



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS
ENTRE HERMANOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ANGELICA VORHER MORALES

ASESORA DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN



MÉXICO,DF

FEBRERO 2016



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.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Aurora Medina Sanson
Médico adscrito al Departamento de Hemto-Oncología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

En primer lugar, quiero y debo agradecer infinitamente a ese Ser Supremo que siempre me ha acompañado, que me ha empujado y ha evitado que abandone el camino que me he trazado desde hace tanto tiempo, aún a pesar de la adversidad y de las malas experiencias por las que he tenido que pasar, ciertamente estas me han hecho madurar y entender que no soy más que un ser humano vulnerable. Gracias por protegerme siempre y mostrarme el camino correcto.

A ti papito, mi más grande ejemplo, alguien que me ha enseñado que solo a base de esfuerzo y dedicación se consiguen las cosas y se hacen realidad los sueños. Que lo más importante es ser fiel a uno mismo, ser congruente y hacer las cosas por convicción, siempre recordando que la honestidad, la rectitud, la responsabilidad, el amor y el trabajo duro son la clave para tener una buena vida.

A mi mami, por siempre apoyarme, preocuparse por mí y procurar mi bienestar. Por enseñarme que la familia es lo más importante, pero siempre a través del ejemplo. Por toda tu paciencia y amor. En definitiva nuestra familia es lo que es ahora gracias a todo tu esfuerzo.

Agradezco infinitamente a Dios por permitirme tener unos padres maravillosos me han apoyado incondicionalmente, aún a pesar de que a veces mis decisiones no los hacían felices, sin embargo, sin ellos, no sería ni la mitad de lo que soy ahora. Los amo, son lo máximo!

A mis hermanas, Vero y Gaby, que aún a pesar de ser tan diferentes entre sí, conmigo han sido las personas más amorosas, pacientes y aunque están lejos, siempre me hacen sentir su apoyo y respaldo, no se imaginan lo mucho que las admiro y las quiero. Siempre juntas!

Tía Lula, mi segunda mamá, que hubiera sido de mí sin ti durante esos primeros años de formación médica, siempre con palabras de aliento y con jalones de oreja si era necesario. Gracias por siempre estar al pie del cañón, nunca podré pagarte todo lo que hiciste y sigues haciendo por mí.

A Ernestina, mi hermana, amiga y confidente, la que me conoce mejor que nadie, demostramos que la distancia no es impedimento para los verdaderos amigos, gracias por tu apoyo siempre.

A mis dos hermanas por elección, Mariana y Rocío, el destino nos juntó, pero la verdadera amistad nos unió y las piedras en el camino nos fortalecieron, gracias por siempre tener la palabra exacta para hacer este viaje tan divertido y feliz.

A la Dra. Aurora Medina, por creer en mí desde el principio, sin su apoyo nada sería igual. Gracias por introducirme en este maravilloso mundo, no hay palabras suficientes para expresar mi agradecimiento.

Angelica Vorher Morales

INDICE

Sección	Páginas
Resumen-----	6
Introducción-----	7
Antecedentes-----	8
Marco teórico-----	9
Planteamiento del problema-----	17
Pregunta de investigación-----	17
Justificación-----	18
Objetivos-----	18
Métodos-----	19
Plan de análisis estadístico-----	19
Descripción de variables-----	20
Resultados-----	22
Discusión-----	24
Conclusiones-----	26
Limitación del estudio-----	27
Cronograma de actividades-----	28
Referencias bibliográficas-----	29

I. RESUMEN

Objetivo. Establecer la frecuencia y caracterizar los casos de neoplasias malignas que se han presentado entre hermanos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 15 años.

Método. Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, en el que se capturaron un total de 11 casos de hermanos con neoplasias malignas diversas, realizando revisión del expediente de cada paciente para reunir los datos demográficos y relacionados con su patología de base, utilizando estadística descriptiva para definir los casos de cáncer entre hermanos presentados durante 15 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados. En los 11 grupos de hermanos con cáncer detectados, la neoplasia más frecuente fue leucemia aguda en un 31.2% de los casos, de estas, el 80% fueron leucemias mieloblásticas agudas, de las cuales corresponden a 2 casos de Leucemia mieloblástica M2, 1 más se trató de LMA M4 y una más LMA M6, reportándose solo un caso de leucemia linfoblástica aguda (20%), seguido de Retinoblastoma bilateral en 4 casos, Glioblastoma multiforme y linfoma no Hodgkin (linfoblástico), con 2 casos cada uno, representando 12.5% del total cada uno, notándose finalmente que no se mantiene el mismo orden de frecuencia reportado a nivel nacional, ya que el retinoblastoma sube al tercer lugar en nuestros estudio.

Conclusión. La frecuencia de neoplasias malignas entre hermanos en el Hospital Infantil de México es baja, acorde a lo reportado en el resto del mundo, sin embargo es necesario realizar estudios genéticos a aquellas familias con casos de cáncer de cualquier tipo entre hermanos, de esto dependerá el adecuado consejo genético que se dé a los padres de familia para que conozcan el riesgo de que otro hijo desarrolle cáncer.

Palabras clave. Cáncer infantil, cáncer en hermanos, síndrome familiar asociado a cáncer.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que resulta de la acumulación de lesiones heredadas o adquiridas en genes que participan en el control de crecimiento, diferenciación celular, apoptosis y en la conservación de la integridad del genoma. ¹⁸

La incidencia de cáncer aumenta conforme avanza la edad y la mayor proporción de casos se presenta después de los 65 años. El cáncer pediátrico representa menos del 5% del cáncer humano. Esta incidencia ha aumentado significativamente en un 33% durante el periodo de 1975 a 2001, sin embargo, en años recientes, la tasa ha ido disminuyendo. En el mundo, la incidencia del cáncer pediátrico varía entre 100 y 190 casos por millón de habitantes por año.²¹

En Estados Unidos, alrededor de 8,500 niños menores de 15 años son diagnosticados con cáncer cada año y este permanece como la principal causa de muerte por enfermedad entre los niños de 1 a 14 años de edad en los países industrializados. ²¹

En un análisis de los casos atendidos en las Unidades Médicas Acreditadas en México, de 2007 a 2008, se encontró que los cánceres más frecuentes son las Leucemia, seguida por los Linfomas, Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), y los Sarcomas de Partes Blandas. Dentro de las Leucemias el diagnóstico más frecuente es la Leucemia Linfoblástica Aguda, le sigue la Leucemia Mieloide Aguda, y la Leucemia Granulocítica; de los Linfomas, el más frecuente es el Linfoma de Hodgkin, en segundo lugar el Linfoma No Hodgkin; Respecto a los Tumores de SNC el más frecuente es el Astrocitoma, el Meduloblastoma, el Glioma, el Ependimoma, y el Tumor Neuroectodérmico Primitivo; de los Sarcomas de partes blandas el más frecuente es el Rbdomiosarcoma ²¹

En México, durante 2010, de total de egresos hospitalarios por tumores, 56% son debidos a tumores malignos; para el caso de la población menor de 20 años, la proporción de egresos hospitalarios por tumores malignos en relación con los tumores en general es más alta que en la población adulta (71.8% y 53.4% respectivamente). ²¹

III. ANTECEDENTES

Se han publicado un número considerable de casos relacionados con cáncer en gemelos, sin embargo, en la gran mayoría de ellos, no concuerda el tipo de cáncer. Existe una alta tasa de concordancia para leucemia en gemelos monocigotos, sin embargo, la causa no parece ser la similitud genética sino una transferencia feto-feto de células alteradas. En el caso del retinoblastoma, la tasa de concordancia en estos mismos pacientes puede ser directamente calculada por la aceptada penetrancia de 90% para el retinoblastoma hereditario y se asume que si uno de ellos está afectado es muy probable que el otro también lo esté.³

Investigadores de todo el mundo han realizado estudios durante 40 años para determinar las causas del cáncer pediátrico, inicialmente enfocándose en factores de riesgo ambientales pero más recientemente en componentes genéticos.

Menos del 5% del cáncer pediátrico puede ser atribuido a predisposición genética. Con excepción de unos cuantos factores de riesgo que incluyen la exposición in útero a radiación y agentes quimioterapéuticos anteriores, la etiología de la mayoría del cáncer infantil es desconocida. Debido a su rareza, los estudios epidemiológicos sobre cáncer infantil son un reto.¹

El primer estudio de Draper refiere que el riesgo de recurrencia encontrado era más bajo que el que encontraron Barber y Spiers en 1964 en un estudio similar. La conclusión principal de este estudio fue que si un niño es diagnosticado con cáncer tendrá un leve aumento en el riesgo de que un familiar desarrolle cualquier tipo de cáncer y es posible que los diagnósticos concuerden. Además, mencionan que encuentran una tendencia para presentar tumores cerebrales más frecuentemente de lo esperado entre parientes.¹

IV. MARCO TEÓRICO

El cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética, una serie de mutaciones que pueden ser heredadas o adquiridas, las cuales pueden acumularse y provocar que la célula prolifere, invada y sobreviva. Las alteraciones en ciertos genes que permiten que la célula presente una expansión clonal mientras que el crecimiento tumoral resulta de una serie de procesos que favorecen el crecimiento y supervivencia de las células. ⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de cáncer entre niños menores de 15 años es de aproximadamente 140 por millón. Se ha visto que esta incidencia ha aumentado desde 1950, pero también se ha acompañado de mejor pronóstico. ⁷

En los países desarrollados la tasa de supervivencia global del cáncer pediátrico va del 75% al 79%, sin embargo, la realidad es que el 80% de todos los niños viven en países en vías de desarrollo en donde la pobreza, la falta de infraestructura en salud pública, las tasas altas de mortalidad de niños menores de 5 años y las bajas tasas de curación de cáncer infantil son problemas importantes. En estas condiciones, los estudios sobre epidemiología de cáncer parecieran un lujo inasequible, pero el análisis de la epidemiología global del cáncer infantil y las diferencias entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollados no son más que un ejercicio académico. ¹²

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER

Las causas del cáncer infantil han sido estudiadas por varias décadas. La rareza de los casos es lo que ha determinado la calidad y cantidad de la evidencia para las asociaciones causales entre algunos factores de riesgo determinado y el desarrollo de cáncer. La mayoría de las investigaciones sobre etiología del cáncer tienen la necesidad de utilizar estudios de casos y controles en los cuales las características de las enfermedades de los pacientes se comparan con otro grupo de controles sanos. ⁹

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Se ha detectado que para la mayoría de los cánceres infantiles, existe una leve preponderancia en el género masculino. También, se encuentra menor incidencia de cáncer en niños de razas como la asiática e hispana, exceptuando a las leucemias que parecen ser más frecuentes en la raza hispana. ⁹

FACTORES AMBIENTALES

Los únicos factores de riesgo que se han comprobado como causales de cáncer han sido las altas dosis de radiación ionizante, y el uso de quimioterapia, y es que los estudios se ven afectados por la dificultad para llevar cabo diseños retrospectivos sobre el uso de medicamentos, cafeína, alcohol, tipo de dieta de los padres durante el embarazo, etc. Además, se ha dificultado aún más el estudio de los factores de riesgo ambientales ya que deben dividirse en exposición prenatal, durante el embarazo y en la etapa posnatal, para así poder medir de forma más adecuada el grado de importancia que cada factor tiene para el desarrollo de cierto tipo de cáncer. ^{9,11}

FACTORES INTRÍNSECOS

Varias características intrínsecas de los niños o sus padres han sido asociadas al desarrollo de cualquier tipo de cáncer. Por ejemplo, leucemias, tumores de SNC, neuroblastoma y tumor de Wilms han llegado a asociarse con el peso al nacimiento, talla, edad gestacional, etc. Sin embargo, la razón de esta asociación aún no está bien explicada. Otro factor de riesgo detectado ha sido la edad materna ya que se ha visto que el riesgo de desarrollar leucemia, tumor de Wilms y otras neoplasias se incrementa de 6 a 15% por cada 5 años de la madre.⁹

FACTORES GENÉTICOS

Los síndromes hereditarios causados por mutaciones germinales con alta penetrancia, aneuploidia cromosómica, o desórdenes epigenéticos, son la causa de una mínima parte de los cánceres de la edad pediátrica. ⁹

Los síndromes de cáncer familiar pueden definirse como un grupo de enfermedades malignas que se presentan con una frecuencia mayor a la esperada, sin

embargo, muchos de estos no representan un verdadero síndrome, ya que no presentan un patrón de defectos o anormalidades bien establecidas, sin embargo, el término se utiliza libremente para designar al conjunto de varios tipos de cáncer que frecuentemente se presentan en diferentes sitios, lo cierto es que el fenotipo genético es difícil de establecer ya que los marcadores de ciertos tumores pueden simular una predisposición familiar. Por ejemplo, el hecho de que 2 miembros de una familia presenten melanoma cutáneo, podría no significar un defecto genético específico ya que generalmente cada familia está expuesta a los mismos carcinógenos ambientales, por otro lado, si en una familia se presentan 3 casos de cáncer de mama en mujeres menores de 30 años, el riesgo de susceptibilidad genética heredada es mayor. ^{4,17}

Más de 450 mutaciones asociadas a ciertas neoplasias han sido identificadas y epidemiológicamente estudiadas. La mayoría de estos síndromes familiares son de tipo autosómico dominante como la neurofibromatosis 1 y 2, Enfermedad de von Hippel-Lindau, cáncer de mama y ovárico familiar causado por mutaciones en BRCA1 y BRCA2, Síndrome de Li-Fraumeni y retinoblastoma. El 5% de todos los cánceres puede ser atribuible a mutaciones de alta penetrancia. Como sea, los estudios familiares no han identificado las combinaciones de genes que causan cáncer de forma espontánea, por lo que se sabe poco acerca de los riesgos asociados al desarrollo de cáncer con mutaciones de un solo gen de baja penetrancia, genes recesivos o la interacción de múltiples genes. ¹³

SÍNDROMES DE CÁNCER FAMILIAR

En 1969 un síndrome de predisposición a cáncer de tipo hereditario fue descrito por Li y Fraumeni al caracterizar a cuatro familias en las cuales por lo menos dos sarcomas ocurrieron en etapas tempranas de la vida. La observación permitió identificar los diferentes tipos de cáncer asociados a este síndrome. ¹¹ El síndrome de Li-Fraumeni ocurre cuando una persona hereda una mutación en el gen p53 (TP53, un gen supresor de tumores). Un gen normal para p53 detiene el crecimiento de células anormales. Las personas con una anomalía en el gen TP53 tienen un mayor riesgo de presentar sarcoma infantil, leucemia y tumores de sistema nervioso central. ¹¹

El síndrome de Li-Fraumeni también aumenta el riesgo de cáncer de mama y de

glándulas suprarrenales. Un estudio mostró que el 15% de los pacientes con Li-Fraumeni que tuvieron cáncer fueron diagnosticados posteriormente con un segundo cáncer, y algunos presentaron después, un tercer y cuarto cáncer.

La neoplasia endocrina múltiple o MEN por sus siglas en inglés, comprende diferentes enfermedades, al menos 3 (MEN tipo 1, MEN tipo 2A y MEN tipo 2B) las cuales predisponen al desarrollo de cáncer en órganos endocrinos. La causa detectada es la mutación de genes supresores de tumores que se denominan con las mismas siglas que los nombres de los síndromes.^{6,14}

El Retinoblastoma hereditario ha servido como un modelo para la comprensión de la genética y la herencia de cáncer infantil. El gen RB1, gen del retinoblastoma, fue el primer gen supresor identificado y clonado hace 29 años.¹⁵

El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en la edad pediátrica. Este tipo de cáncer puede ser causado por una mutación heredada en el gen supresor de tumor Rb. En aproximadamente uno de cada cuatro niños con retinoblastoma, el gen anormal se encuentra en cada célula del cuerpo. En la mayoría de estos casos, esto se debe a una nueva mutación. En algunos casos, sin embargo, la copia anormal de Rb fue heredada de uno de los padres.

Aun cuando el niño tenga una copia normal del gen Rb remanente, es probable que padezca este cáncer. Esto se debe a que no hay una copia de respaldo que evite que el gen mutado elabore células anormales si el gen Rb sano remanente deja de funcionar incluso en una sola célula.⁶

Los pacientes con la forma hereditaria de retinoblastoma son más propensos a tener tumores en ambos ojos. Tienen también un mayor riesgo de presentar otros tipos de cáncer, incluyendo cánceres de huesos, cerebro, cavidades nasales, y melanoma.⁶ Hasta el momento se han descrito poco más de 30 síndromes hereditarios asociados al desarrollo de cáncer. El cuadro 1 enlista estos síndromes, los genes involucrados y las neoplasias asociadas.

Los estudios sobre cáncer infantil en diferentes regiones proporciona pistas sobre la etiología del cáncer, facilita mejoras en salud pública a través de la prevención y el diagnóstico temprano, identifica diferencias biológicas que podrían requerir estrategias terapéuticas diferentes, mejorando tasas de supervivencia en países en vías de desarrollo

a través de la identificación de las causas de falla al tratamiento y enfocándose en ellas para mejorar los resultados. Las diferencias geográficas en la incidencia podrían sugerir exposiciones ambientales o genéticas que afectan el riesgo de cáncer. ^{1,16}

La etiología de la mayoría de los cánceres infantiles es todavía desconocida; una pequeña proporción de neoplasias malignas en niños son fácilmente reconocidas por ser determinadas genéticamente pero la mayoría de los casos de cáncer infantil no tienen historia familiar de cáncer o alguna enfermedad genética. Existen asociaciones bien documentadas con ciertas condiciones de un solo gen como la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, anemia de Fanconi y ataxia telangiectasia y con condiciones como el Síndrome de Down. Uno de los ejemplos más estudiados de cáncer hereditario es el retinoblastoma, la cual es una enfermedad de la infancia temprana, como se mencionó anteriormente. ¹⁵

Alrededor del 40% de todos los casos en Gran Bretaña y otros países desarrollados siguen el patrón de una condición autosómica dominante, pero el gen RB es un gen supresor de tumores. Knudson y Strong sugirieron que otros dos tumores de la infancia, el neuroblastoma y el tumor de Wilms, tienen una etiología genética similar ahora parece que la proporción de los casos hereditarios es mucho menor a la que se pensaba. ^{1,16}

En algunas familias, dos o más integrantes desarrollan tumores sólidos o leucemia en la infancia. Algunos de estos representaron al retinoblastoma hereditario y algunos casos familiares se derivaron de la asociación con desórdenes genéticos ya conocidos. Los únicos estudios sistemáticos basados en la población son los de Miller en 1971 en Estados Unidos y el de Draper et al en 1977 en Gran Bretaña. Ambos, junto con dos series hospitalarias grandes y un número considerable de informes de casos de agregación familiar, sugieren que además de los casos que ocurren en familias en las que se tiene una enfermedad genética conocida, hay un pequeño riesgo incrementado entre familiares de niños con cáncer. Algunas de estas familias son ejemplos de Síndrome de Li-Fraumeni, algunos podrían estar asociados con síndrome hasta ahora no reconocidos, algunos más, tal vez la mitad, se deben a la casualidad. ^{1,16}

Se sabe también que los niños con Síndrome de Down tienen 10 a 20 veces mayor riesgo de desarrollar leucemia. Otros síndromes como la disgenesia gonadal, el síndrome de XYY y la enfermedad de Ollier también se han asociado con cáncer. ¹

La identificación de la interacción genes-ambiente puede fortalecer la evidencia de que la exposición exógena está asociada con el cáncer infantil. Por ejemplo, varios estudios en Europa y Estados Unidos han sugerido que la suplementación materna durante el embarazo podría disminuir el riesgo de presentar neuroblastoma. Sin embargo, debido a que estas asociaciones han sido determinadas por entrevista materna en estudios de casos y controles, podrían deberse a que no recuerdan adecuadamente o a la existencia de sesgos de selección. Como sea, las respuestas de las madres en la entrevista no deberían estar relacionadas con sus genotipos, por lo tanto, la interacción entre la suplementación materna con vitaminas y los polimorfismos genéticos involucrados en las vías metabólicas y de transporte de folatos y vitamina A están siendo estudiadas por un protocolo del Children's Oncology Group (COG).⁵

CANCER EN HERMANOS

En el estudio de Draper en 1996, se describe que un elemento genético está claramente presente en aproximadamente un tercio de las familias estudiadas. Para el resto, no se encontró un patrón definido; algunos podrían estar causados por alguna predisposición genética desconocida, algunos otros por alguna exposición ambiental compartida y unos más se consideraron casualidad.¹

Dentro de este mismo estudio se encontró que la mayoría de los hermanos estudiados, sean gemelos o no y sin importar que tuvieran antecedentes de síndrome de cáncer familiar o no, desarrollaban principalmente leucemia (de cualquier tipo), siguiendo los tumores de Sistema Nervioso Central y en tercer lugar, los linfomas.¹

El diagnóstico de cáncer en 3 o más hijos indica casi siempre una susceptibilidad genética o una deficiencia inmunológica. Sin embargo, parece ser que el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer en los hermanos de los niños con cáncer es bajo.¹⁰

SÍNDROME	GEN(ES) INVOLUCRADOS	NEOPLASIAS ASOCIADAS
Ataxia-Telangiectasia	ATM	Leucemia, linfoma, mama, ovario, estomago, melanoma y sarcoma.
Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada	APC	Colorrectal, intestino delgado, páncreas y estómago.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Cromosoma 11 (11p15.5), insulin-like growth factor II (IGF 2) y cyclin dependent kinase inhibitor (CDKN1C)	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma adrenocortical,
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN	Cáncer renal
Síndrome de Carney	PRKAR1A, PRKACA, PRKACB, PDE11A y PDE8B	Mixoma cardiaco, mixoma de mama, adenoma ductal de mama, tumor de células largas de sertoli, cáncer de tiroides, schwannoma, osteocondromixoma.
Complejo de Cowden	PTEN	Cáncer de mama, endometrio, tiroides folicular, colon y riñón. Hamartoma gastrointestinal simple o múltiple, ganglioneuroma, papilomatosis multifocal o extensa de mucosa oral, lipoma, lipomatosis testicular
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Cáncer colorrectal, de intestino delgado, páncreas, papilar de tiroides, cerebral, de estómago, de vías biliares, de glándula adrenal y tumor desmoide.
Melanoma maligno familiar	FGH	Cáncer de páncreas
Síndrome de Gardner	APC	Cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, páncreas, papilar de tiroides, hepatoblastoma, SNC, estómago, vías biliares y de glándula adrenal
Cáncer Hereditario de mama y Ovario	BRCA 1/BRCA 2	Cáncer de mama, ovario y colorrectal.
Cáncer Gástrico Difuso Hereditario	CDH1	Melanoma, cáncer de páncreas, estómago, esófago y vías biliares
Leiomiomatosis y Cáncer de	FH	Cáncer renal

Células Renales Hereditario		
Síndrome de poliposis hereditario mixto	No descubierto	Poliposis adenomatosa familiar, peutz-jeghers y síndrome de poliposis juvenil.
Carcinoma renal de células claras hereditario no von Hippel-Lindau	No descubierto, autosómica dominante.	Cáncer renal
Pancreatitis hereditaria	PRSS 1	Cáncer de páncreas
Carcinoma papilar de células renales hereditario	C-MET	Cáncer renal
Síndrome de poliposis juvenil	BMPR1A y SMAD4	Cáncer colorrectal, estómago, intestino delgado y páncreas.
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53 y CHEK2	Cualquier tipo de cáncer
Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o EPCAM	Cáncer colorrectal, estómago, tracto hepatobiliar, tracto urinario, cerebral, SNC, endometrial y ovárico
Síndrome Muir-Torre	MLH1 y MSH-2	Cáncer colorrectal, estómago, tracto hepatobiliar, tracto urinario, ID, piel, glándula sebácea, endometrial y ovárico
NEM tipo 1	MEN 1	Paratiroides, islotes de páncreas y pituitario. Cáncer hepático, pulmonar y nódulos linfáticos, tumor carcinoide mediastinal
NEM tipo 2	RET	Cáncer medular de tiroides
Poliposis asociada MYH	MYH	Cáncer colorrectal
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Sarcomas, vía óptica.
Neurofibromatosis tipo 2	NF2	No
Síndrome de carcinoma basocelular nevoide	PTCH	Cáncer basocelular cutáneo, meduloblastoma
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11(LKB1)	Cáncer de mama, colorrectal, páncreas, estómago, pulmón, cervicouterino, testicular, esófago
Síndrome de esclerosis tuberosa	TSC1 o TSC2	Astrocitoma o cáncer renal

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de las cuales el 3% (360,000) son niños. Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren.

México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieran atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social.

Los tratamientos para padecimientos como las neoplasias malignas tienen un alto costo, por lo que pensar en duplicar los costos por cada hijo padeciendo algún tipo de cáncer suena imposible, sin dejar de lado el desgaste físico y emocional que esto representa, y más aun tratándose de algo totalmente fuera de los planes de cualquier familia.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y las características de los casos de neoplasias malignas que ocurren entre hermanos durante la infancia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VII. JUSTIFICACIÓN

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial, su tratamiento es uno de los más caros, además el nivel de exigencia para la familia tanto económico, emocional y físico es muy elevado. Esto ya es por si solo algo difícil de sobrellevar, y el hecho de que no solo un miembro de la familia este afectado multiplica los aspectos mencionados pero sobre todo complica demasiado la dinámica familiar y se puede caer en mal apego a tratamiento derivado de la falta de recursos económicos para costear el tratamiento o también puede haber carencia de recursos humanos (cuidadores) que puedan hacerse cargo de los pacientes durante las complicaciones derivadas de la misma enfermedad. Considerando también el aspecto emocional de los padres, es completamente normal que al momento de tener un hijo con diagnóstico de cáncer, estos se pregunten cuáles son las probabilidades de que otro de sus hijos (si es que los tienen o piensan procrear) desarrolle cualquier tipo de cáncer.

Se ha intentado con anterioridad dar respuesta a estas interrogantes, sin embargo, en nuestro país no hay ningún estudio relacionado al tema, de ahí la importancia de este estudio, ya que se buscará determinar las características de los casos de neoplasias malignas que se han presentado en la población de nuestro hospital. Además, una razón importante para realizar este estudio es la búsqueda de posibles genes implicados en la carcinogénesis y de esta manera dar un adecuado consejo genético y conocer el riesgo que una familia presenta para tener hijos susceptibles al desarrollo de cáncer.

VIII. OBJETIVOS

Objetivos generales

- Establecer la frecuencia de neoplasia malignas que se han presentado entre hermanos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 15 años
- Caracterizar a los casos de neoplasia malignas que se han presentado entre hermanos en el Hospital Infantil de México en 15 años.

Objetivos específicos

- Determinar el número de casos de neoplasias malignas entre hermanos que se han presentado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 15 años.

- Establecer las características demográficas de los hermanos diagnosticados con cualquier tipo de neoplasia maligna en el Hospital Infantil de México en un periodo de 15 años
- Detallar los tipos de neoplasias malignas más frecuentes presentadas entre hermanos en el Hospital Infantil de México.
- Determinar el número de segundas neoplasias presentadas entre hermanos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Determinar la frecuencia de síndromes de cáncer familiar a partir de los casos de neoplasias malignas entre hermanos.
- Revisar la sobrevivencia de los hermanos con neoplasias malignas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

IX. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal.

Procedimientos

- 1) Se buscará en la base de datos de neoplasias malignas a aquellos pacientes con cáncer que tengan los mismos apellidos para identificar casos de hermanos diagnosticados con cualquier tipo de neoplasia maligna en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de 2000- 2015.
- 2) Se revisarán los expedientes de los casos encontrados para recopilar los datos requeridos en el estudio.
- 3) Se creará una base de datos que contendrá las variables a considerar para el estudio.
- 4) Se utilizará estadística descriptiva para obtener las características de los casos de neoplasias entre hermanos que se han presentado en el hospital en 15 años.

UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer que hayan sido tratados en el Hospital Infantil de México que cuenten con al menos un hermano con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer y que haya sido tratado en este hospital.

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
GÉNERO	Roles socialmente contruidos, los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad considera apropiados para hombre y mujeres	Revisión de expediente	Cualitativa dicotómica	Nominal
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Revisión de expediente	Cuantitativa continua	Razón
ORDEN DE NACIMIENTO	Rango de edad que tiene una persona en relación a sus hermanos o la posición numérica que ocupa según el orden de nacimiento.	Revisión de expediente	Cuantitativa discreta	Ordinal
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas basadas en sus ingresos, educación y empleo.	Revisión de expediente	Cualitativa politómica	Nominal
TIPO DE NEOPLASIA	Clasificación de neoplasias según lugar de origen e histología del tejido.	Revisión de hojas de patología	Cualitativa politómica	Nominal
PRESENCIA DE SEGUNDA NEOPLASIA	Neoplasia presentada después de haber recibido tratamiento			

	para cualquier tipo de neoplasia, de diferente histología y sitio.	Revisión de expediente	de	Cualitativa politómica	Nominal
TRATAMIENTO COMPLETO DE LA NEOPLASIA	Conclusión exitosa de un esquema de quimioterapia y/o radioterapia definido para cada tipo de neoplasia.	Revisión expedientes	de	Cualitativa dicotómica	Nominal
ESTUDIO GENÉTICO (p53)	Proteína supresora de tumores que ejerce su función uniéndose al ADN y regulando la expresión de distintos genes.	Revisión expediente	de	Cualitativa dicotómica	Nominal
NUMERO DE HERMANOS AFECTADOS	Cantidad de integrantes de cada familia con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer	Revisión expedientes	de	Cuantitativa discreta	Razón
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA	Proporción de persona vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión.	Revisión expediente	de	Cuantitativa continua	Intervalo
ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD	Estado de la enfermedad respecto a su tratamiento.	Revisión expedientes	de	Cualitativa politómica	Nominal

XI. RESULTADOS

De un total de 4233 pacientes con cáncer registrados en el periodo de tiempo analizado, identificamos a 11 casos de hermanos con neoplasias malignas. En uno de los 11 grupos se encontraron 3 hermanos afectados y en el resto eran sólo 2 por familia. Identificamos sólo una pareja de gemelos no idénticos. Todos ellos representan un 0.14% de los casos de cáncer infantil que se registraron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 15 años.

Los diagnósticos por grupo de hermanos fueron: retinoblastoma/retinoblastoma (2), Leucemia mieloide/Leucemia mieloide (2), leucemia linfoblástica/leucemia Linfoblástica (2), Leucemia linfoblástica/Osteosarcoma (1), Linfoma no Hodgkin/Astrocitoma difuso de puente (1), Meduloblastoma/Osteosarcoma/Tumor cerebral de histología desconocida (1), Tumor de Wilms/Carcinoma Suprarrenal (1), Astrocitoma de mesencéfalo/Tumor de Wilms (1), Linfoma no Hodgkin/Glioblastoma Multiforme (1).

De los 19 pacientes encontrados (11 grupos de hermanos), la neoplasia más frecuente fue leucemia aguda en un 31.2% de los casos, de estas, el 80% fueron leucemias mieloblásticas agudas, de las cuales corresponden a 2 casos de Leucemia mieloblastica M2, 1 más se trató de LMA M4 y una más LMA M6, reportándose solo un caso de leucemia linfoblástica aguda (20%), seguido de Retinoblastoma bilateral en 4 casos, a continuación Glioblastoma multiforme, linfoma no Hodgkin (linfoblástico), con 2 casos cada uno, representando 12.5% del total cada uno, notándose finalmente que no se mantiene el mismo orden de frecuencia reportado a nivel nacional con las leucemias en primer lugar, seguido de tumores de SNC y linfomas, sino que el retinoblastoma ocupa el tercer lugar en frecuencia los casos de cáncer entre hermanos.

Se obtuvo mayor número de pacientes de género femenino con un total de 10 mujeres y 6 hombres, lo que representa una relación hombre/mujer de 1:1.6.

La media de edad en que se diagnosticaron los pacientes es de 4.6 años.

El rango de edad de todo el grupo va de los 3 meses de edad hasta los 13 años 11 meses de edad, la mayor diferencia de años entre los casos detectados fue de 10 años.

En cuanto al desarrollo de segundas neoplasias, estas se presentaron en 5 pacientes (26.3%), en el mismo par de hermanos. Es importante mencionar que ninguno de nuestros pacientes abandonó tratamiento y el 43% que no lo completó fue por complicaciones secundarias a este que finalmente los llevaron a la muerte.

Los eventos de recaída se presentaron en un 25% de la población incluida (4 pacientes), mientras que el tiempo sobrevida de nuestros pacientes osciló entre 21 días y 16 años en el caso de un paciente con Tumor de Wilms, sin embargo, en 4 casos se desconoce ya que los pacientes perdieron seguimiento al terminar tratamiento.

Un total de 5 pacientes aún se reportan vivos (1 paciente con LMA M4, 1 más con linfoma linfoblástico, 1 fibrosarcoma de ovario, 1 tumor de Wilms y 1 LLA) lo que representa el 29.4% del grupo reunido, mientras que un 25% perdió seguimiento, por lo que se desconoce el estado actual de estos pacientes.

De los casos encontrados, solo 2 familias contaban con estudio genético reportado positivo para Síndrome de Li-Fraumeni, el resto aunque dentro de sus expedientes se reportaba que se enviaría la muestra, no se encontraron reportes escritos sobre estudios genéticos realizados.

XII. DISCUSIÓN

Se sabe todavía muy poco en relación a la etiología del cáncer infantil, por lo que hasta este momento, se describe como una enfermedad multifactorial, sin embargo, el aspecto genético ha llevado a estudiar los casos de cáncer que se presentan entre familiares y con el avance de la tecnología se ha logrado entender que existen mutaciones que predisponen a ciertos individuos a desarrollar cáncer, por lo que siendo familia, probablemente todos los miembros, sean portadores de las alteraciones genéticas referidas.

Según la literatura mundial, las leucemias son el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, lo que concuerda con lo encontrado al hacer este estudio, por otro lado, el segundo y tercer lugar mundial pertenece a los tumores de Sistema Nervioso Central y linfomas, los cuales no tuvieron la misma frecuencia entre los casos de hermanos que se lograron captar, ya que el retinoblastoma ocupa el tercer lugar en este reporte.

Sin embargo, es importante recalcar que aunque las leucemias agudas son las neoplasias más frecuentes en edad pediátrica, si notamos el tipo de leucemias que domina nuestro estudio son de tipo mieloide, lo que es contrario a lo que reporta la estadística mundial que coloca a la leucemia linfoblástica aguda en el primer puesto por frecuencia.

La mayoría de los casos descritos en el mundo sobre cáncer en hermanos, se relacionan con síndromes de cáncer familiar, principalmente Síndrome de Li-Fraumeni, alteración del gen p53 que actualmente puede detectarse mediante pruebas de PCR. De hecho, de forma reciente, en nuestro Instituto se cuenta con la técnica mencionada, es por eso que solo un par de nuestros pacientes cuenta con estudio que confirma el diagnóstico. Debo mencionar que el resto de los participantes del estudio, no cuentan con estudios genéticos por lo tanto no es posible asegurar que nuestros pacientes cursaran o no con enfermedades que los hicieran susceptibles a desarrollar cáncer. Es posible que de poder realizar un abordaje adecuado a todos nuestros pacientes, se hubiese detectado una alta incidencia de síndromes familiares asociados con cáncer.

Además, se han descrito casos de gemelos con diferentes tipos de neoplasias, aunque sigue siendo algo infrecuente, en este estudio, también se reportó un caso con

gemelos no idénticos, recordando que también los factores ambientales ya reportados por tantos autores juegan un papel sumamente importante para el desarrollo de cáncer, pudiendo esto explicar la diferencia de neoplasia con la que cursan estos pacientes.

Es importante hacer notar la ausencia de casos de cáncer en hermanos que también presentaran Síndrome de Down, ya que aunque se reporta una incidencia mayor de neoplasias malignas, principalmente leucemia en estos individuos, no encontramos grupos en los que además, hubiera dos miembros de la misma familia cursando con ambas condiciones.

Se pensaría que por ser un centro de referencia y concentración para cáncer infantil, se detectarían más casos de hermanos con retinoblastoma en el periodo de tiempo analizado, sin embargo, solo se detectaron dos casos de hermanos con retinoblastoma y en ambos grupos fue bilateral, estos pacientes tampoco cuentan con estudios genéticos, aunque se sabe que no todos los casos de esta neoplasia son hereditarios, por lo que no es posible asegurar que existiera algún defecto genético, tomando en cuenta además que la madre ni el padre estaban afectados y su árbol genealógico no mostraba otros familiares con retinoblastoma o cualquier otro tipo de cáncer.

En cuanto al tema de recaídas, no hay datos suficientes que aseguren que ésta se presente con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o que cuenten con diagnóstico de algún síndrome familiar asociado a desarrollo de cáncer, sin embargo, con nuestros resultados observamos una baja frecuencia de esta entidad.

Dentro de los expedientes que se revisaron, se detectó la presencia de un cariotipo paterno que reportaba una variante heteromórfica del cromosoma 9 (46 XY, 9qh+), de la cual no se sabe totalmente su significado, pero se ha relacionado con predisposición a cáncer, sin embargo, también se ha visto que pudiera ser un factor predisponente para otras condiciones como esquizofrenia, síndrome de Walker-Warburg e infertilidad, ya que se ha identificado varias aberraciones numéricas en los espermatozoides de estos pacientes, lo que podría explicar algunas mutaciones germinales que se mencionaron con anterioridad.

XIII. CONCLUSIONES

La frecuencia de neoplasias malignas entre hermanos en el Hospital Infantil de México es baja, acorde a lo reportado en el resto del mundo.

Es necesario realizar estudios genéticos a aquellas familias con casos de cáncer de cualquier tipo entre hermanos, de esto dependerá el adecuado consejo genético que se dé a los padres de familia.

Insistir en la importancia de completar estudios genéticos a pacientes en quienes ya se detectó predisposición a cáncer, de manera que cada familia conozca los riesgos de que algún otro miembro desarrolle alguna neoplasia maligna a lo largo de su vida.

Considerar siempre la posibilidad de un síndrome asociado a cáncer en pacientes con múltiples antecedentes familiares de neoplasias malignas, para mantener estrecha vigilancia de los hijos de estas familias con la finalidad de detectar etapas tempranas de cualquier tipo de cáncer, lo que impactaría en la sobrevida de la mayoría de los pacientes.

Las características demográficas de los grupos de hermanos captados en este estudio son heterogéneas y no parecen determinar mayor riesgo para recaídas.

Las segundas neoplasias no son más frecuentes en el caso de pacientes que tengan uno o más hermanos con cáncer.

XIV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo por lo que la principal limitación del estudio es que los expedientes a revisar no cuenten con la información necesaria para este. Además, debido a que se revisaran 15 años, es posible que algunos pacientes no tengan estudios moleculares para p53 debido a que anteriormente no se realizaban estas pruebas a todos los pacientes.

Tiempo

Junio-Septiembre

Octubre-Diciembre

Enero-Marzo

Abril-Junio

Actividades

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de libros

de patología	Junio- Septiembre	Octubre- Diciembre	Enero-Marzo	Abril-Junio
Revisión de expedientes				
Análisis de datos				
Revisión de libros de patología y Redacción de resultados y discusión				
Revisión de expedientes y Redacción de conclusiones				
Entrada de resultados				
Redacción de resultados y discusión				
Redacción de conclusiones				
Entrega de resultados				

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Draper GJ, Sanders BM, Lennox EL, Brownbill PA. Patterns of childhood cancer among siblings. *British Journal of Cancer*. 1996; 74: 152-158.

- 2) Friedman DL, Kadan-Lottick NS, Whitton J, Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Meadows AT, Robison LL, Strong LC. Increased risk of cancer among siblings of long-term childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Aug; 14(8):1922-7.

- 4) Hemminki K, Li X. Cancer risks in twins: results from the Swedish family-cancer database. *Int J Cancer*. 2002 Jun 20;99(6):873-8.

- 5) Hensin Tsao, Update on familial cancer syndromes and the skin *J Am Acad Dermatol* 2000;42:939-69.

- 6) Brunetti D, Tamaro P, Cavallieri F, Stanta G. Cancer risk in first degree relatives of children with malignant tumours (Province of Trieste, Italy). *Int. J. Cancer*: 73, 822–827 1997.

- 7) Malkin, D. Cancer genomics. Genetic basis of hereditary cancer syndromes. *Br J Cancer*.; 4(4): 278–299.2002

- 8) Kaatsch, P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 36 (2010) 277–285.

- 9) Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, Lacey R, Cable N, Bartley M, Blane D, Grosclaude P, Lang T, Delpierre C. Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC Public Health*. 2013 Aug 19; 13(1):767. Epub 2013 Aug 19.

- 10) Spector, L. Genetic an non genetic risk factors for childhood cancers. *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 11–25.

- 11) Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003 Oct 1; 102(7):2321-33. Epub 2003 Jun 5.

12) Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:747-752. Li FP, Fraumeni JF Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1365-1373.

13) Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br. J. Cancer* (1992), 66, Suppl. XVIII, S2-S4.

14) Langmark, F Möller, T. Cancer in siblings of children with cancer in the Nordic countries: a population-based cohort study. *Lancet* 2001; 358: 711–17

15) Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes & Cancer*. 2011; 2(4) 475 –484.

16) Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643–646.

17) Draper GJ, Heaf M, Kinnier Wilson LM. Occurrence of childhood cancers. *J Med Genet*. 1977 April; 14(2): 81–90.

estimation of familial risks. *Journal of medical genetics*, 1977 - jmg.bmj.com *Journal of medical genetics*, 1977.

18) Meadows A, Friedman DL, Neglia, Mer AC. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 27:2356-2362.

19) Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA. Childhood Cancer Epidemiology in Low-Income Countries. *CANCER*. 2008; 112: 3.

20) Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. TP53 Testing and Li-Fraumeni Syndrome: Current Status of Clinical Applications and Future Directions. *Mol Diagn Ther*. 2013 February ; 17(1): 31–47

21) Scheurer ME, Etzel CJ, Liu M, Barnholtz-Sloan J, Wiklund F, Tavelin B. Familial Aggregation of Glioma: A Pooled Analysis. *Am J Epidemiol* 2010;172:1099–1107

22) www.epidemiologia.salud.gob.mx