarios. El intervalo intertumoral se vio asociado a mayor supervivencia, al igual que la supervivencia fue indirectamente proporcional a la edad.

Conclusiones: La prevalencia de tumores neoplásicos primarios múltiples en la población del CMN 20 de Noviembre no difiere a la reportada a nivel mundial. Se observó tendencia a mayor supervivencia en pacientes con más de 4 tumores malignos primarios múltiples, sin embargo se sugiere el continuar con dicho estudio para aumentar la muestra y tener un mejor peso estadístico.

2. MARCO TEORICO

Los tumores múltiples primarios fueron descritos por primera vez por Billroth en 1889. Hasta que la recopilación detallada se realizó de 1,259 casos por Warren y Gates en 1932, quienes establecieron los criterios: cada tumor se debe presentar con los criterios de malignidad, cada uno es distinto de otro, se debe excluir la probabilidad de ser metastásicos. Los tumores sincrónicos se definen como dos o más tumores primarios que se diagnostican dentro de los 6 meses del primer tumor primario; cáncer metacrónico se definen como los tumores que se detectan más allá de 6 meses.

En una revisión de la literatura de 1 104,269 pacientes con cáncer, la prevalencia de múltiples tumores primarios varía de 0.734% y 11.7%. Se ha sugerido que esta entidad puede presentarse más frecuente que al azar. Su incidencia aumenta conforme avanza la edad. (1)

Reglas de incidencia y sobrevida

- La existencia de un tumor primario maligno o mas no depende del tiempo.
- El cáncer primario es aquel que se origina en un sitio primario o tejido y no es una extensión, recurrencia o metástasis.
- Solo un tumor se reconoce como el que se origina en un órgano o par de órganos o tejidos. Solamente los canceres sistémicos o multicéntricos que potencialmente afectan diferentes órganos en el mismo individuo, como por ejemplo sarcoma de Kaposi y tumores del sistema hematopoyético. Las neoplasias de diferente estirpe histopatológica deben de tomarse como canceres múltiples (aun cuando se diagnostican simultáneamente en el mismo sitio).

Los tumores únicos que contienen diferentes histologías se registran como un caso singular.

Los tumores que se desarrollan en órganos pares, se deben registrar separados a menos que se originen de un solo primario. Las excepciones a esto son:

- Tumores de ovario con la misma morfología
- Tumor de Wilms
- Retinoblastoma

Los tumores en órganos pares con diferente histología deben ser registrados separadamente.

Las mejorías en los sistemas de tamizaje, en el tratamiento y vigilancia de soporte en padecimientos oncológicos han incrementado la sobrevida en pacientes con estos padecimientos. En el 2004 en Estados Unidos se estimó que 10.7 millones sobrevivieron a este padecimiento, representaron 3.5% de la población. Uno de la más seria complicación del cáncer y su tratamiento es el desarrollo de un segundo primario, que actualmente se desarrolla en 16% (1 de cada 6 pacientes), reportado por el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) 2007. El desarrollo de un segundo primario se atribuye a múltiples factores, incluyendo el antecedente de radioterapia y quimioterapia, estilos de vida (tabaquismo, etilismo y dieta), factores de riesgo etiológicos compartidos, exposiciones del medio ambiente, determinantes en el huésped (predisposición genética o disfunción del sistema inmune), y la combinación de estos efectos, incluyendo el ambiente genético y las interacciones entre los genes. (3)

Factores ambientales

De los factores ambientales que se asocian a neoplasias malignas primarias múltiples, se ha asociado a la historia ocupacional, como por ejemplo la exposición al asbesto se asocia a mesoteliomas de la pleura y peritoneo así como al cáncer pulmonar, los hábitos personales (tabaco, alcohol y el uso de otras toxicomanías), el tabaco se asocia a cáncer de pulmón, vejiga, laringe y orofaringe. La exposición prolongada al sol se asocia a múltiples cánceres de piel. La radiación es un carcinógeno importante en algunos pacientes susceptibles como es en los albinos.

Defectos congénitos se han asociado a tumores múltiples, como es la criptorquidia, con el cáncer testicular, así como la aniridia o hemihipertrofia con el tumor de Wilm y el síndrome de Klinefelter con el cáncer de mama. La inmunodeficiencia, adquirida o congénita, también se ha asociado como factor etiológico en pacientes con neoplasias malignas primarias múltiples. (4)

Los riesgos elevados de segundos primarios en sobrevivientes de cáncer desarrollados durante en la infancia, están bien descritos en la literatura, de igual forma de los desarrollados durante la etapa adulta, por lo que se describen principalmente a pacientes con cáncer de testículo, mama, próstata y cérvix, de donde se tiene mayor información.

Linfoma Hodgkin.

Debido a que se diagnostica en jóvenes y su alto índice de curación, se encuentra descrito en la literatura los segundos primarios desde 1970. Se describen los segundos primarios en tres categorías: leucemia, linfoma no Hodgkin y tumores sólidos. En un inicio se reportaba principalmente leucemia secundaria, con el antecedente de haber recibido quimioterapia con agentes alquilantes, radioterapia y la esplenectomía se consideraron factores contribuyentes, en investigaciones más recientes, los tumores sólidos han sido el tipo más común de tumores secundarios malignos. Los cuales ocurren dentro de los primeros 10 años después del tratamiento, con el riesgo incrementado y persistente por décadas. Dentro de 17,5162 sobrevivientes-meses de linfoma de Hodgkin, reportados por el programa SEER, el riesgo relativo fue de 2.22 (95% IC, 2.10-2.34) y el riesgo absoluto de todos los cánceres subsecuentes fue de 49% por 10,000 personas-año. Los tumores sólidos representaron el 76% de todos los tumores malignos subsecuentes, siendo el cáncer pulmonar el más frecuente. El cáncer de mama fue el segundo más frecuente, con un riesgo relativo limitado a mujeres tratadas en edades de 39 años o menores.

El papel de la radioterapia en el desarrollo de segundos primarios se determinó debido a que la mayoría de los segundos primarios se desarrollaron dentro de los campos de la radioterapia empleada. Se ha demostrado de igual forma una relación entre la dosis-respuesta para el cáncer de mama y pulmón después del tratamiento del Linfoma de Hodgkin mediante radioterapia. Hay otros factores responsables del riesgo incrementado para tumores sólidos, como es la quimioterapia con agentes alquilantes, que se han relacionado con el cáncer pulmonar, dosis dependiente, de igual forma con la disfunción del sistema inmune y agentes infecciosos.

De 8,315 pacientes con linfoma de Hodgkin, que fueron tratados inicialmente con quimioterapia únicamente, reportados por el programa NCI (National Cancer Institute) SEER, el riesgo relativo para tumores sólidos se incrementó significativamente. Donde se incluyó el sarcoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de pulmón, ano, mama, óseo, tiroides y sitios múltiples de cabeza y cuello.

Otros factores que influenciaron el desarrollo de segundos tumores primarios fue la asociación de edad temprana y la radiación en manto, con el riesgo subsecuente de cáncer de mama. La exposición a hormonas ováricas modificó el riesgo para cáncer de mama posterior al tratamiento del linfoma Hodgkin, atenuando el riesgo observado en mujeres que desarrollaron menopausia prematura inducida por el tratamiento. Otro factor importante fue el tabaquismo, que multiplica el riesgo de cáncer de pulmón relacionado al tratamiento para el linfoma de Hodgkin.

Cáncer de testículo.

Se caracteriza por presentarse a edades tempranas, con alto índice de cura en la mayoría de los pacientes. Además, que el tratamiento ha incluido amplios campos de radiación. En el mas grande estudio de cohorte para los sobrevivientes de cáncer de testículo, de Travis y col. quien estudió a 40,576 pacientes tratados de 1943 al 2001, determino el riesgo relativo para leucemia y tumores sólidos, incluyendo el mesotelioma maligno y cáncer de pulmón, tiroides, esófago, gástrico, páncreas, colon, recto, renal, vesical y de tejido conectivo. En este estudio, los pacientes con tumores no seminomatosos tratados después de 1975, tuvieron un riesgo menor de tumores sólidos, en comparación de los tratados previamente, sin embargo, el riesgo permaneció elevado en los pacientes con seminoma. Probablemente debido a un decremento en el uso de la radioterapia en pacientes con tumores no seminomatosos y su uso continuo en tumores seminomatosos. En la monografía de NCI, que incluyo una cohorte de 1973 al 2000, se encontró un riesgo relativo para segundos tumores primarios, en sobrevivientes de seminoma (RR 1.33) pero no en los no seminomatosos (RR 1.14).

El riesgo de leucemia posterior al cáncer testicular, se ha relacionado a la quimioterapia y a la radioterapia. El riesgo se incrementa con respecto al incremento de la dosis de radiación a la medula ósea y dosis acumulada a la quimioterapia con base del cisplatino. En el estudio de Travis y col, de pacientes de 10 años de sobrevida del cáncer testicular inicialmente tratados con radioterapia, el riesgo de tumores sólidos en el sitio de los campos infradiafragmaticos (vejiga, gástrico, páncreas y riñones) se consideró elevado (RR 2.7; 95% IC 2.4-3.0), en comparación de los tumores que se desarrollaron en otros sitios del campo de radiación (RR-1.6;95% IC: 1.4-1.8). El riesgo incrementado de cáncer de esófago, pleura y pulmón se encontró elevado debido a que existía el antecedente de radiación mediastinal profiláctico. En un estudio de cohorte en Holanda de 2,707 pacientes a 5 años del diagnóstico de cáncer de testículo, se siguieron por 17.6 años, encontrando 129 pacientes con seminoma estadio I, exceso de segundos primarios, en los pacientes tratados con 36 Gy a los ganglios paraorticos y ganglios ilíacos, pero no en los pacientes que recibieron 28 Gy limitados a ganglios paraaorticos.

Cáncer de mama.

La mayor información que se tiene de tumores malignos segundos primarios en cáncer de mama, es en la mama contralateral, lo que se relaciona con factores de riesgo pre-existentes. La radiación también se considera como un riesgo importante, especialmente en mujeres que recibieron el tratamiento a edad temprana. El cáncer de endometrio se relaciona a factores de riesgo pre-existentes y a la terapia para el cáncer de mama, en particular al tamoxifeno. El cáncer de ovario se debe a factores genéticos e influencias hormonales. El cáncer de pulmón, los sarcomas y el cáncer esofágico son tumores sólidos que se han reportado en sobrevivientes al cáncer de mama, con riesgo elevado por la radioterapia empleada.

El riesgo aumentado de leucemia posterior a cáncer de mama se asocia a la quimioterapia y radioterapia. En un estudio de casos-controles realizado por Cutis y col. el riesgo para leucemia secundaria fue significativamente relacionada a la dosis acumulada de ciclofosfamida o melfalan, dados para el

tratamiento para el cáncer de mama; una relación mayor y significativa se observó cuando recibieron radioterapia a medula ósea activa.

El riesgo que cáncer pulmonar se asocia a la radioterapia debido que se presenta con mayor frecuencia en el pulmón ipsilateral al tratamiento recibido. Sin embargo, se relaciona mas claramente a la radioterapia post-mastectomía, en donde el blanco de la radioterapia incluye las regiones ganglionares supraclavicular, axilar y/o región de la mamaria interna. No es clara la relación para el riesgo en caso de radioterapia posterior a la lumpectomía.

Aunque el riesgo para sarcoma posterior al cáncer de mama es raro, con una incidencia a 15 años <0.5%, el riesgo relativo se ha estimado que alcanza hasta 7 veces en comparación a la población abierta. En un estudio por Rubino y col. todos los sarcomas se localizaron en el campo de radiación o en la extremidad superior ipsilateral de la mama tratada. Los angiosarcomas se relacionaron en un inicio al linfedema crónico en la extremidad superior ipsilateral posterior a la mastectomía radical, sin embargo, con el uso de la radioterapia, se ha incrementado los reportes de casos de angiosarcoma cutáneo, que se desarrolla dentro del campo de radiación.

Cáncer de próstata

Existen múltiples series de estudios que han comparado el riesgo de tumores segundos primarios, en pacientes con cáncer de próstata a quienes se trataron mediante radioterapia y a los que no se trataron con este medio. Se ha encontrado una asociación directa entre la radioterapia y el sarcoma, cáncer de vejiga, recto y pulmón. Sin embargo, en un reporte del programa NCI SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program), no se encontró riesgo aumentado en 90,000 pacientes que padecieron cáncer de próstata, tratados con radioterapia, encontrando un riesgo para cáncer de recto O/E=0.98 y para cáncer pulmonar O/E=0.86. Kendal y col. no encontró un exceso del riesgo para el cáncer de recto posterior a la radiación de la próstata.

Chouser y col. encontraron un riesgo excesivo para cáncer de vejiga, en pacientes quienes recibieron radioterapia posterior a la prostatectomía radical, lo que se traduce como mayor volumen de tejido vesical expuesto a la radioterapia. En un estudio por el Registro de la Columbia Británica de Tumores, se documentó un incremento en el RR (riesgo relativo) para cáncer vesical en los pacientes no radiados en un estudio de cohorte (RR= 1.32; P<0.01) y no así en los pacientes radiados.

Estos hallazgos contradictorios, asociados a la radioterapia, reflejan que existen otros factores que contribuyen a los segundos primarios, incluyendo los registros incompletos del tratamiento inicial, la mala clasificación de las terapias y la ausencia de datos de tratamiento subsecuente. Más aun, los datos limitados disponibles en los registros de población no permiten la identificación de factores distractores. Los pacientes tratados con radioterapia, presentan cistitis, hematuria, proctitis, sangrados rectales, lo que lleva a cistoscopias y colonoscopias adicionales, lo que resulta en un aparente incremento en la incidencia de cáncer urológico y colorectal.

En un estudio realizado por Brenner y col. del programa SEER, el riesgo para desarrollar tumores malignos secundarios se estimó en 1 de 290 pacientes. En los últimos años, el tratamiento con radioterapia de intensidad modulada, ha incrementado su uso para tratar al cáncer de próstata, permitiendo dosis escaladas y mejor distribución de la dosis al tejido a tratar. Dependiendo en la energía terapéutica, IMRT (Radioterapia de intensidad modulada) se ha asociado con 3 a 5 veces el número de monitores en comparación al tratamiento convencional. De acuerdo al coeficiente aplicado para el riesgo

dado por el Consejo nacional de protección y mediciones de la radiación, para sitios anatómicos específicos, el riesgo de segundos malignos, usando la radioterapia conformacional, se ha estimado de 2 a 3 veces mayor que el tratamiento con radioterapia convencional. Estas estimaciones aun se encuentran pendientes de confirmar por estudios con gran número de pacientes.

Cáncer cervicouterino

Kleinerman y cols. fueron los primeros en reportar el riesgo elevado de tumores secundarios malignos en pacientes con cáncer cervicouterino. Comparado con la población general, los pacientes que padecieron cáncer cervicouterino se presentan con un riesgo aumentado de 1.4 veces mas de tumores malignos segundos primarios. La radioterapia se ha asociado con un incremento significativo aumentado para tumores vesicales, renales, recto, cuerpo uterino y ovario. En un estudio internacional, realizado por Chaturvedi y cols., basado en población abierta de 104,760 pacientes a un año del diagnóstico de cáncer cervicouterino, la asociación entre radioterapia y el riesgo incrementado en la región pélvica se confirmó. Sin embargo, también se observó un riesgo aumentado para tumores fuera de la región pélvica, en cohortes de pacientes radiados y no radiados. El riesgo incrementado de otras neoplasias malignas refleja la exposición a factores de riesgo en común, como la infección al virus del papiloma humano y el uso del tabaco. El cáncer de faringe, sitios genitales y recto/ano, se relacionan al virus del papiloma humano, así como el cáncer de pulmón, páncreas y vejiga urinaria, al tabaquismo.

Tres o más tumores malignos primarios.

Existen datos limitados en relación a tumores malignos primarios asociados a un segundo tumor primario. Ng y cols, reportaron el riesgo que existe subsecuente para tumores malignos en 1,319 pacientes con linfoma Hodgkin. Dentro de los 181 pacientes que desarrollaron un segundo tumor primario, 18 desarrollaron un tercer tumor maligno primario, incluyendo 6 pacientes con cáncer de mama, 3 de pulmón, 3 genitourinarios, 1 gastrointestinal, 1 leucemia aguda, 1 linfoma no Hodgkin, 1 melanoma maligno, 1 mesotelioma maligno y 1 paciente con cáncer de vulva. La media en tiempo del desarrollo del segundo y el tercer tumor maligno fue de 34 meses.

Bhatia y cols, describieron el riesgo subsecuente de tumores malignos dentro de 1,380 niños que padecieron cáncer. Se observó 212 neoplasias subsecuentes en 173 pacientes: 141 desarrollaron 1 neoplasia, 26 pacientes desarrollaron 2 neoplasias subsecuentes, 5 pacientes desarrollaron 3 neoplasias subsecuentes y 1 paciente desarrollo 4 neoplasias subsecuentes. Las neoplasias terciarias incluyeron 27 neoplasias sólidas y 1 tumor benigno. La quinta neoplasia maligna fue un tumor sólido. La incidencia acumulativa a 10 años de desarrollar una tercera neoplasia maligna del tiempo de diagnóstico del segundo tumor maligno fue de 21%. (5)

Síndromes hereditarios

La incidencia de neoplasias malignas primarias múltiples asociados a síndromes hereditarios ha variado desde el 14% hasta el 50%, reportada por Tullis y Welch, respectivamente. (6)

La causa más frecuente de cáncer hereditario de mama y ovario es el síndrome de cáncer de mama y ovario, sin embargo, menos del 10 % de los tumores de mama y menos del 15% de los tumores de ovario se asocian a mutaciones genéticas en la línea germinal. La mayoría de los casos de cáncer de mama y ovario se asocian a la mutación de los genes supresores, BRCA1 y BRCA2, en menor frecuencia el cáncer de mama se asocia a los síndromes de Li-Fraumeni y Cowden, que se relacionan a mutaciones de los

genes TP53 y PTEN, respectivamente. Otros síndromes relacionados son el síndrome de Lynch, Peutz Jeghers y Ataxia telangectasia (7)

Los cuales se presentan con:

- Mutaciones en la línea germinal que comúnmente expresan una tendencia autosómica dominante y no tienen asociación con los cromosomas ligados al sexo, por lo que la herencia puede ser materna o paterna.
- Edad temprana al momento del diagnóstico (<50 años)
- Incidencia aumentada de otro tipo de tumores
- Susceptibilidad a tumores múltiples y enfermedad bilateral
- Las mutaciones son altamente penetrantes, sin embargo:

o El riesgo depende de muchas variables (edad, género, factores hormonales, genes modificadores, etc.)

o Las manifestaciones o expresión de estos genes en cada individuo dentro de la familia es variable.

El síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario equivale al 5% anual de los casos de cáncer de mama en Estados Unidos de América, 65% de en familias con 4 o más casos con cáncer de mama y mas del 90% en familias con múltiples casos de cáncer de mama y ovario. (8)

La incidencia de la mutación BRCA1 y BRCA2 en la población se estima de 1/800 a 1/1000, que se incrementa cuando existe historia personal de cáncer de mama y/o cáncer de mama u ovario en la familia, especialmente si se asocia a edad temprana, múltiples tumores o afección de un integrante masculino con cáncer de mama.

La prevalencia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 varía entre etnias y área geográfica. Como es su alta incidencia en judíos Ashkenazi, quienes se documenta 2% que conllevan mutaciones en BRCA1 o BRCA2. Otras mutaciones se han observado en poblaciones de Holanda, Suecia, Hungría, Islandia y Canadá. (9)

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se heredan en una forma autosómica dominante, con alta penetrancia.

Las pacientes con síndrome de cáncer de ovario y mama, con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo elevado de cáncer de mama y ovario con un riesgo a lo largo de su vida de 50 a 85% y 15 a 40% de desarrollar cáncer de ovario.

Los masculinos con mutaciones BRCA1 y BRCA2 conllevan un riesgo incrementado de cáncer de mama y próstata. Siendo un riesgo de 10% para cáncer de mama y de 5-7 veces mayor para cáncer de próstata a lo largo de su vida cuando la mutación es de BRCA 2. Los individuos con historia de cáncer de mama, sobre todo en menores de 50 años de edad y los triples negativos o de histología medular, tienen una prevalencia mayor para mutaciones en el BRCA. (10)

3. Objetivos

Conocer la prevalencia de los tumores malignos múltiples en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

3.1. Objetivos específicos

- Conocer las características clínicas de los pacientes detectados con múltiples tumores malignos primarios.
- Conocer su sobrevida.
- Conocer las edades más frecuentes.
- Conocer los tipos histológicos.
- Conocer las modalidades de tratamiento aplicado.
- Conocer el periodo libre para el desarrollo de segundo primario.
- Conocer las dimensiones de los tumores
- Conocer las etapas clínicas del tumor

4. Diseño del Estudio

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo

5. Metodología

5.1. Universo y muestra

Se reclutaron a todos los pacientes con neoplasias malignas primarias múltiples atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 1º de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2012.

5.2. Unidades de Observación

Revisión del expediente clínico de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE en quienes se integró el diagnóstico de neoplasias malignas múltiples primarias en el periodo comprendido del 1º de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2012.

5.3. Criterios de Selección

5.3.1. Criterios de Inclusión

Todos los pacientes que se encuentren diagnosticados y/o en seguimiento en el servicio de oncología quirúrgica con diagnóstico histopatológico confirmado de dos o más tumores malignos, independientemente del tiempo del diagnóstico

5.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes que presenten un segundo o más tumores primarios que sean producto de extensión, recurrencia o metástasis del tumor maligno inicial.
- Tumores malignos multicéntricos o multifocales.

5.3.3. Criterios de Eliminación

Pacientes con expediente clínico incompleto.

5.4. Variables

- a) Edad: Tiempo que ha vivido una persona. (Cuantitativa expresada en años)
- b) Sexo: Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.
- c) Peso: medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. (cuantitativa/expresada en kilogramos)
- d) Neoplasias Malignas Primarias Múltiples: Es la coexistencia de más de una neoplasia primaria en diferentes órganos, o coexistencia de dos o más neoplasias primarias de diferentes características histopatológicas en el mismo órgano o tejido. (variable cuantitativa/reporte histopatológico)
- e) Tamaño tumoral: es la medición de la lesión tumoral. (cuantitativa/centímetros)
- f) Metástasis ganglionares: es la detección histopatológica de afección ganglionar de un tumor primario conocido. (variable cuantitativa/número de ganglios afectados)
- g) Metástasis a distancia: es la propagación de la enfermedad neoplásica fuera del tejido que le dio origen. (cualitativa/presente ausente)
- h) Etapa clínica: es la clasificación de la enfermedad neoplásica a fin de establecer una guía terapéutica y establecer un pronóstico. (cualitativa/I, II, III, IV)
- i) Sobrevida: es la proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión. Usualmente, y por convención, este tiempo es de 5 años. (Cuantitativa expresada en porcentaje a 5 años)
- j) Mortalidad: Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada. (nominal presente/ausente)

5.5. Método de Recolección de la Información

La recolección de datos de los pacientes con el diagnóstico neoplasias malignas primarias múltiples, requirió la revisión de: Bitácora de registro de pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Quirúrgica y Oncología Médica.

Una vez identificados los pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas primarias múltiples, se revisaron los expedientes clínicos electrónicos. Se corroboró los diagnósticos mediante revisión de los reportes histopatológicos para cada neoplasia maligna. Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico del tumor, mortalidad, tiempo de sobrevida, etapa clínica, número de tumores primarios.

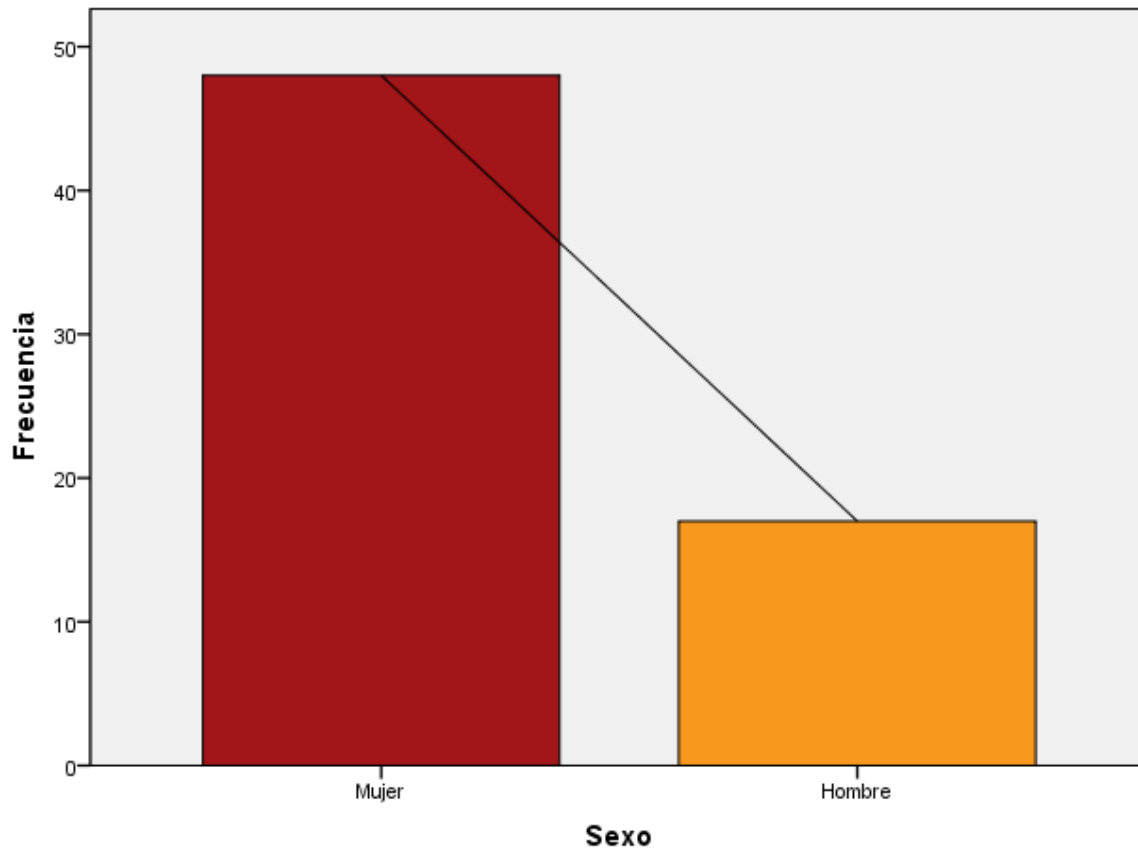
6. Análisis Estadístico

Se realizará el vaciado de datos en hoja de cálculo de programa EXCEL y posteriormente se realizará conversión al programa SPSS 18.0 con el cual se realizará el análisis estadístico y los gráficos correspondientes.

7. Resultados

Se incluyeron a 65 pacientes, de los cuales 48 fueron mujeres (73.8%), 17 hombres (26.2%), con una edad media de 53.9 años, con una desviación estándar de 13.9 años, (rango 11-79 años). Figura 1. Se eliminaron del estudio a 7 pacientes debido a que presentaron expedientes clínicos incompletos.

Figura 1



El 100% de los casos presentó al menos 2 neoplasias malignas primarias, cincuenta pacientes (76.9%) tuvieron 2 tumor primarios exclusivamente, 14 (21.5%) tuvieron 3 primarios y 1 paciente (5%) tuvo 5 primarios, como son el cáncer canalicular infiltrante de mama derecha e izquierda, cáncer papilar de tiroides, linfoma no Hodgkin cutáneo y cáncer basocelular.

El tumor primario inicial se distribuyó de la siguiente forma: el carcinoma ductal infiltrante de mama se presentó en 19 casos (29.2%), seguido del adenocarcinoma de endometrio con 7 casos (10.8%), el cáncer de células transicionales de vejiga con 5 casos (7.7%), el adenocarcinoma de próstata y el cáncer epidermoide cervicouterino con 3 casos (4.6%). Figura 2.

El tumor secundario se distribuyó de la siguiente forma: el carcinoma ductal infiltrante se presentó en 9 casos (13.8%), el adenocarcinoma de endometrio se presentó en 8 casos (12.3%), el cáncer epitelial de

ovario se presentó en 5 casos (7.7%), seguido del cáncer de colon, recto y cáncer de células no pequeñas de pulmón, con 4 casos cada uno (6.2%). Figura 3.

En el tumor terciario se distribuyó de la siguiente forma: el cáncer ductal infiltrante se presentó en 3 casos (4.6%), seguido del cáncer papilar de tiroides y el cáncer epidermoide de vulva, con 2 casos (3.1%), el resto se presentó con un caso. Figura 4.

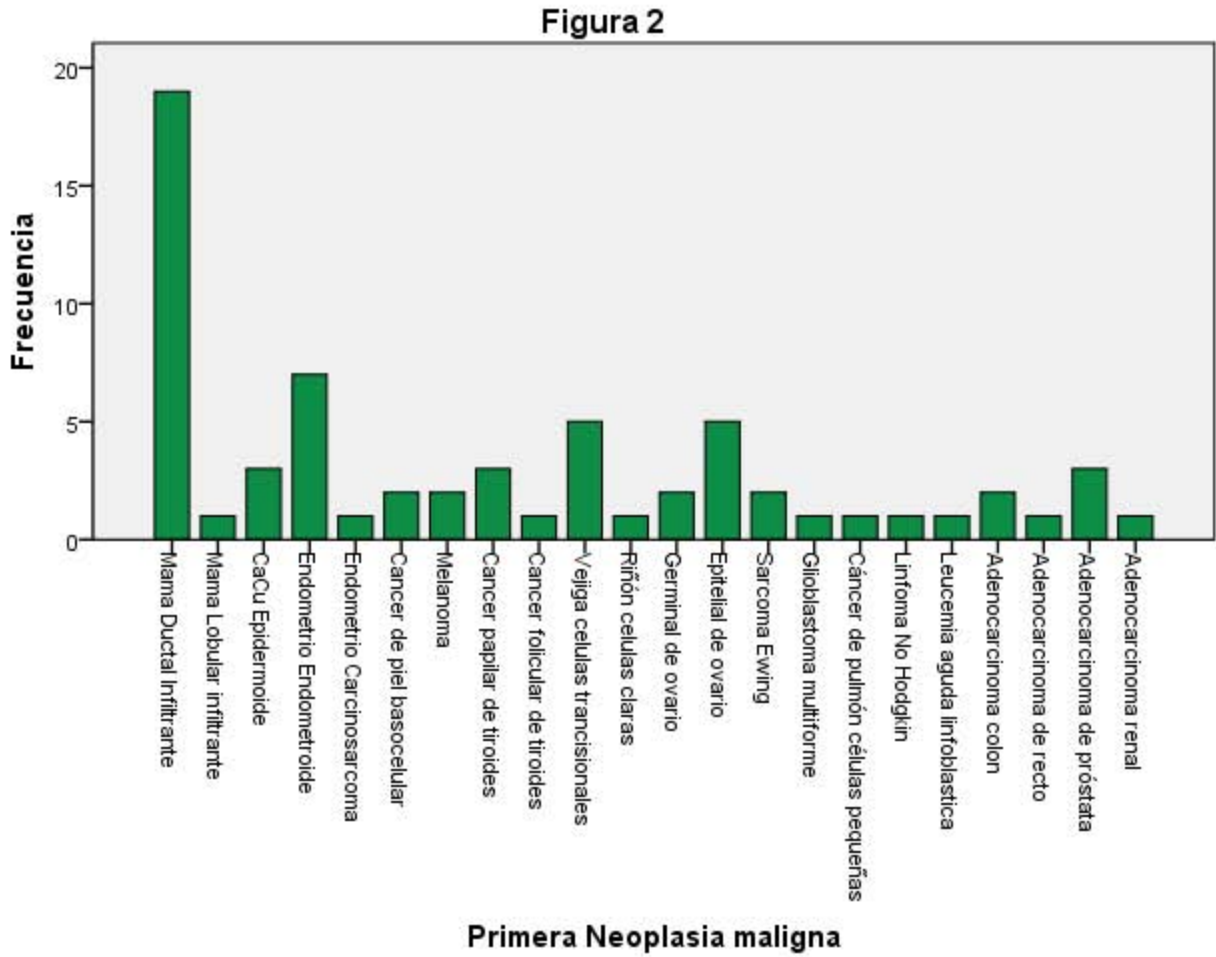


Figura 3

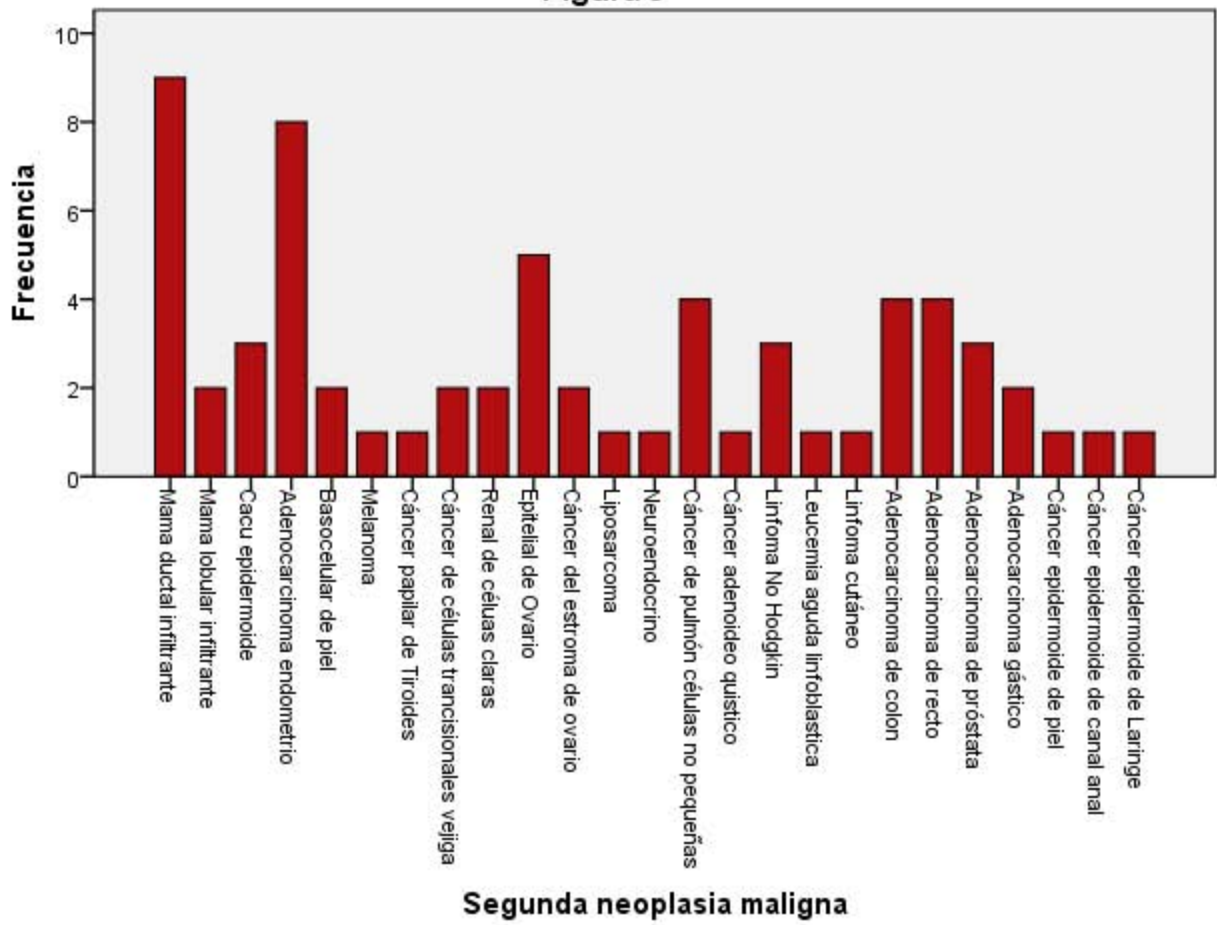
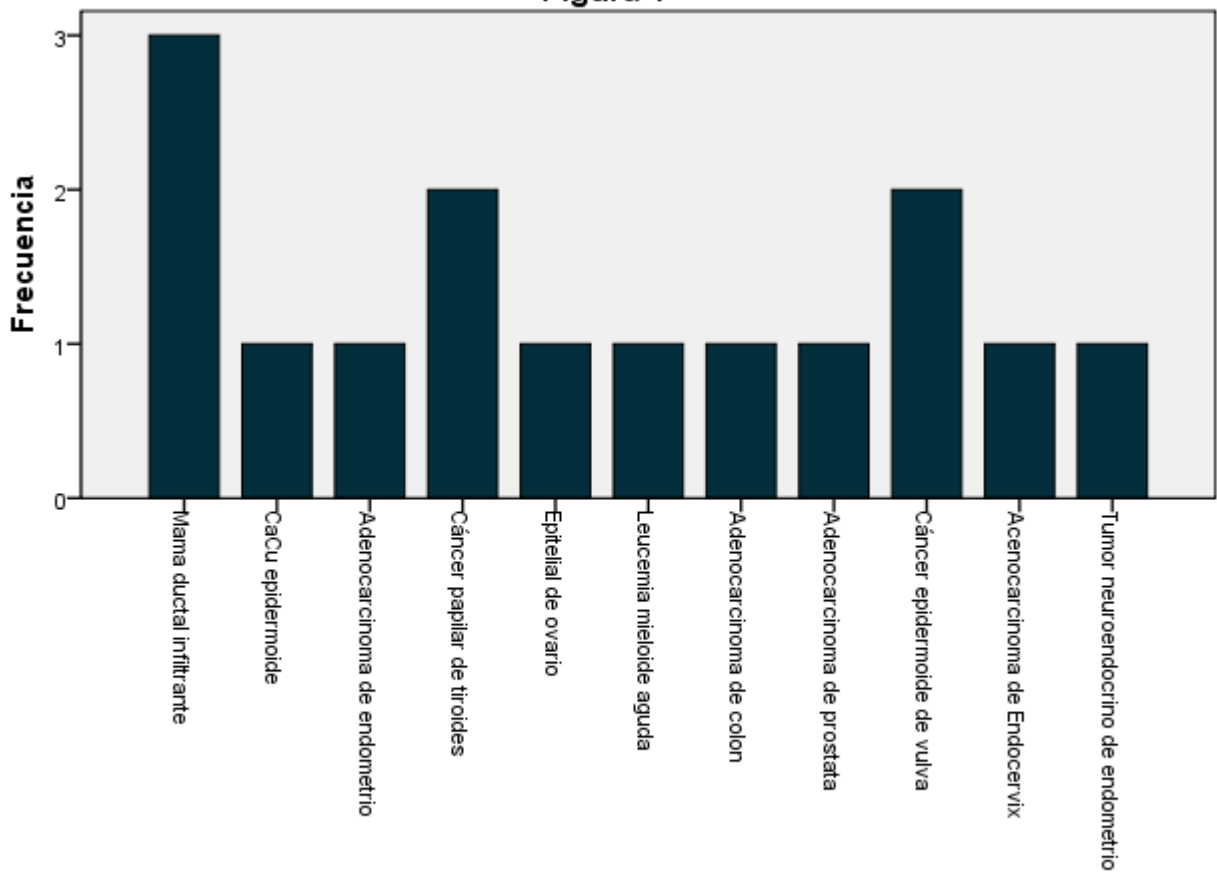


Figura 4



Tercera neoplasia maligna

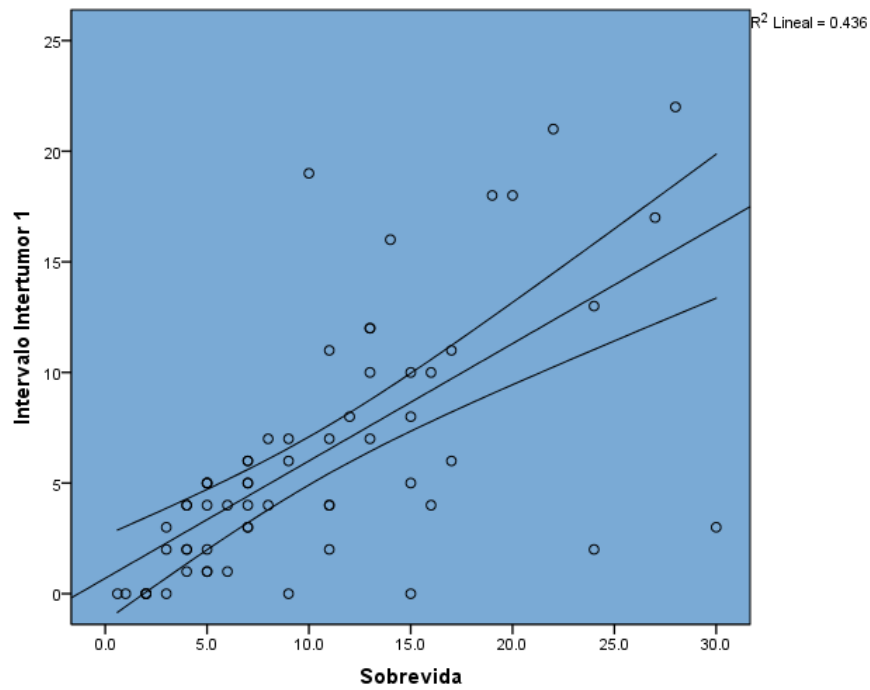
El intervalo intertumoral entre la primera y segunda neoplasia se presentó con una media 6.16 años \pm 5.6 años, el segundo intervalo intertumoral se presentó con una media 2.3 años \pm 2.2 años, el tercer intervalo tumoral se presentó a los 16 años y el cuarto intervalo intertumoral se presentó a los 5 años.

La media de sobrevida fue de 9.9 años \pm 7 años.

Las metástasis a ganglios linfáticos se presentaron en 30 pacientes (46%) al momento del diagnóstico de la neoplasia maligna y 18 pacientes (27.7%) presentaron enfermedad a distancia al momento del diagnóstico.

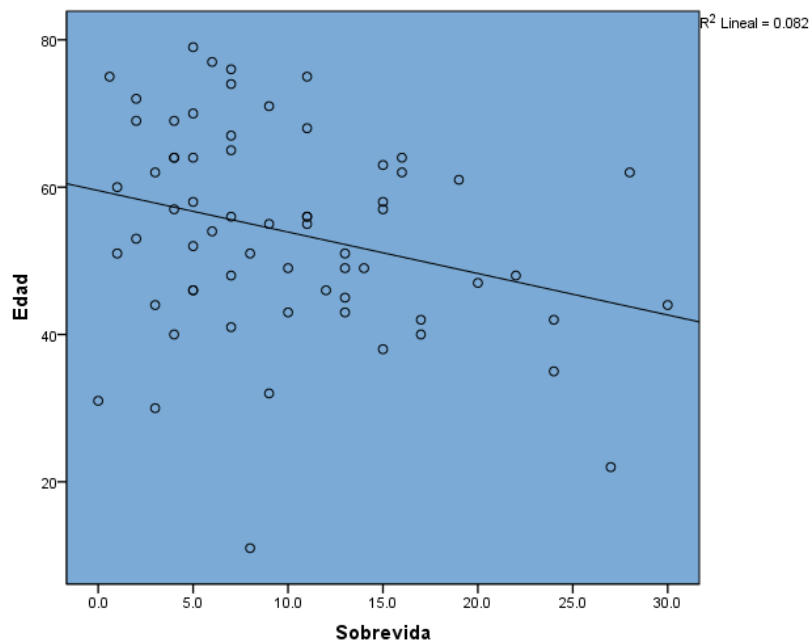
Hubo asociación moderada entre el intervalo intertumoral 1 (primeros 2 primarios) y la sobrevida (Pearson 0.661; $p < 0.0001$, coeficiente de determinación r^2 0.43), lo cual traduce que a mayor intervalo intertumoral mayor sobrevida, explicándose la sobrevida un 43% debido a la variable independiente (intervalo intertumoral). Figura 5

Figura 5



Se encontró asociación inversa leve entre edad y sobrevida (Pearson -0.286 , p 0.21, r^2 0.08), explicando que a mayor edad, menor sobrevida y viceversa. Figura 6

Figura 6



Se encontró asociación leve, directamente proporcional, entre el número de tumores primarios y la sobrevida (Pearson 0.353 , p 0.004, r^2 0.12). A pesar de que sólo se asoció en 12% la p fue significativa.

No se encontró asociación entre el peso y el número de tumores primarios (Pearson 0.014 , p 0.914).

Se encontró asociación entre el intervalo intertumoral 1 y el desenlace (coeficiente phi 0.001)
No hubo asociación entre etapa clínica y desenlace (coeficiente phi 0.828).

No hubo asociación entre el grado tumoral 1 y el intervalo intertumoral (Spearman 0.172; p 0.634), ni tampoco entre grado tumoral 1 y sobrevida.

No hubo asociación entre intervalo intertumoral 2 y la sobrevida (Pearson 0.056, p 0.842, coeficiente de determinación 0.003) lo cual explica que solo el 0.3% de la sobrevida es explicada por el intervalo 2.

No hubo asociación entre Etapa clínica (primario inicial) y la sobrevida (Pearson -0.156, p 0.217, r^2 0.024), ni entre la etapa clínica del segundo primario y la sobrevida (Pearson -0.054, p 0.675, r^2 0.002);

8. Discusión

En el Servicio de Oncología del CMN 20 de noviembre se atienden 6 500 pacientes por año aproximadamente, teniendo una prevalencia reportada en este estudio de 1% para las neoplasias malignas primarias múltiples, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura, que van de 0.7-11.7%.
(1)

En el periodo de estudio, las neoplasias malignas primarias múltiples, resultaron ser poco frecuentes en los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología en un total de 72 casos. La edad media de presentación fue 53.9 años, a diferencia a lo reportado en la literatura siendo mayor en pacientes de 70-90 años de edad. Se encontró asociación inversa entre la sobrevida y la edad. La media para el intervalo intertumoral fue de 72 meses, a diferencia de lo reportado en la literatura donde se hace referencia a 39 meses. (5)

Se mostró un predominio en las lesiones malignas de mama, reportándose en este estudio 34 lesiones en el grupo de pacientes estudiados, expresando una relación directa con los tumores ginecológicos, lo que pudiera explicar su asociación hereditaria y al tipo de tratamiento empleado, como es la asociación del cáncer de endometrio y el tratamiento a base de hormonoterapia para cáncer de mama.

En el presente estudio se encontró una asociación directamente proporcional entre el intervalo intertumoral y la sobrevida, lo que va en relación a mayor tiempo libre de enfermedad y mayor sobrevida.

La sobrevida media fue 9.9 años, encontrándose en el presente estudio una relación directa con la sobrevida de manera positiva, lo que pudiera explicarse, que a mayor sobrevida, en pacientes de alto riesgo o susceptibles, mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor primario.

9. Conclusiones

La prevalencia de neoplasias malignas primarias múltiples en nuestro servicio fue de 72 pacientes, los cuales no difieren de los reportados a nivel mundial. El riesgo incrementado para el desarrollo un segundo tumor maligno primario está bien demostrado. El seguimiento a largo plazo de los factores asociados al tratamiento del cáncer primario, que incrementan el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna primaria subsecuente, es crítico para su monitorización. Es importante describir el efecto de la edad con el aumento de la incidencia de dicha patología.

Es importante recalcar que la muestra de pacientes es muy pequeña por lo que puede estar sujeta a error al interpretar los resultados, ya que como es conocido una muestra grande puede influir en los valores de significancia estadística.

Se requiere un mayor tiempo de seguimiento en nuestro estudio así como mayor número de pacientes para tener un mayor impacto en los resultados.

10. Referencias Bibliográficas:

1. Multiple Primary Malignant Neoplasmas, Demandante, Carlo. Am J Clin Oncol (CCT) 26(1): 79-83, 2003.
2. International rules for multiple primary cancers, European Journal of Cancer Prevention 2005, 14:307-308
3. Subsequent Malignant Neoplasms in Cancer Survivors, Andrea K. Ng. The Cancer Journal, Vol 14, No 6, Dec 2008.
4. Discussion: Genetics of multiple primary tumors; John J. Mulvihill, Cancer, 40: 1867-1871, 1977.
5. Subsequent Malignant Neoplasms in Cancer Survivors; Ancrea K. Ng.; Cancer J 2008;14-434
6. Multiple Primary Malignant Neoplasms II. Tumors of Different Tissues or Organs; Moertel, Charles; Cancer; Marzo-Abril 1961.
7. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 2008; 359:2143.
8. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8:562.

9. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401.

10. Collins LC, Martyniak A, Kandel MJ, et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1093.

