



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“INFORME DE 145 CASOS DE NEOPLASIAS**  
**MALIGNAS SINCRÓNICAS EN ESTUDIOS**  
**POSTMORTEM DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**Trabajo de tesis que presenta:**  
**DR. LUIS ENRIQUE MANOLA AGUILAR**

**Para obtener el Diploma de la Especialidad en:**  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Asesor de Tesis:**  
**DRA. MINERVA LAZOS OCHOA**



**DR. EDUARDO LICEAGA**

**MÉXICO, DF**

**28 JULIO**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**TÍTULO:**

**“INFORME DE 145 CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS  
SINCRÓNICAS EN ESTUDIOS POSTMORTEM DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**PRESENTA:**

**DR. LUIS ENRIQUE MANOLA AGUILAR**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MINERVA LAZOS OCHOA**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, “DR. EDUARDO LICEAGA”**

---

**AUTORIZACIÓN DEL JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA**

---

**DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO**

**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. MINERVA LAZOS OCHOA**

---

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA**

## Í N D I C E

TÍTULO	... 1
1. ANTECEDENTES	... 5
2. MARCO TEÓRICO	... 5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	...21
4. JUSTIFICACIÓN	...21
5. OBJETIVO	...22
7. MATERIALES Y MÉTODOS	...22
8. RESULTADOS	...24
9. DISCUSIÓN	...31
10. CONCLUSIONES	...32
10. BIBLIOGRAFÍA	...33

## ANTECEDENTES

Las neoplasias sincrónicas son aquellas que se presentan de modo simultáneo en el mismo tracto con diferencias histopatológicas que permiten identificarlas como dos o más neoplasias primarias.

Pueden ser sincrónicas o metacrónicas, según el intervalo entre una y otra sea menor o mayor de 6 meses, respectivamente, siendo más frecuente la última presentación. La revisión de la literatura nos permiten establecer una incidencia variable, de entre 1 y 8% de los pacientes oncológicos, según diferentes autores.

Poco más de 37% resultan ser tumores multicéntricos en el mismo órgano. Los órganos únicos afectados por tumores multicéntricos han sido mama, vejiga, pulmón, colon, melanomas, estómago, hígado, riñón, tiroides y esófago, en ese orden de frecuencia. El resto lo constituyen asociaciones de dos o más tumores independientes en órganos diferentes del mismo paciente: 56% presentan dos TPM; un 6% presentan 3 TPM; y poco más del 0,5% hasta 4 o más TPM <sup>(12)</sup>.

Las asociaciones de órganos comúnmente involucrados y sus porcentajes relativos son:

- 53% mama, endometrio, ovario y colón.
- 14% orofaringe, laringe, pulmón, vejiga y esófago.
- 26% otras asociaciones estadísticamente significativas, pero de menor frecuencia, involucran a linfomas, mielodisplasias, leucemias, sarcomas, tumores de pulmón, mama, vejiga, tiroides, retinoblastomas, neuroblastomas, carcinoides, neoplasias endocrinas múltiples, tumores pelvianos.

Los sarcomas de partes blandas son neoplasias que derivan de las células mesenquimáticas; constituyen 1% de todos los tumores en el ser humano; 10 a 15% se ubican en el retroperitoneo; de este grupo de sarcomas retroperitoneales, los liposarcomas son los más frecuentes y constituyen entre 12 y 40% del total. Un 35% de los liposarcomas retroperitoneales se origina en el tejido adiposo perirrenal; no tienen manifestaciones clínicas específicas y los síntomas son secundarios al crecimiento tumoral, generalmente silenciosos y con frecuencia derivan de la compresión de las vísceras intrabdominales; por este motivo, el diagnóstico es tardío y se presentan cuando el tumor ha alcanzado un gran tamaño.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) admite actualmente cuatro tipos de liposarcoma: 1) bien diferenciado (o lipoma atípico); 2) mixoide; 3) pleomórfico; y, 4) dediferenciado (Christopher 2002). Aunque estas categorías representan varios hitos de un mismo espectro de enfermedad, cada uno de ellos constituye una entidad con características propias y distintivas.

## MARCO TEÓRICO

Se entiende como neoplasia a una alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor producida por multiplicación de algún tipo de células; esta multiplicación es descoordinada con los mecanismos que controlan la multiplicación celular en el organismo, y los supera además de que persiste después de que el estímulo que suscitó el cambio haya cesado.

La mayoría de las neoplasias se manifiestan macroscópicamente por una masa localizada, más o menos delimitada, que altera la arquitectura del órgano. Cuando la neoplasia aún no es visible al ojo desnudo, el examen microscópico revela distorsión local de la anatomía microscópica del órgano o tejido afectado. Todas las neoplasias están constituidas por parénquima y estroma. El parénquima de una neoplasia está formado por la estirpe celular que prolifera y es el componente neoplásico propiamente dicho, que tiende a asumir una disposición arquitectural más o menos similar a la del órgano de origen. El estroma neoplásico es la armazón de tejido conectivo donde se sustenta y prolifera la neoplasia y está proporcionada en parte por el organismo y en parte por tejido neoformado a partir de señales originadas en la misma neoplasia.

Las células de la neoplasia son descendientes de células del tejido en que se originan, las que en algún momento expresan una alteración interna mediante la proliferación descontrolada. Para comprender mejor en qué consiste el trastorno proliferativo de las células neoplásicas es necesario recordar que en los tejidos normales, las células pueden estar en tres condiciones diferentes:

1. Reposo mitótico
2. Ciclo de división celular
3. Diferenciación terminal

Entre las primeras dos condiciones hay un intercambio habitual, el paso a diferenciación terminal es irreversible. Las células normales son estimuladas para entrar en multiplicación por diversos factores como los factores de crecimiento. Entonces, el número de células de un tejido depende de: la duración del ciclo celular (tiempo entre dos mitosis), la fracción de crecimiento (proporción de las células que se encuentra en ciclo celular) y la pérdida de células. Las neoplasias están constituidas por células que se encuentran en las tres condiciones antes mencionadas; pero los tumores que aumentan más rápidamente de tamaño tienen una alta fracción de crecimiento, es decir, predominio de células en ciclo celular.

Las neoplasias pueden clasificarse en varios grupos dependiendo de:

- a) Evolución o comportamiento biológico
- b) Tipo de las células o el tejido del parénquima tumoral, que generalmente indica el tipo de células o tejido en que se originó la neoplasia (clasificación histológica).
- c) Número y variedad de tipos de parénquima

A. Según se evolución se clasifican en benignas y malignas:

Las neoplasias benignas producen sólo alteración local, generalmente de orden mecánico. En éstas rara vez ocurre la muerte, aunque dependiendo de factores topográficos o funcionales de la neoplasia misma pueden ser letales (meningioma por compresión del cerebro, adenoma paratiroideo por hipercalcemia).

Las neoplasias malignas en cambio, producen destrucción local, destrucción en sitios alejados y trastornos metabólicos generales. Provocan la muerte si no son tratadas adecuadamente y en el momento oportuno.

Características generales de las neoplasias benignas.

1. Crecimiento lento (meses o años) y expansivo
2. Tumores redondeados, a veces capsulados, bien delimitados. Pueden ser extirpados quirúrgicamente por completo, sin recidivas.
3. Células típicas del tejido en que se originan (bien diferenciadas).
4. Mitosis escasas o ausentes.

Características generales de los tumores malignos

1. Crecimiento rápido: (semanas a meses), puede haber mitosis abundantes, necrosis, por crecimiento discordante entre parénquima y estroma. En las neoplasias malignas de superficies cutáneas o mucosas la necrosis da origen a úlceras.
2. Crecimiento infiltrativo e invasor, destructor: mal delimitados, irregulares según la resistencia relativa de los diversos tejidos a la invasión: el tejido conectivo laxo y el lumen de pequeños vasos linfáticos ofrecen poca resistencia a la invasión; las paredes arteriales, el hueso y el cartílago ofrecen mayor resistencia, pero pueden también ser invadidos.

En general, el diagnóstico morfológico no puede predecir la conducta biológica ni el curso clínico de una neoplasia con una certeza absoluta.

## **BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

La historia natural de la mayoría de los tumores malignos puede dividirse en 4 fases: cambio maligno en la célula diana (transformación), crecimiento de las células transformadas, invasión local y metástasis a distancia.

Una característica importante de los tumores malignos es la “diferenciación”, que se refiere al grado en que las células neoplásicas se asemejan a las células normales equivalentes, tanto morfológica como funcionalmente, la falta de diferenciación se

denomina anaplasia. Los tumores bien diferenciados están compuestos de células que asemejan a las células normales maduras del tejido de origen, en contraposición, los tumores pobremente diferenciados tienen células no especializadas de apariencia primitiva. Todas las neoplasias y en especial las malignas, van desde bien diferenciadas a indiferenciadas. La falta de diferenciación o anaplasia, está marcada por una serie de cambios morfológicos:

-*Pleomorfismo*: variación en el tamaño y en la forma de las células y los núcleos.

-*Morfología nuclear anormal*: los núcleos son hipercromáticos por tener DNA abundante, son desproporcionadamente grandes para la célula y la proporción núcleo/citoplasma pasa de 1:4 ó 1:6 a 1:1. La forma nuclear es muy variable y, a menudo, la cromatina está agrupada en grandes grumos que se distribuyen a lo largo de la membrana nuclear. Habitualmente, en estos núcleos hay grandes nucleólos.

-*Mitosis*: habitualmente hay presencia de numerosas mitosis, sin embargo, su presencia no indica necesariamente que un tumor sea maligno o que el tejido sea neoplásico. Mas importante que la sola presencia de la división celular, es la morfología de ésta, es decir, la observación de figuras mitóticas atípicas o aberrantes (husos tripolares, multipolares).

-*Pérdida de la polaridad*: además de las anomalías citológicas, la orientación de las células anaplásicas esta marcadamente distorsionada, las células se agrupan en sábanas o grandes grupos que crecen de manera desorganizada.

### Ritmo de crecimiento

Una cuestión fundamental en la biología tumoral es conocer los factores que influyen sobre el ritmo de crecimiento de los tumores y el papel de estos factores en el pronóstico clínico y las respuestas terapéuticas. Cuando un tumor sólido es detectable clínicamente, ya ha completado la mayor parte de su ciclo vital.

La velocidad del crecimiento tumoral está determinada por tres factores fundamentales: el tiempo de duplicación de las células tumorales, la fracción de las células tumorales que integran la masa replicante, y la velocidad a la que estas células se desprenden y pierden de la lesión en crecimiento.

Dado que los controles del ciclo celular están alterados en la mayoría de los tumores, las células tumorales pueden estimularse para entrar en el ciclo más fácilmente y sin las restricciones usuales. Sin embargo, las células en división no complementan necesariamente el ciclo vital más rápidamente que las células normales; en realidad, el tiempo total del ciclo celular en muchos tumores es igual o más largo que el de las correspondientes células normales. Así se deduce que el crecimiento de los tumores no se asocia a un acortamiento del ciclo celular.

La proporción de células dentro de la población tumoral que integra la masa proliferativa recibe el nombre de fracción de crecimiento. A medida que los tumores continúan creciendo, las células abandonan la masa proliferativa de manera creciente, debido al desprendimiento, la falta de nutrientes o la apoptosis, por diferenciación o reversión a G0, por lo que en el momento del diagnóstico clínico, la mayoría de las células no están en la fracción replicativa.

El crecimiento progresivo de los tumores y la velocidad de crecimiento están determinados por un exceso de producción celular sobre la pérdida de células. El tumor con fracción de crecimiento alta, el desequilibrio es grande, dando lugar a un crecimiento más rápido que en aquellos en los que la producción celular excede a la pérdida de células en un pequeño margen.

### Invasión local

Después de las metástasis, la invasividad es la característica más fiable que diferencia las neoplasias benignas de las malignas; la mayoría de los tumores benignos crecen como masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en el sitio de origen y no tienen la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar a sitios distantes como lo hacen las neoplasias malignas. En general, los tumores malignos están mal delimitados con respecto al tejido normal circundante y carecen de un plano de clivaje bien definido. Sin embargo, algunas neoplasias malignas pueden desarrollar una cápsula fibrosa y bordes empujantes hacia las estructuras adyacentes, aunque en el examen microscópico se reconocen áreas de invasión que no respetan la cápsula formada.

### Metástasis

Las metástasis son implantes tumorales discontinuos respecto al tumor primario. Dichas lesiones definen como maligna a una neoplasia. Con pocas excepciones, todos los tumores malignos pueden metastatizar. En general, cuanto más agresiva, de crecimiento más rápido y mayor sea la neoplasia primaria, mayor es la probabilidad de que metastatice.

Según el medio de transporte de las células tumorales se reconocen tres tipos principales de metástasis: linfógenas (vía linfática), hematógenas (vía sanguínea) y transcelómicas (a través del líquido de una cavidad serosa o del líquido cefalorraquídeo).

### Metástasis linfógenas

Son las más frecuentes y es la vía más habitual de diseminación de los carcinomas y algunos sarcomas. Aquí las células tumorales penetran en un pequeño vaso linfático, que carece de membrana basal, y son transportadas por la linfa hasta el ganglio linfático regional; allí pueden proliferar e invadir el ganglio constituyendo una metástasis ganglionar linfática. Desde ese ganglio puede seguir el proceso a otros ganglios más distantes. Las metástasis ganglionares se producen habitualmente en el sentido de la

corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los ganglios que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente, alejándose. Se estima que la mayoría de las células o grupos de células tumorales que llegan al ganglio son destruidos y no llegan a formar metástasis.

#### Metástasis hematógenas

Este tipo de diseminación es típico de los sarcomas, el tumor invade hasta penetrar en la pared de un vaso pequeño (vénula). Las células o grupos de ellas pasan a constituir un émbolo tumoral, que es transportado para enclavarse finalmente en un vaso de menor calibre. Allí las células proliferan hacia afuera de dicho vaso y pasan a constituir la metástasis. Nótese que no son equivalentes los conceptos «émbolo tumoral» y «metástasis hematógena»: el primero implica circulación y enclavamiento en un vaso pequeño; la segunda, además, proliferación e invasión del tejido. Una pequeña minoría de los émbolos tumorales dan origen a metástasis. En estudios experimentales, el 99,9% de las células tumorales circulantes son destruidas; además, las células que dan origen a metástasis pertenecen a subpoblaciones especiales del tumor que han adquirido dicha propiedad.

#### Metástasis transcelómicas

Generalmente se producen a partir de un cáncer primario de un órgano vecino a una serosa. A veces las metástasis peritoneales son la primera manifestación clínica del tumor. La siembra de múltiples metástasis en el peritoneo recibe generalmente el nombre de carcinomatosis peritoneal.

## ETIOLOGÍA

La etiología y patogenia de los tumores no están aclaradas. Sin embargo, se han reunido muchas observaciones clínicas, epidemiológicas y experimentales que han permitido formular teorías acerca del desarrollo de los tumores malignos. Se estima que 80 a 90% de las neoplasias tienen causas de origen predominantemente ambiental, provenientes del modo de vida, de riesgos ocupacionales o de la contaminación.

Se reconocen tres grupos principales de agentes cancerígenos: sustancias químicas, radiaciones y virus.

### Sustancias químicas

La mayoría de los agentes químicos requiere de activación metabólica antes de reaccionar con componente celulares. Los estudios experimentales y los ensayos diagnósticos, sugieren que un 90% de los carcinógenos químicos son mutagénicos; actúan en etapas: iniciación, promoción, conversión, progresión y cáncer. Estas etapas se

correlacionan con cambios morfológicos. Así, la promoción y la progresión corresponden a las fases de hiperplasia, displasia y carcinoma in situ. La iniciación es una alteración bioquímica que no manifiesta morfología reconocible.

Algunos compuestos orgánicos como hidrocarburos policíclicos aromáticos (dimetil-benzantraceno, benzopireno, 3-metilcolantreno) y ciertos metales (Ni, Cd, Co, Pb, Be) tienen un efecto directo mediante uniones covalentes a los ácidos nucleicos. La mayoría de los compuestos orgánicos, sin embargo, requiere de metabolización a un compuesto secundario que es el que produce el efecto carcinogénico, por ejemplo nitrosaminas que se forman en el tracto gastrointestinal a partir de elementos de la dieta y bajo la acción de la flora bacteriana. Este cambio es realizado por enzimas cuya función es metabolismo de drogas y detoxificación.

La acción de los carcinógenos químicos depende de otros factores como especie, raza, sexo, edad, dieta, estado hormonal, presencia o ausencia de sistemas enzimáticos metabolizantes y promotores tumorales.

Además de la acción directa y de la activación metabólica, algunos carcinógenos químicos actúan específicamente en un órgano, porque allí se concentran más o porque son convertidos en principio activo. Otros no son específicos de órgano e inducen tumores según la vía de exposición máxima. La mayoría producen primero necrosis seguida de regeneración. Aplicaciones sucesivas producen menos necrosis y más proliferación.

## Radiaciones

Los rayos ultravioleta están relacionados con el cáncer de piel, que es más frecuente en zonas de piel expuesta al sol, en áreas geográficas más soleadas y en personas que trabajan al aire libre. Esta radiación corresponde a la porción de longitud de onda corta del espectro electromagnético. El adelgazamiento de la capa de ozono por polución ambiental ha favorecido un mayor efecto de los rayos ultravioleta en el humano. Son más frecuentes el carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma en la piel.

La radiación ultravioleta produce en las células inactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer. La acción mutagénica, y por ende carcinogénica, depende de la producción de dímeros pirimidínicos en el ADN.

## Virus

Hay numerosos estudios experimentales que apoyan la participación de los virus en la transformación celular y en el desarrollo de tumores. Los mecanismos principales propuestos para la oncogénesis viral se basan en la capacidad de integración de un segmento del genoma de un virus ADN en el genoma de la célula huésped y en la formación de una copia en ADN a partir del ARN viral, favorecida por la enzima transcriptasa reversa con ulterior integración de la copia ADN al genoma de la célula huésped.

En la especie humana se ha demostrado asociación de algunos virus con determinadas neoplasias, lo que sugiere una relación causa-efecto.

La asociación virus-tumor se reconoce mediante observaciones epidemiológicas que demuestran alta frecuencia de infección y tumor, la presencia de anticuerpos circulantes contra algunos virus en pacientes con determinados tumores, la presencia de antígenos virales o de secuencias de genoma viral en las células neoplásicas mismas.

Los siguientes virus están relacionados con neoplasias en el hombre:

**a) Virus que tienen ADN como material genético**

**Virus papiloma humano.** Varios tipos de virus papiloma humano están relacionados con lesiones de tipo tumoral: verruga común, papilomas laríngeos y papilomas genitales. Estos últimos tienen potencialidad de convertirse en cáncer, en particular los producidos por los tipos 16 y 18.

**Herpesvirus.** El virus de Epstein-Barr está asociado con linfoma de Burkitt y con carcinoma nasofaríngeo, así como con síndrome linfoproliferativo asociado a inmunodepresión y linfoma de Hodgkin. El virus herpes tipo 8 se asocia a sarcoma de Kaposi.

**Virus hepadna.** El virus de la hepatitis B se asocia a carcinoma del hígado.

**b) Virus que tienen ARN como material genético (retrovirus):** Virus HTLV-1 de la leucemia-linfoma T humana del adulto y mycosis fungoides o linfoma de células T primario de la piel.

El mecanismo el cual se produce el descontrol de la multiplicación celular se ha explicado en el pasado mediante dos teorías principales, no necesariamente contrapuestas, sino posiblemente complementarias: la teoría genética que plantea que alteraciones adquiridas del genoma de las células somáticas dan origen al cáncer (mutación somática); la teoría epigenética que sugiere que una alteración metabólica induce la expresión de potencialidades neoplásicas, normalmente reprimidas en el genoma. Los estudios acerca de los oncogenes han proporcionado explicaciones coherentes para las mutaciones espontáneas, derregulación de la expresión de caracteres codificados en el genoma, acción de los carcinógenos químicos, virus oncogénicos y predisposición hereditaria. En el hombre y en otras especies animales se han identificado más de 40 genes cuya función está relacionada con los complejos sistemas de señales que regulan el crecimiento, proliferación y división de las células. Estos genes reciben el nombre de proto-oncogenes, porque en ciertas condiciones pueden funcionar como oncogenes, es decir, como secuencias de ADN que dirigen mecanismos que llevan a la neoplasia.

Para convertirse en oncogenes, los proto-oncogenes son «activados», o sea modificados ya por sustancias químicas, por radiación o por virus. Los mecanismos conocidos son:

**Transducción.** Un virus ARN «rapt» un protooncogén incorporado a su genoma. El provirus se inserta cerca del protooncogén; se produce la co-transcripción de la secuencia del protooncogén y de la secuencia viral. El protooncogén transducido se comporta anormalmente cuando es reintroducido al genoma de otra célula y constituye un oncogén activado.

**Mutagénesis insercional.** La célula se infecta con un virus que tiene un gen promotor; este gen se inserta en la vecindad de un protooncogén, el que se desregula convirtiéndose en oncogén.

**Redistribución cromosómica.** Por ejemplo, traslocaciones: en el linfoma de Burkitt el gen c-myc del cromosoma 8 se inserta en el cromosoma 14, cerca del locus que codifica la cadena pesada de inmunoglobulina, con la consiguiente excesiva expresión del gen c-myc.

**El cromosoma Philadelphia** es el resultado de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. El gen -abl del cromosoma 9 se inserta en el gen vcr del cromosoma 22 (la porción desplazada del cromosoma 22 se encuentra en el cromosoma 9). Los genes vcr y abl se unen de tal forma que, cuando se expresan, se forma una proteína de fusión que consta de la cadena de aminoácidos de un extremo de vcr y la mayor parte o toda la proteína abl. Se piensa que esta proteína tiene un papel fundamental en la producción de la leucemia, pero aún no se sabe como actúa. El cromosoma Philadelphia, cuya identificación se utiliza con fines diagnósticos, corresponde al cromosoma 22 pequeño.

**Mutaciones puntuales.** Alteraciones moleculares en un punto preciso del proto-oncogén.

**Amplificación:** formación de muchas copias de un protooncogén. Se ha demostrado que la formación de múltiples copias de un oncogén (de la familia erb) está relacionada con el grado de agresividad del cáncer de mama.

Los oncogenes codifican la síntesis de moléculas que participan en proteínas a las cuales se unen los factores de crecimiento, génesis del ARN mensajero y replicación del ADN.

Estos mecanismos están relacionados con la función de los factores de crecimiento, por lo cual se cree que los oncogenes pueden aumentar la producción de factores de crecimiento por la misma célula, el número de receptores de factores de crecimiento, la afinidad de los receptores, la sensibilidad de la célula a la señal de proliferación emitida por la unión del factor de crecimiento con su receptor.

Edad

La edad tiene una influencia importante en la probabilidad de padecer cáncer. La mayoría de las neoplasias ocurre en los últimos años de vida (55 años en adelante). El cáncer es

la causa principal de muerte en las mujeres de 40 a 79 años de edad y en los hombres de 60 a 79 años.

## **PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER**

En un gran número de tipos de cáncer existen no solamente influencias ambientales sino predisposiciones hereditarias. Esta predisposición puede dividirse en tres grupos:

- a) *Síndromes cancerosos heredados de forma autosómica dominante*: incluyen varios padecimientos bien definidos en los que la herencia de un único gen mutado aumenta mucho el riesgo de desarrollar un tumor. La mutación heredada es una mutación puntual que ocurre en un solo alelo de un gen supresor tumoral. El defecto en el segundo alelo ocurre en las células somáticas, generalmente como consecuencia de una eliminación o un a recombinación cromosómicas. Existen varias características propias de los síndromes de cáncer hereditario:
  - En cada síndrome, los tumores afectan a tejidos y zonas específicos. No hay un aumento en la predisposición general a cánceres.
  - Los tumores se relacionan con un marcador fenotípico específico.
  - Ocurren tanto una penetrancia incompleta como una expresividad variable.
- b) *Síndromes de reparación del DNA defectuoso*: estos trastornos tienen un patrón de herencia autosómico recesivo.
- c) *Cánceres familiares*: no tienen patrón de transmisión definido. Los rasgos que caracterizan los cánceres familiares incluyen edad precoz de comienzo, tumores que surgen en dos o más parientes próximos del caso problema y, a veces, tumores múltiples o bilaterales. No se asocian con marcadores fenotípicos específicos.

### Interacciones entre factores genéticos y no genéticos

La inreracción entre los factores genéticos y no genéticos es especialmente compleja cuando el desarrollo del tumor depende de múltiples genes contribuyentes. Incluso en tumores con un componente hereditario bien definido, el riesgo de desarrollar el cáncer puede estar influido, en gran medida por factores no genéticos. El genotipo puede influir significativamente en las probabilidades de desarrollar cáncer inducido ambientalmente. Las variaciones hereditarias (polimorfismos genéticos) de enzimas que catabolizan los procarcinógenos a sus formas carcinógenas activas pueden influir en la susceptibilidad al cáncer.

## **BASES MOLECULARES DEL CÁNCER**

El daño genético no letal es el núcleo de la carcinogénesis, el cual puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, tales como grupos químicos, radiación o virus, o puede heredarse en la línea germinal.

Un tumor esta formado por la expansión clonal de una única célula precursora que ha sufrido el daño genético.

Hay cuatro clases de genes reguladores normales (los protooncogenes promotores del crecimiento, los genes supresores de la inhibición de crecimiento tumoral, los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y los genes implicados en la reparación del DNA) que son las dianas principales del daño genético. Se cree que los alelos mutados de los protooncogenes se consideran dominantes porque transforman las células a pesar de la presencia de una contrapartida normal. Por el contrario, los dos alelos normales de los genes de supresión tumoral deben dañarse para que ocurra una transformación, de tal manera que esta familia de genes se denomina, a veces, oncogenes recesivos. El término haploinsuficiencia se refiere a la pérdida de función de un gen recesivo producido por un daño en un único alelo.

Los genes de reparación del DNA afectan a la proliferación o supervivencia celular indirectamente influyendo sobre la capacidad del organismo de reparar el daño no letal en otros genes, incluyendo los protooncogenes, los genes supresores tumorales y genes que regulan la apoptosis. La incapacidad de los genes de reparación del DNA puede predisponer a mutaciones del genoma y, así, a la transformación neoplásica, lo que se denomina fenotipo mutador.

La carcinogénesis es un proceso de pasos sucesivos a nivel fenotípico y genético. Una neoplasia maligna tiene varios atributos fenotípicos (crecimiento excesivo, capacidad de invasión local y capacidad de producir metástasis a distancia) que se adquieren de manera escalonada, lo que se denomina progresión tumoral; que no es mas que acumulación de lesiones genéticas que, en algunos casos, están favorecidos por defectos en la reparación del DNA.

## **ALTERACIONES ESENCIALES PARA LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA**

Se debe considerar los genes relacionados con el cáncer en el contexto de siete cambios fundamentales en la fisiología celular que juntos determinan el fenotipo neoplásico:

### **1) Autosuficiencia en las señales de crecimiento: capacidad de proliferar sin estímulo externo por activación del oncogén.**

Los genes que facilitan el crecimiento celular autónomo en las células cancerosas se denominan oncogenes, y sus contrapartidas celulares normales protooncogenes. Estos son reguladores fisiológicos de la proliferación y diferenciación celular; los oncogenes se caracterizan por la capacidad de facilitar el crecimiento celular en la ausencia de señales mitógenas normales. Sus productos, denominados oncoproteínas, se asemejan a los productos normales de

los protooncogenes con la excepción de que están desprovistas de elementos reguladores de importancia

**2) Falta de sensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento.**

Es una de las alteraciones fundamentales en el proceso de la carcinogénesis. Las proteínas que frenan la proliferación celular son productos de los genes supresores tumorales: RB, p53, NF-1, NF-2, VHL, PTEN, WT-1, etc.

**3) Evasión de la apoptosis**

Uno de los principales genes responsables es BCL-2, el cual al estar alterado, da lugar al aumento de la transcripción y sobreexpresión de la proteína que lleva su nombre, con lo que protege a las células frente a la apoptosis por la vía mitocondrial.

**4) Defectos en la reparación del DNA**

Los defectos en las proteínas encargadas de reparar el daño al DNA tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer (síndromes de inestabilidad genómica). Hay que aclarar que los genes de reparación del DNA no son oncogénicos, pero sus anomalías permiten mutaciones en otros genes durante el proceso de la división celular normal. Normalmente, la inestabilidad genómica existe cuando se pierden ambas copias de los genes.

**5) Potencial replicativo ilimitado: la telomerasa**

La actividad de la telomerasa y el mantenimiento de la longitud del telomero son esenciales para mantener el potencial replicativo de las células cancerosas. La reactivación de la telomerasa en las células con genomas anormales confiere una capacidad proliferativa ilimitada a las células que tienen un potencial tumorígeno.

**6) Angiogénesis mantenida**

Es un requisito fundamental para el crecimiento del tumor y las metástasis. La angiogénesis tumoral puede darse por reclutamiento de precursores de células endoteliales o por gemación de capilares existentes (angiogénesis fisiológica), sin embargo, los vasos sanguíneos del tumor, difieren de la vasculatura normal porque son tortuosos, irregulares y permeables. Los factores angiogénicos asociados con el tumor están producidos por células tumorales o pueden derivarse de células inflamatorias que infiltran los tumores. Las células tumorales no solamente producen factores angiogénicos, sino también inducen moléculas antiangiogénicas, por lo que el crecimiento tumoral queda controlado.

**7) Capacidad de invadir y metastatizar**

Capacidad de las células tumorales de entrar en los vasos sanguíneos o linfáticos y producir un crecimiento secundario en un sitio distante.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos entrar en el campo de interés del presente trabajo, que son las neoplasias malignas sincrónicas.

La presentación de tumores primarios múltiples es ahora más común de lo que se pensaría, sin embargo a lo largo de la historia ha constituido un apartado especial en los tratados de patología y oncología. En 1865 Karl Thiersch describe por primer vez los tumores primarios múltiples de la mama y Billroth los describe en otras localizaciones en 1889. No fue sino hasta 1932 cuando Warren y Gates les dan una entidad propia, con la descripción de 1259 casos de la literatura y en 1977 Moertel, establece una primera clasificación teniendo en cuenta la multicentricidad y el tipo histológico, que es la más utilizada en la actualidad aunque con algunas modificaciones.

## **DEFINICIÓN**

Se define como tumores primarios múltiples a las neoplasias que se presentan en un mismo sujeto, simultáneamente (sincrónicas) o sucesivamente (metacrónicas) y que responden a los siguientes criterios:

- Cada tumor debe tener un patrón definido de malignidad
- Se debe excluir cuidadosamente que uno no constituya metástasis de otro
- Cada tumor debe presentar una histología diferente y, si ambos son similares dentro del mismo órgano, que no se pueda demostrar conexión alguna entre ellos.
- Cada tumor debe seguir su historia natural y presentar una evolución independiente.
- El diagnóstico puede ser sucesivo (tumores metacrónicos) o simultáneo (tumores sincrónicos)
- Cada tumor puede presentarse con síntomas propios o ser un hallazgo en el curso del estudio necesario para el diagnóstico, estadificación o seguimiento del primero, o aún sólo ser hallazgo postmortem.

## **Epidemiología**

Cada país tiene un registro variado de las neoplasias sincrónicas mas frecuentes, sin embargo en México no hay algún tipo de registro de este tipo. Los tumores primarios múltiples entonces, varían dependiendo del país, situación geográfica, costumbres y calidad de vida de los habitantes de una región en específico, lo que da cuenta de la gran variación en la presentación de dicha entidad y lo multifactorial que puede ser

## Etiopatogenia

La elevada frecuencia de ciertas asociaciones permite sospechar la necesaria intervención de factores hereditarios o de causas ecológicas en un sentido amplio que incluye algunas variaciones con distribución geográfica o cultural.

Se ha podido establecer con claridad el origen de algunos tumores primarios múltiples:

- Intervención de mutaciones genéticas de carácter hereditario o adquirido
- Exposición a cancerígenos o promotores ambientales
- Virus
- Ingesta de alimentos y calidad de vida
- Tecnología humana industrial

En general podríamos dividir la etiología de estos padecimientos en dos grandes grupos: aquellos con cierta carga genética y otros meramente multifactoriales, donde el ambiente y estilo de vida desarrolla un papel esencial en su presentación.

Es así como se reserva un apartado especial a aquellas entidades que están bien descritas como causantes de neoplasias múltiples y que son de origen genético, una de las más conocidas son los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM 1 y 2).

La **neoplasia endocrina múltiple tipo 1**, también denominada adenomatosis endocrina múltiple tipo I o síndrome de Wermer, es una enfermedad caracterizada por la aparición de tumores glandulares, generalmente benignos, en glándulas endocrinas como la paratiroides, hipófisis y páncreas. Con menor frecuencia se describe la presencia de lipomas viscerales y cutáneos, carcinoides bronquiales e intestinales, adenomas tiroideos, bocios difusos y neoplasias de la corteza adrenal. El hiperparatiroidismo es la alteración más frecuente y aparece en más de 90% de los pacientes; entre 30% y 75% de los pacientes padecen tumores pancreáticos que producen insulina u otras hormonas pancreáticas como gastrina (una de las más frecuentes) provocando la aparición de múltiples úlceras gástricas. La prevalencia de la enfermedad se estima en aproximadamente uno cada 30.000 individuos y los síntomas de la enfermedad generalmente comienzan en la cuarta o quinta década de vida. La enfermedad se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y es causada por mutaciones en el gene *MEN1* localizado en el brazo largo (q13) del cromosoma 11. El gene *MEN1* es un gene supresor tumoral con 10 exones y una región codificante de 1.830 pares de bases que codifica una proteína de 610 aminoácidos denominada menin. Se han identificado alrededor de 300 mutaciones germinales en pacientes con MEN1 y aproximadamente 25% de éstas son mutaciones sin sentido, 45% deleciones, 15% inserciones, menos del 5% son mutaciones que producen defectos en el *splicing* y 10% mutaciones que producen una pérdida de sentido en la lectura del código genético. La mayoría de estas mutaciones (>80%) producen inactivación del gene, lo cual es consistente con lo esperado en un gene

supresor tumoral. El diagnóstico de MEN1 se inicia con la sospecha clínica en pacientes que presentan enfermedad de úlcera péptica, síntomas relacionados con hipoglicemia, hipercalcemia, hipercalciuria o litiasis renal, o ambas, así como síntomas relacionados con problemas pituitarios. El diagnóstico clínico de MEN1 esporádico se realiza por la presencia de dos de tres tumores endocrinos: tumor de paratiroides, tumor hipofisiario y tumor diferenciado del tracto gastro-entero-pancreático. El diagnóstico clínico de MEN1 familiar se realiza: a) en aquellos individuos con antecedentes de un pariente en primer grado con uno de los tres tumores endocrinos requeridos para el diagnóstico; b) en individuos con un órgano involucrado y la detección de la mutación germinal MEN 1.

El MEN1 puede desarrollarse muy lentamente, por tal motivo la descendencia no debe ser excluida como posibles portadores hasta la edad de 35 años, a pesar de determinaciones bioquímicas normales. Además, al no ser lo más apropiado la cirugía preventiva en muchos de los órganos con mayor riesgo de desarrollo de tumores (como duodeno, páncreas y pulmones), se recomienda que las personas con riesgo de MEN1 sean monitoreadas de rutina con análisis bioquímicos e imagenológicos. Dichos análisis pueden detectar la aparición de la enfermedad cerca de diez años antes del desarrollo de los síntomas permitiendo, por tanto, un tratamiento preventivo. Los pacientes con MEN1 tienen un mayor riesgo de muerte prematura. En los primeros estudios el promedio de vida de los pacientes era de alrededor 50 años, constituyendo la principal causa de muerte por úlcera péptica y complicaciones subsecuentes causadas por gastrinoma e hiperparatiroidismo. El tratamiento médico de las úlceras pépticas ha mejorado mucho y ha disminuido el riesgo de muerte prematura; hoy día, el determinante más significativo en relación con el pronóstico de pacientes con MEN1 es la transformación maligna de tumores gastroenteropáticos y tumores carcinoides tímicos/bronquiales. El síndrome MEN1 es monogénico y, de acuerdo con su patrón de herencia dominante; cada paciente afectado tiene una probabilidad de 50% de transmitir el gene mutado a su progenie, independientemente del sexo. El asesoramiento genético es muy importante en las familias afectadas.

La manifestación más común y característica de las NEM 2 es la hiperplasia de las células C del tiroides (parafoliculares), la cual evoluciona hasta desarrollar finalmente el cáncer medular del tiroides (CMT). Sin embargo, éste se presenta mayoritariamente en forma esporádica y sólo el 25% se asocia a NEM 2.

Se han identificado 3 formas diferentes de NEM 2: NEM 2A, la variedad más frecuente se caracteriza, además del cáncer medular de tiroides, por la presencia de feocromocitoma (30-50%) e hiperparatiroidismo (15-30%). La segunda forma es el Cáncer Medular Tiroideo Familiar (CMTF) cuya única manifestación es el CMT. La tercera forma clínica se denomina NEM 2B, considerada la de peor pronóstico, siendo el CMT de aparición mucho más precoz que en las otras formas, presenta feocromocitoma en 30-50%, al igual que en NEM 2A, no hay compromiso de paratiroides; pero, a diferencia de las otras variedades, existen anomalías esqueléticas (hábitus marfanoide), alteraciones oftalmológicas (prominencia corneal, engrosamiento palpebral, neuromas subconjuntivales) neuromas bucales y ganglioneuromatosis gastrointestinal. Clínicamente, el diagnóstico de CMT

familiar no difiere de la forma esporádica, presentándose como un nódulo uni o bilateral. Bioquímicamente, el diagnóstico de hiperplasia de las células C o CMT, se basa en la detección de cifras elevadas de calcitonina sérica basal, o luego de la estimulación con pentagastrina.

La aplicación de técnicas de biología molecular permitió el descubrimiento del proto-oncogen RET (c-Ret) como causante de las NEM 2. Este gen se ubica en el cromosoma 10q11.2 y su importancia derivó de estudios que demostraron que sus formas reordenadas (Ret/PTC) eran responsables del 30% de los Cánceres Papilares Tiroideos. El c-Ret está compuesto de 21 exones, los cuales codifican un receptor del tipo tirosinasa.

La enfermedad de von Hippel Lindau es una enfermedad hereditaria ocasionada por la mutación del gen VHL que predispone al portador al desarrollo de tumores en diferentes órganos. Su patrón genético es autonómico dominante con penetrancia completa. El gen oncosupresor vHL localizado en el cromosoma 3 p25-26; tiene la función de promover el factor de crecimiento de endotelio vascular, pero se puede presentar mutación *de novo*; la incidencia es de uno en cada 36,000 nacidos vivos; la relación hombre:mujer es de 2:1 respectivamente.

Se clasifica en dos tipos: tipo 1 que se caracteriza por hemangioblastoma en sistema nervioso central (SNC) + cáncer renal y el tipo 2, el cual se subdivide en A caracterizado por (Angioma retinal + hemangioma SNC+ Ca renal), B caracterizado hemangioblastomas + cáncer renal + feocromocitoma), C feocromocitoma aislado.

La localización más frecuente es a nivel de sistema nervioso central de predominio en fosa posterior hasta en un 86% en cerebelo y a nivel medular en un 25%. A nivel ocular se presenta en un 40% de los pacientes y los angiomas más frecuentes son los de localización a nivel de retina. Los tumores productores de catecolaminas (feocromocitomas) son los segundos más frecuentemente asociados a enfermedad de von Hippel Lindau; se encuentran en un 15-20% de los pacientes con localización bilateral que va de un 15-60%. Se ha publicado la presencia de cáncer renal con cuadro de presentación a los 60 años de edad con lesiones quísticas localizadas años previos a la aparición de la neoplasia. Las presentaciones de tumoraciones menos frecuentes son las de saco endolinfático 11%, epidídimo 4%, y de anexos en menos del 1%.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido al incremento en la esperanza de vida y nuevos métodos de detección oportuna y tratamiento de las enfermedades, existe un aumento en la prevalencia de las neoplasias benignas y malignas que afectan a la población mexicana, y con esto se incrementa también los casos donde se combinan ambas lesiones en el tiempo, dando lugar así a casos de neoplasias benignas sincrónicas, benignas y malignas sincrónicas y malignas sincrónicas.

Las neoplasias malignas en general, representan un grave problema de salud pública en nuestro país, ya que generan altos costos económicos, sociales, familiares y alteran gravemente la calidad de vida de quien los padece. Cuando se presentan en un contexto hereditario, representan un factor clave en la prevención de la morbimortalidad de las personas relacionadas con el caso problema, por lo que su diagnóstico oportuno es imprescindible.

## **JUSTIFICACIÓN**

En México no hay una base de datos ni un sistema de información adecuado que brinde conocimientos sobre las características de los casos de neoplasias malignas sincrónicas. Los casos conocidos son a través de artículos publicados en revistas internacionales y nos brindan un panorama general acerca de dichos padecimientos, pero siempre con el punto de vista geográfico local y que por obvias razones, difieren de las características de la población mexicana.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es un centro de referencia a nivel nacional, con una gran concentración de pacientes de todo el país con diferentes enfermedades y estadios de las mismas, lo que brinda una muestra representativa adecuada que permite el análisis de patologías diversas y casos aparentemente poco frecuentes como lo son las neoplasias malignas sincrónicas.

Por medio de este estudio basado en protocolos de autopsia, se pretende conocer las características poblacionales, epidemiológicas, asociaciones frecuentes y enfermedades hereditarias relacionadas con los casos de tumores primarios malignos múltiples, para brindar información que constituya un marco de referencia para conocer las características de estos padecimientos en el país y abra una línea de investigación que ayude a su diagnóstico y tratamiento oportuno y, por lo tanto, disminuya su morbi.mortalidad.

## **OBJETIVOS**

1. Conocer la frecuencia de las neoplasias malignas sincrónicas en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período comprendido entre los años 2000 al 2014.
  2. Registrar la epidemiología, medidas tendencia central
- Objetivo secundario:
    - 1) Describir las asociaciones más frecuentes
    - 2) Enfermedades Hereditarias asociadas a las neoplasias malignas sincrónicas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo, se incluyeron todos los protocolos de autopsias del Departamento de Patología Postmortem del Hospital General de México del 01 Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2014.

### **Procedimiento**

Se revisaron todos los protocolos de autopsias del Servicio de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre el año 2000 y 2014.

Los criterios de inclusión fueron:

- Casos con protocolo de autopsia completo
- Diagnósticos finales con evidencia de dos o más neoplasias malignas de cualquier estirpe histológica
- El lapso en la aparición entre una neoplasia y otra debía ser de mas de 6 meses.
- El diagnóstico de malignidad debía estar sustentado en estudios de biopsia, pieza quirúrgica o ser un hallazgo incidental en el estudio de autopsia. En el caso de que se realizara en otra unidad hospitalaria, debía contar con laminillas o bloques de parafina para su comprobación.
- Los casos debían contar con laminillas teñidas al menos con hematoxilina y eosina que demostraran la naturaleza independiente de las neoplasias encontradas.

Se excluyeron todos los casos que no contaran con el protocolo de autopsia completo, donde en la revisión de los casos se demostró que alguna de las neoplasias era de carácter benigno y que no contara con bloques de parafina o laminillas para su revisión.

De cada uno de los casos, se revisó el protocolo de autopsia, se observaron al microscopio de luz las laminillas para corroborar los diagnósticos mencionados en el protocolo.

Los variables obtenidas del protocolo de autopsia fueron:

-Número de autopsia

-Sexo

-Edad

-Tipo de neoplasias malignas encontradas durante el estudio

-Selección de casos con neoplasias múltiples de carácter hereditario

-Descripción macro y microscópica de las lesiones y sus características

## RESULTADOS

De los 9,682 protocolos de autopsia consultados del año 2000 al 2014, 145 casos correspondieron a neoplasias malignas sincrónicas. Estos 145 casos representan el 1.49% del total de casos revisados (gráfica 1).

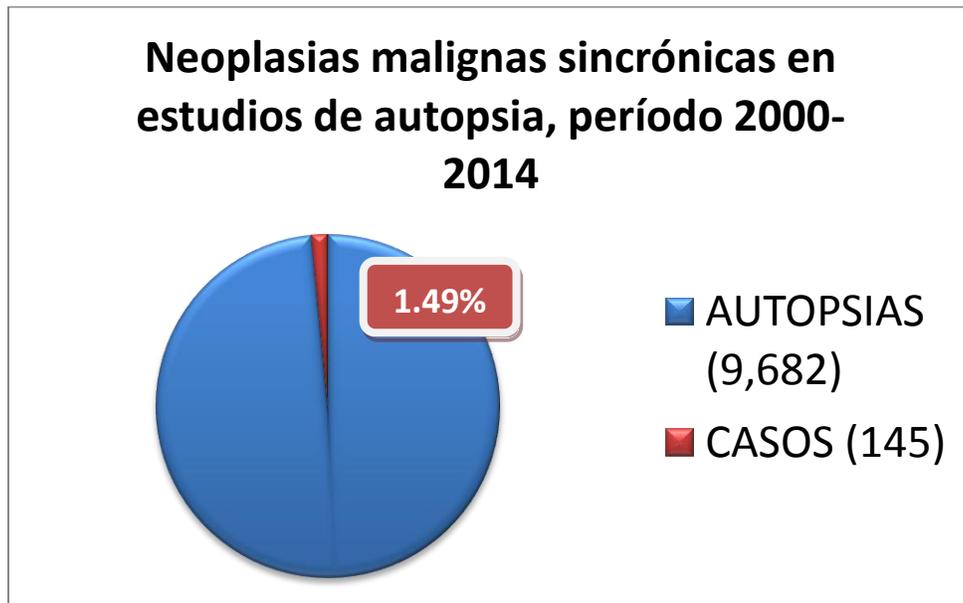


Tabla 1.0 Neoplasias Malignas sincrónicas en estudios de autopsía 2000-2014

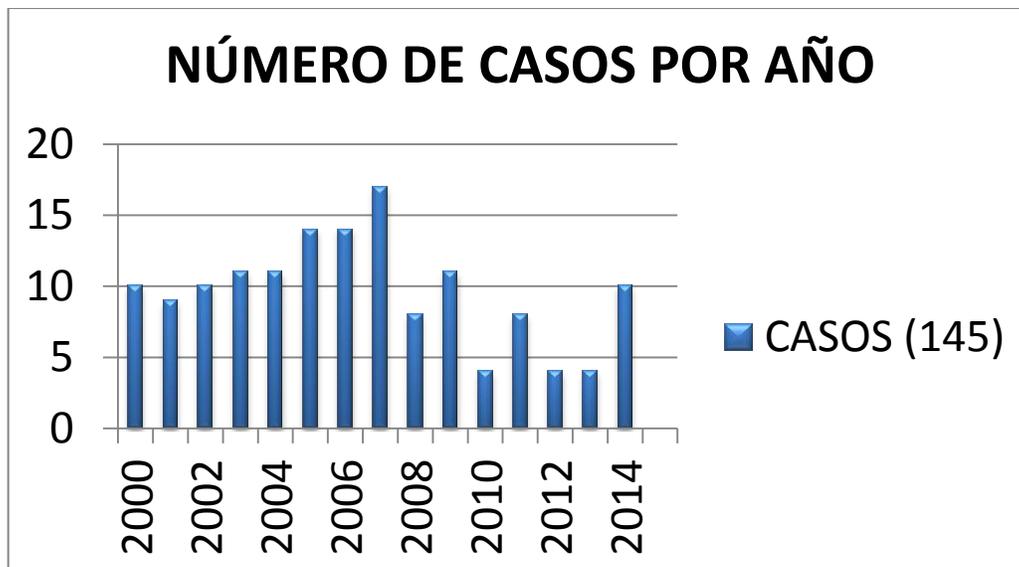


Tabla 2.0 Número de casos por año

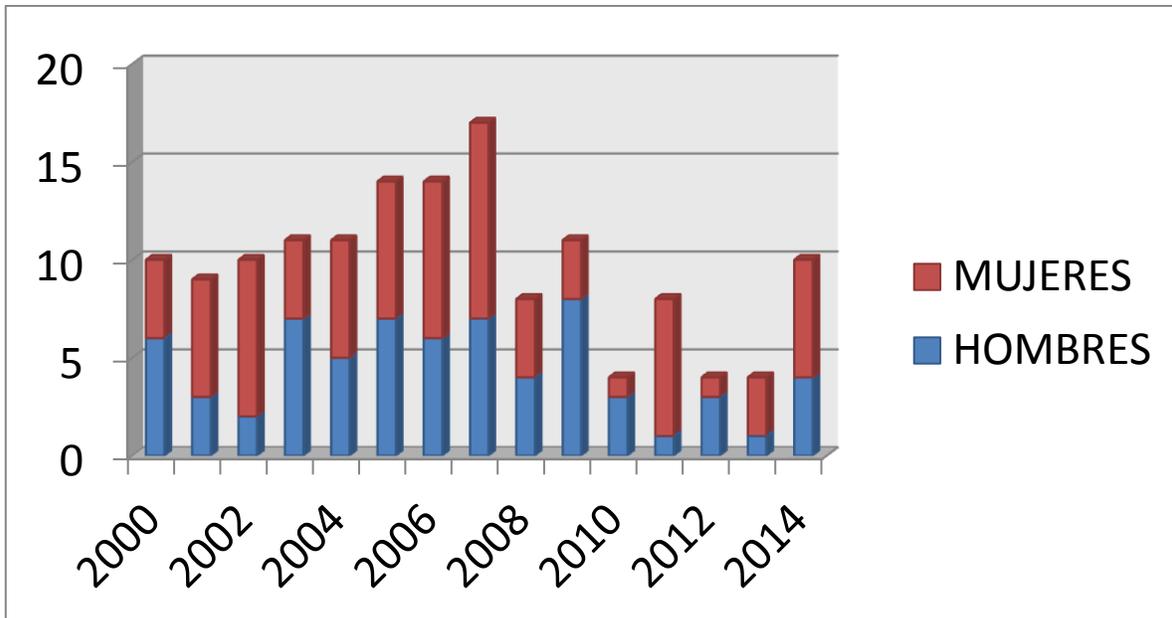


Tabla 3.0 Número de casos por Sexo y Año

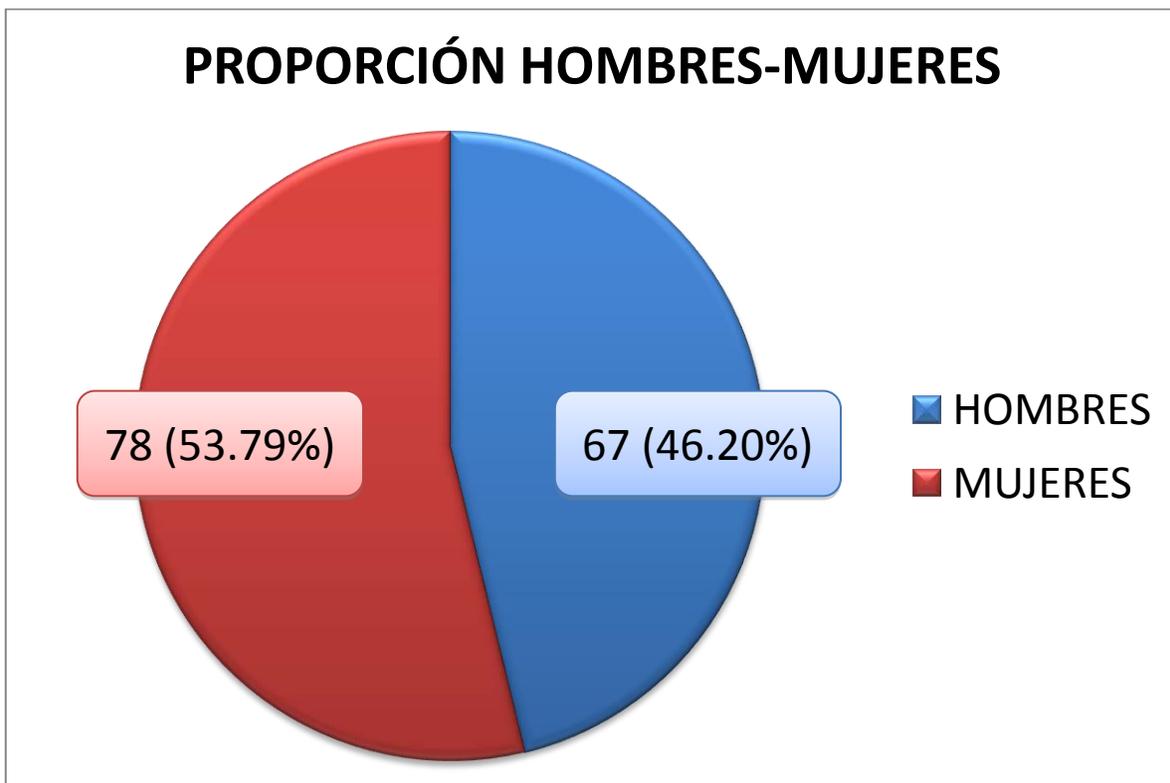


Tabla 4.0 Relación de hombres y mujeres en el número total de casos.

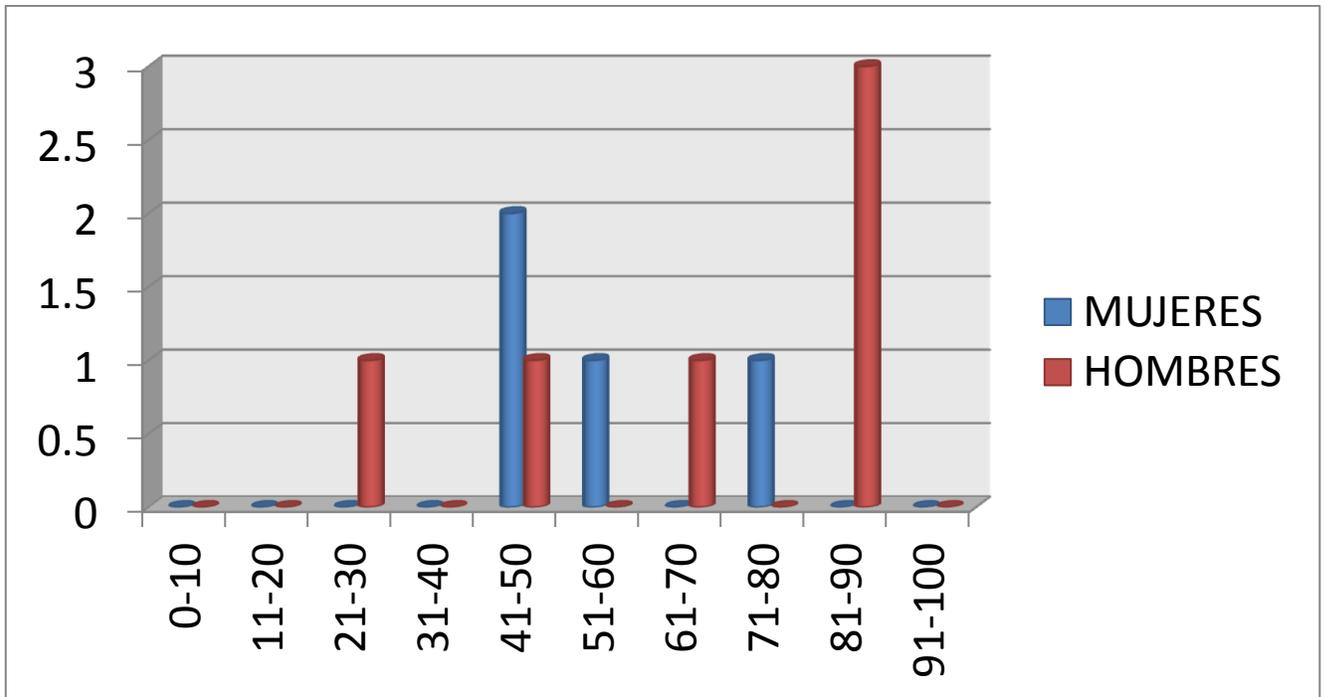


Tabla 5.0 Número de casos por grupo de edad del año 2000

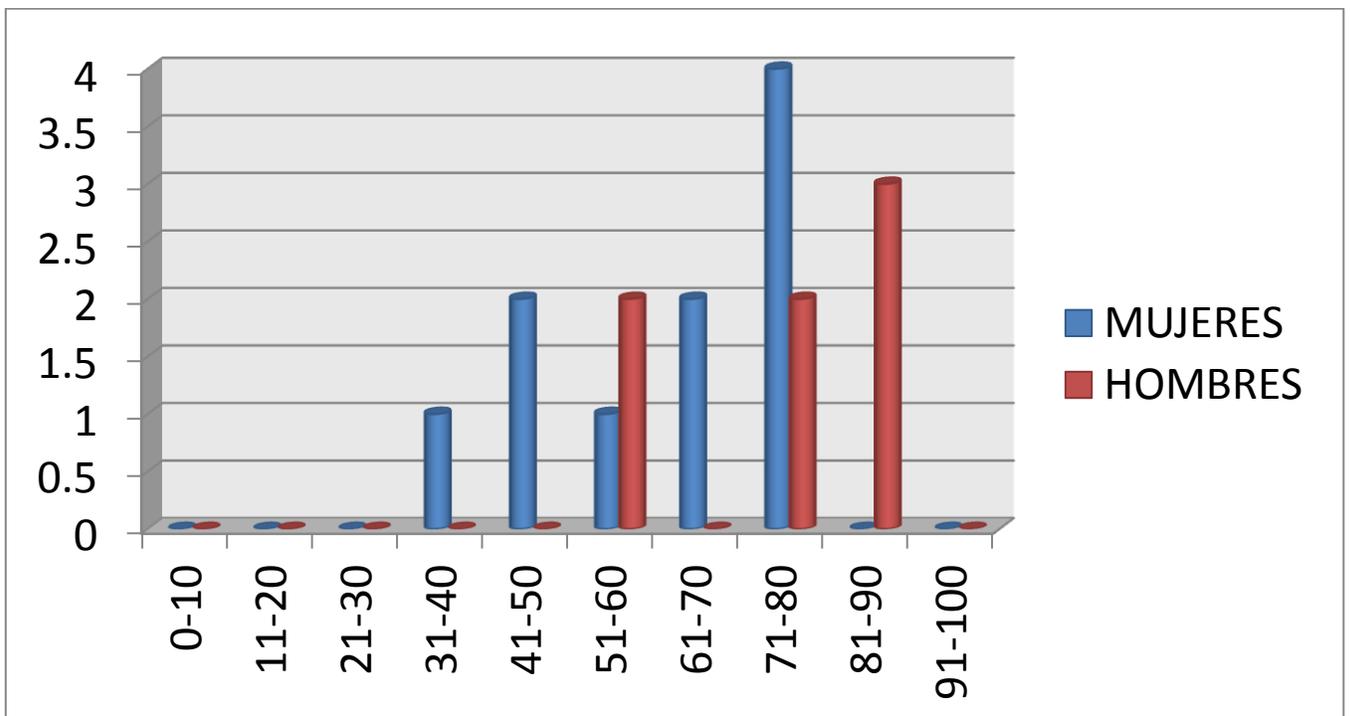


Tabla 6.0 Número de casos por grupo de edad del año 2007

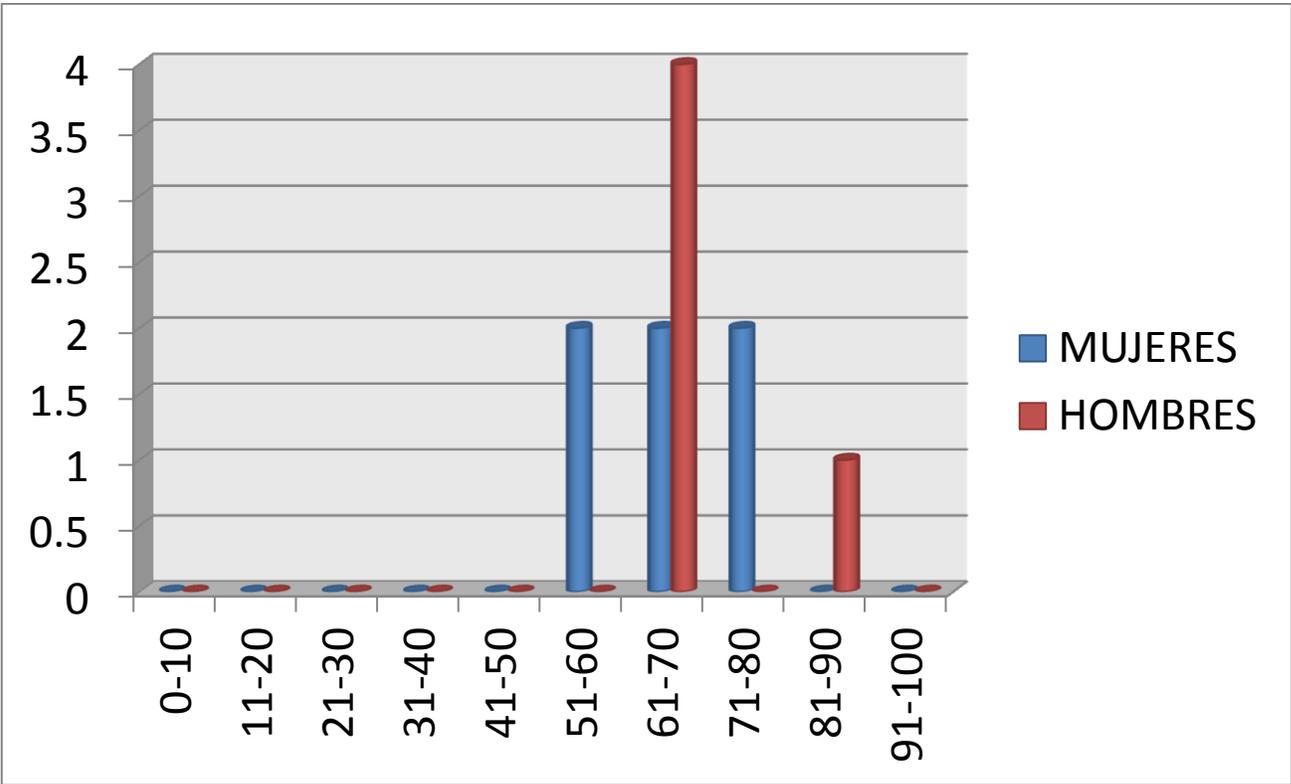


Tabla 7.0 Número de casos por grupo de edad del año 2014

## NÚMERO DE CASOS POR GRUPOS DE EDAD

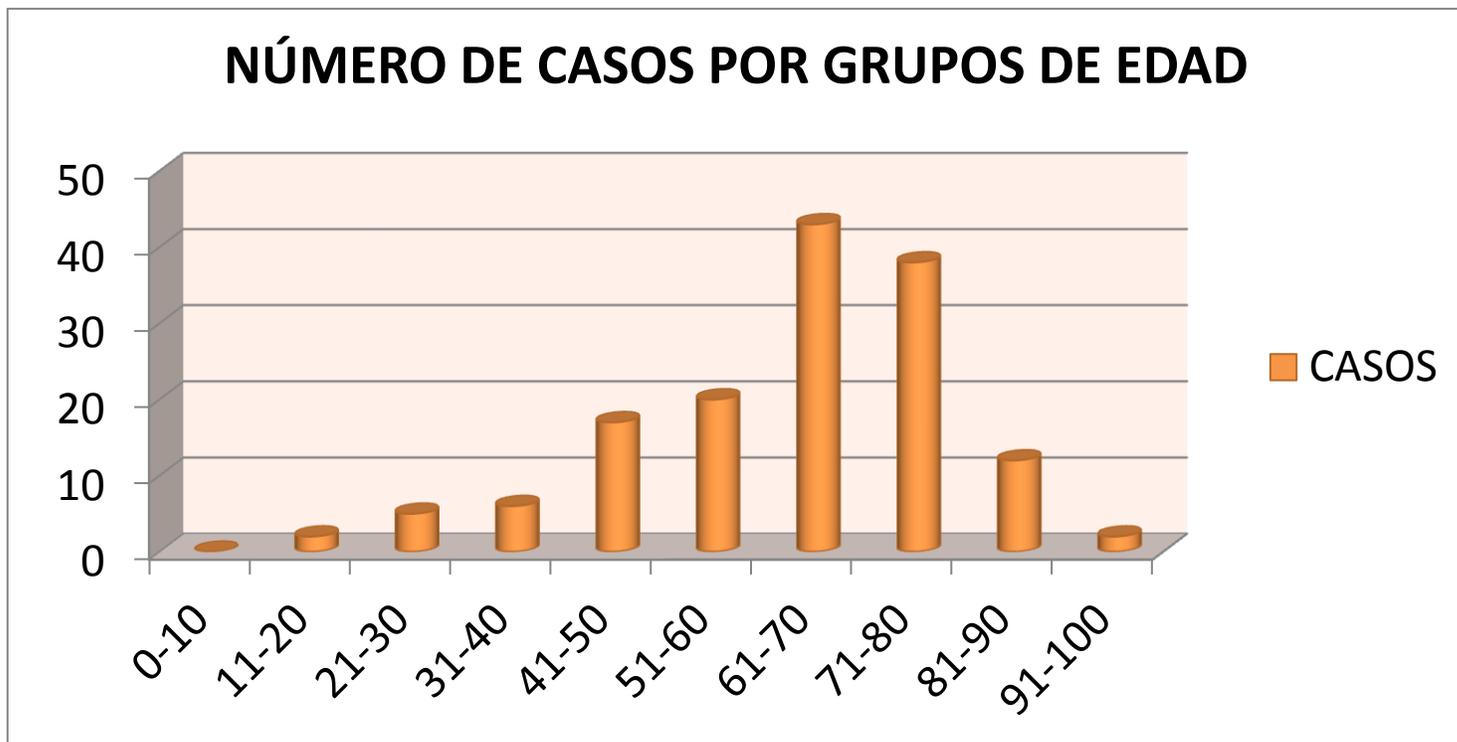


Tabla 8.0 Número de casos por grupo etáreo del 2000 al 2014

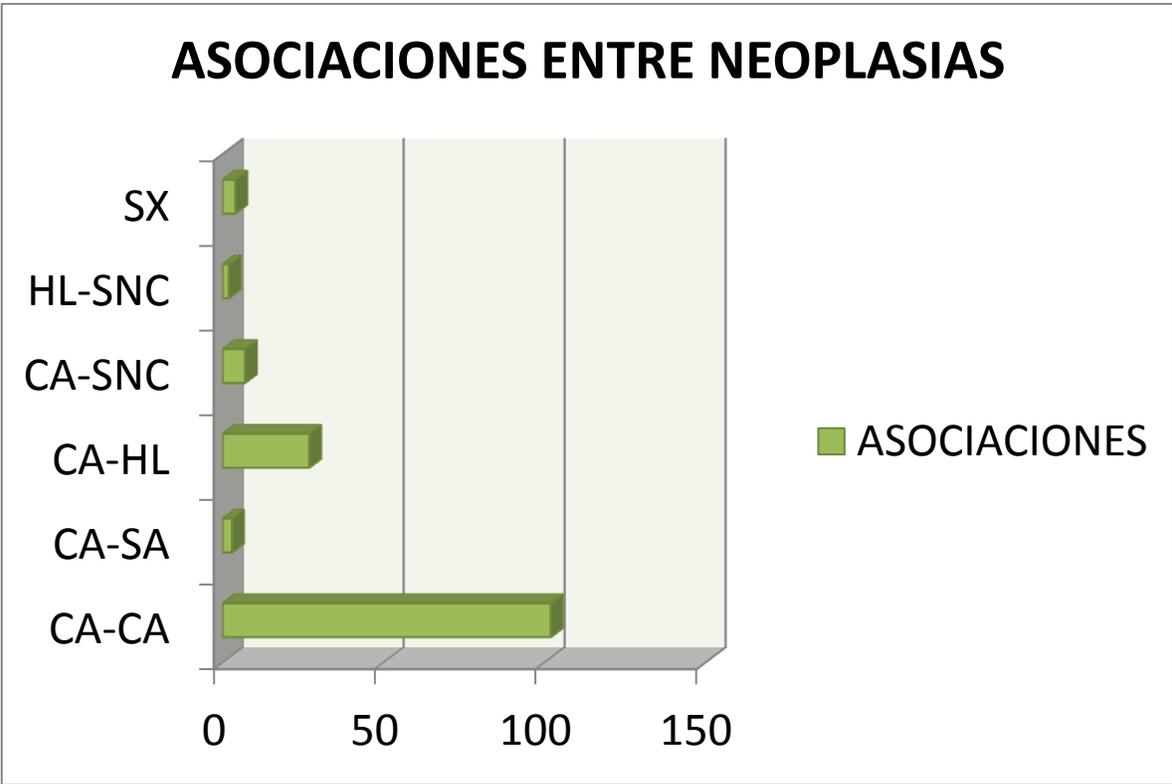


Tabla 9.0 Asociación de neoplasias sincrónicas del año 2000 al 2014

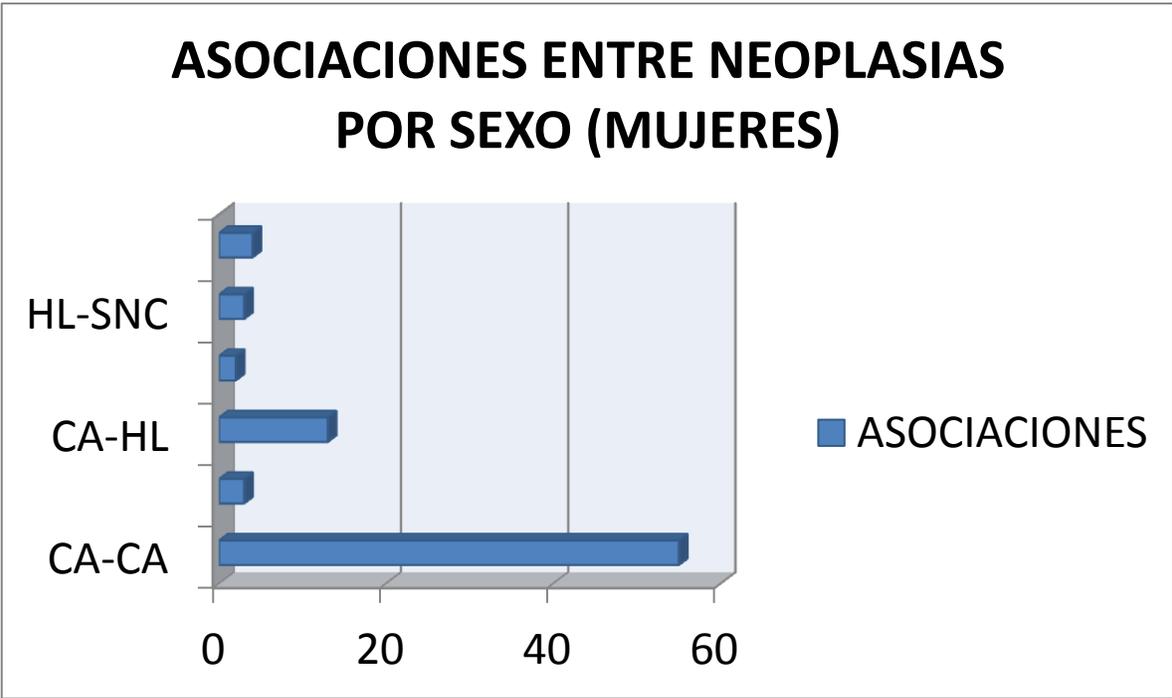


Tabla 10.0 Asociación de neoplasias sincrónicas en mujeres del año 2000 al 2014

## ASOCIACIONES ENTRE NEOPLASIAS POR SEXO (HOMBRES)

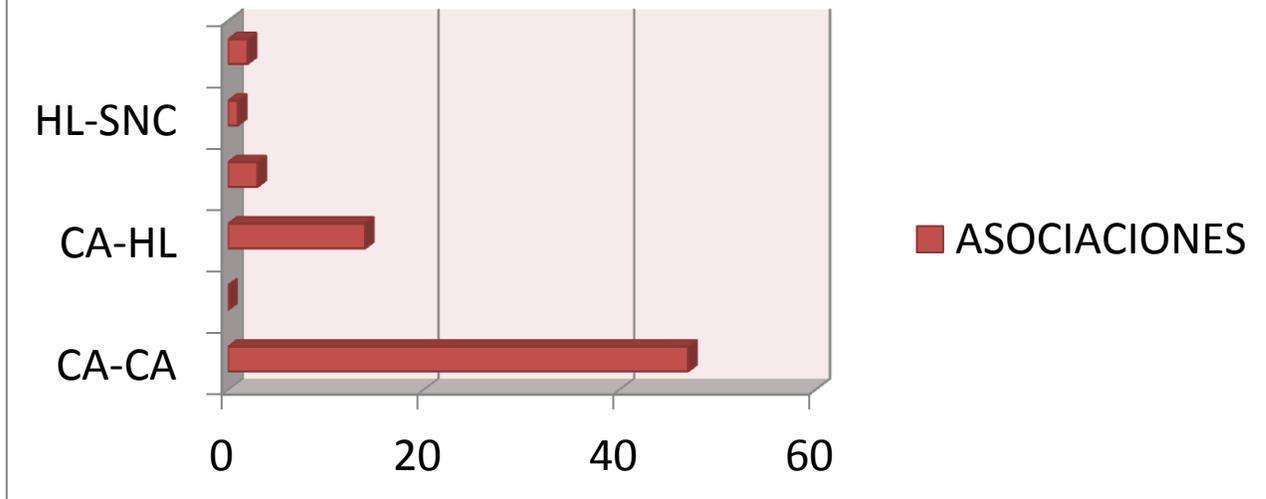


Tabla 10.0 Asociación de neoplasias sincrónicas en Hombres del año 2000 al 2014

## DISCUSIÓN

Se revisaron 9682 protocolos de autopsia y se recabaron 145 casos del 2000 al 2014 con diagnóstico de neoplasia sincrónica. Se obtuvieron un número de 58 mujeres y 67 hombres. La neoplasia sincrónica más frecuente en el sexo masculino fueron el adenocarcinoma de próstata con carcinoma de cualquier otra estripe histológica y en el sexo femenino el carcinoma papilar de tiroides con algún otro carcinoma.

Nuestros resultados son algo diferentes a los de estudios previos ya que de acuerdo a la incidencia de neoplasias sincro casi un 10% de los sobrevivientes llegan a tener segundas neoplasia, estudios en población de LNH hay pocos y en ellos la incidencia va de 3.45 a 7.23 %, en China a el estudio más reciente mostró tener una incidencia un poco parecida a la nuestra , aunque cabe señalar que estos estudios con excepción de un toman a todos los LNH y no hace una subdivisión dependiendo de las diferencias histológicas , en nuestro estudio se escogieron solo dos tipos LDCGB y LF , que son los linfomas más frecuentes a nivel mundial así como en nuestro medio.

Cabe señalar que hay múltiples estudios en donde se habla de segundas neoplasias en supervivientes de Linfoma de Hodgkin ya que sus pacientes tienden a ser jóvenes y con muy buena respuesta a tratamiento , en estos trabajos se hace mención a que se deben tomar medidas importantes para reducir los efectos secundarios a largo plazo y se han realizado propuestas de recibir menor cantidad de quimioterapia así como limitar la exposición a radioterapia. Con las nuevas estrategias de tratamiento estamos entrando en una era en donde la expectativa de vida de los pacientes con LNH ha aumentado de 50 a 60% previo al tratamiento con monoclonales a cerca de un 80% de respuestas con supervivencias aumentadas por lo que existen autores que mencionan que no solo deberíamos pensar en llevar al paciente a respuesta y evitar la recaída sino pensar en el futuro del paciente y las posibles complicaciones que tendrá con nuestra terapia , y sin duda una de los efectos menos deseados es que presente una segunda neoplasia.

Nuestro estudio es el único de su tipo en población mexicana a esta fecha aunque nuestra muestra de pacientes es menor a la de los estudios de la literatura y el seguimiento no es tan largo como el de ellos nos da un panorama de que incidencia presentamos de LNH y SN. Este estudio muestra una cosa que ningún otro estudio había mostrado ya que presenta 6 casos de cáncer papilar de tiroides como NS principal en LNH siendo el 30%

de las neoplasias . La mayoría de los estudios anteriores mencionan que las neoplasias hematológicas son las principales NS y seguido de cáncer de pulmón y próstata(1,2,3)

Otro estudio de nuestra institución se ha enfocado en la relación entre problemas de tiroides y el LNH ya que hay poco escrito sobre esto y es un fenómeno que ocurre con frecuente en los pacientes que nosotros vemos , sería importante ver si estos pacientes tienen algún factor de riesgo que los predisponga a tener alteraciones tiroideas y linfoma.

En nuestro estudio encontramos un paciente con síndrome de Li .Fraumeni que presento tres neoplasias, y solo 5 de nuestros casos tuvieron antecedentes hereditarios para cáncer.

## **CONCLUSIONES**

Las neoplasias sincrónicas son poco frecuentes y hasta la fecha no existen datos estadísticos que permitan obtener datos reales para su estudio y abordaje. El adenocarcinoma de prostata en hombres y el carcinoma papilar en mujeres fueron las neoplasias más frecuentes asociadas con algun otro carcinoma. Se necesitan más estudios para establecer relaciones y mejor entendimiento de la fisiopatogenia de estos tumores para su mejor abordaje y su tratamiento por alguna via oncogénica en común.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006
2. Howe HL (ed). *A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings From December 4–6, 2002*, in Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003
3. Yuanlin Xu , Huaqing Wang, et al Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non Hodgkin lymphoma, *Leukemia & Lymphoma*, July 2013; 54(7): 1396 1404
4. M. Dores, Timothy R. Coté, Lois B. Travis *New Malignancies Following Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, and Myeloma* National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
5. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. DeVita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott, Williams, Wilkins 8th Edition, 2008
6. Travis LB. Therapy-associated solid tumors *Acta Oncol* 2002;41(4):323.
7. Mudie NY , Swerdlow AJ , Higgins CD , et al . Risk of second malignancy after non-Hodgkin ' s lymphoma: a British Cohort Study . *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1568 – 1574
8. Morton LM , Curtis RE , Linet MS , et al . Second malignancy risks after non- Hodgkin ' s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype . *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4935 – 4944
9. Tward JD , Wendland MM , Shrieve DC , et al . The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma . *Cancer* 2006; 107: 108– 115.
10. Clara J. Kim , D. Michal Freedman Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 1-7
11. Nicolas X. von der Weid, *Adult life after surviving lymphoma in childhood*, *Support Care Cancer* ( 2008) 16:339–345
12. Granados Garcia Martin , Herrera Gomez Angel , *Manual de oncología* , Ed. McGraw Hill, Cuarta Edición, México, 2010 pp1255-59
13. Swerdlow S, Et Al. *WHO Clasification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*, WHO press IARC, Lyon 2008
14. Jemal A. *Cancer statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96
15. Aurora V, Winter JN *Current controversies in follicular lymphoma*; *Blood reviews* (2006) 20; 179-200
16. Rizo, *Cancerología* 2007;2:203-287