



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico

**Riesgo de tumores primarios múltiples en pacientes atendidos en
SOLCA – Cuenca**

Autor: Mario Andrés Pazán Rojas

Director: Dr. Fray Cleiton Martínez Reyes

Asesor Metodológico: Dr. Fray Cleiton Martínez Reyes

Cuenca, Ecuador, octubre de 2019

Contenido

| | |
|----------------------|----|
| Resumen: | 1 |
| Abstract: | 2 |
| Introducción | 3 |
| Diseño Metodológico: | 8 |
| Resultados: | 9 |
| Discusión: | 15 |
| Conclusiones: | 19 |
| Agradecimientos: | 20 |
| Bibliografía: | 21 |

Resumen:

Un segundo cáncer primario es un factor contribuyente en la morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer, esto ha motivado su investigación en los últimos años. No se disponen de estudios en este campo en nuestro país por lo que el objetivo del estudio fue realizar una primera aproximación desde la perspectiva epidemiológica, caracterizando a la población, estableciendo la incidencia acumulada y el riesgo asociado con las variables demográficas y de su primer primario. Para esto se realizó un estudio descriptivo en una cohorte histórica con los casos del Registro de Tumores de SOLCA Cuenca entre los años 1996 y 2013. Se encontraron un total de 406 casos válidos, y se calculó un riesgo de 6,7% de presentar un primario múltiple en la población estudiada durante todo el tiempo de seguimiento. Los primarios de primer orden más frecuentes correspondieron a estómago (4,92%), mama (6,4%), piel (40,14%), próstata (13,54%), tiroides (4,18%) y útero (9,60%). En análisis Kaplan-Meier para supervivencia libre de evento a 60 meses se encontró un riesgo de presentar el evento de manera general de 2,1% y por sexo femenino y masculino de 1,9% y 2,4% respectivamente.

Palabras clave: epidemiología; cáncer primario múltiple; registro de cáncer basado en la población

Abstract

A second primary cancer is a contributing factor in morbidity and mortality among cancer patients. This has motivated their research in recent years. There are no studies in this field in our country, so the objective of the study was to make a first approximation from the epidemiological perspective, characterizing the population, establishing the cumulative incidence and risk associated with demographic variables and their first primary. For this, a descriptive study was carried out in a historical cohort with the cases of the SOLCA Cuenca Tumor Registry between 1996 and 2013. A total of 406 valid cases were found, and a 6.7% risk of presenting a Primary multiple in the population studied during the entire follow-up time. The most frequent first-order primary patients corresponded to stomach (4.92%), breast (6.4%), skin (40.14%), prostate (13.54%), thyroid (4.18%) and uterus (9.60%). In Kaplan-Meier analysis for event-free survival at 60 months, there was a risk of presenting the event in a general way of 2.1% and by female and male sex of 1.9% and 2.4% respectively.

Keywords: epidemiology; multiple primary cancer; population-based cancer registry



Translated by

A blue ink handwritten signature is located in the bottom right corner, above the name Mario Pazán.

Mario Pazán

Introducción

Un diagnóstico de cáncer ya no significa invariablemente el de una enfermedad mortal puesto que la supervivencia ha ido aumentando con los años debido métodos nuevos y más eficaces, de diagnóstico temprano y de tratamiento dirigido (1). Un segundo primario se define, según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, como “Un nuevo primario que ocurre en una persona que ha tenido cáncer en el pasado”; éstos se pueden agrupar en tres categorías principales: relacionados con el tratamiento, sindrómicos y con factores etiológicos compartidos (2) sin que estos grupos sean mutuamente excluyentes.

La incidencia de segundos cánceres primarios se ha vuelto más frecuente (3,4) y corresponden al 18% de los cánceres en el Registro Nacional en Estados Unidos (5), siendo además un factor importante en la mortalidad en pacientes supervivientes de un primer cáncer (6).

Actualmente existe gran interés en el riesgo de la ocurrencia de un cáncer primario múltiple cuando existe uno previo en determinada localización, también en el tiempo de seguimiento para cada paciente superviviente y los métodos de screening (7).

Un segundo tumor primario llama la atención entre los pacientes que lo padecen, así como entre los profesionales que lo tratan. Las características de las diferentes poblaciones hacen pensar que el riesgo de padecerlos podría ser diferente entre las áreas geográficas siendo necesario conocer lo que sucede en el medio local.

El interés de este tema surge ante la necesidad de conocer la probabilidad de que pacientes que se encuentran en control por un tumor maligno tratado previamente puedan presentar un segundo tumor que no corresponde a metástasis ni a extensión del primero. Es necesario detallar el patrón de ocurrencia y la relación existente con factores asociados como tipo de tumor y las características del individuo; el presente estudio se plantea como objetivo, realizar una primera aproximación desde la perspectiva epidemiológica, caracterizando a la población,

estableciendo la incidencia acumulada y el riesgo asociado con las variables demográficas y de su primer primario.

Inicialmente, el segundo cáncer primario fue definido como aquel que se presenta al menos con 2 cm de distancia del tumor primario y con, al menos, 5 años de diferencia en el tiempo de presentación entre el uno y otro, que no debe ser una metástasis del primero y ambos deben ser confirmados histológicamente (8).

La definición actual de tumores primarios múltiples consiste en la coexistencia de más de una neoplasia primaria en otros órganos, o coexistencia de dos o más neoplasias primarias con diferentes tipos celulares en el mismo órgano (9) y que cumpla con los siguientes criterios:

- Cada tumor debe tener un definido patrón de malignidad.
- No constituir metástasis de otro.
- Histología diferente.
- Cada tumor debe seguir su historia natural y puede presentar una evolución independiente.

En estos pacientes se ha establecido un aumento del riesgo relativo para cáncer de un 14%, en comparación a la población general (10). El riesgo es multifactorial e incluyen el tratamiento inicial, edad, estilo de vida y factores ambientales, además de la susceptibilidad genética (11).

En base a los estudios realizados a sobrevivientes de las bombas atómicas y a personas con alta exposición laboral, se sabe que la radiación es carcinógena (12). Sin embargo, muchos otros factores afectan el riesgo de desarrollar una neoplasia por radiación, incluyendo la edad, los factores ambientales, la presencia de un síndrome neoplásico, la exposición a fármacos citotóxicos, infecciones e inmunosupresión (13).

La consecuencia más importante de los sobrevivientes de cáncer tratados con radioterapia es, una segunda neoplasia (14). Cáncer de mama, próstata, colorrectal

y ginecológicos se describen como los primeros primarios más frecuentes entre las neoplasias múltiples (15), y, en cuanto a primarios de orden 1 o segundos en aparición, más comunes se encuentran cáncer de vejiga, cavidad oral, útero, mama, colorrectal y de riñón (16).

Como se señaló, la edad es un factor determinante del riesgo de carcinogénesis secundaria a tratamiento. Los niños son más susceptibles a la radiación y por ende el riesgo de por vida, es mayor. Estos pacientes tienen seis veces más probabilidad de desarrollar un segundo primario múltiple (14). Un estudio de casos y controles de supervivientes de cáncer infantil evaluó el riesgo de cáncer de mama relacionado con las dosis recibidas en la infancia y encontró que el Odds Ratio (OR) aumentó linealmente con la dosis de radiación llegando a 11, en comparación con ninguna radiación (17).

El tamaño de la zona irradiada se relaciona también con mayor susceptibilidad. Esto lo demuestran los estudios en sobrevivientes de linfoma de Hodgkin en los cuales el Riesgo Relativo (RR) es de 4,2 cuando la irradiación del nódulo fue subtotal y, de 5,1, para aquellos con irradiación total, esto comparado con la población general (18).

Las técnicas modernas de radioterapia tienden hacia el uso de campos de radiación más pequeños lo cual limita la toxicidad hacia tejido sano (18); exponen menos tejido a altas dosis en comparación con técnicas antiguas. La radioterapia de intensidad modulada utiliza esquemas de tratamiento con radiación altamente dirigida que evitan la mayoría de las estructuras normales, permitiendo así la escalada de la dosis (13).

Van Leeuwen et al., examinaron el papel de la quimioterapia, el estado hormonal y la dosis de radiación, en el desarrollo del cáncer de mama. Encontraron que el aumento de la dosis de esta última incrementa la probabilidad de esta neoplasia (RR de 4,47 para dosis entre 38,5-56 Gy en comparación con las dosis del grupo de referencia entre 0,26-3,9 Gy). El uso de la quimioterapia alquilante resultó ser

protector (RR de 0,33 para los pacientes que reciben <6 ciclos de quimioterapia alquilante y 0,28 para los que reciben > 6 ciclos, en comparación con un grupo de referencia que no recibió quimioterapia) (19).

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre mujeres a nivel mundial y el riesgo de desarrollarla está influenciada por mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2, además se estima que hasta el 5% de estos tumores son de características familiares (20). Entre los portadores de mutaciones en los genes BRCA las posibilidades de desarrollar cáncer de mama son de 5 veces más que la población general. BRCA1 también aumenta el riesgo de neoplasias de ovario, útero, páncreas y colon mientras que BRCA2, también aumenta el riesgo de cáncer de ovario, estómago, páncreas, vesícula y melanoma (21).

Los supervivientes de cáncer de mama tienen un aumento de riesgo de cualquier segunda neoplasia múltiple (SNM) de un 18% en comparación a la población general y una incidencia acumulada a 25 años de un 17,6% (8). A partir de 1993, el riesgo con tratamientos más modernos es menor. La probabilidad se incrementa mientras menor sea la edad a la que se recibió el tratamiento (20). Las SNM más frecuentes (ratio de incidencia >2) son las de esófago, pleura, hueso, tejidos blandos y mama contralateral (22).

Stovall et al., calculó el riesgo de cáncer de mama contralateral después de la radioterapia en un primer cáncer de mama. Se encontró que las mujeres más jóvenes (<40 años) que recibieron > 1,0 Gy de dosis absorbida al cuadrante de cáncer de mama contralateral, tenían un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar cáncer que las mujeres no expuestas. Las mujeres <40 años tuvieron un RR de 3,0 (intervalo de confianza (IC) de 95%, 1,1-8,1) con una dependencia significativa de la dosis, sin embargo, no se observó un exceso de riesgo en las mujeres > 45 años, que es típicamente cuando las mujeres experimentan su primer primario (23). El riesgo de cáncer de esófago también aumenta con el aumento de dosis de radiación. Las dosis >35 Gy se asocian con un OR de 8,3 (IC 95%, 2,7 a 28),

además se observa que las mujeres que reciben agentes hormonales en los 5 años anteriores a su diagnóstico de cáncer de esófago, muestran un riesgo reducido de desarrollo del mismo (22).

La incidencia acumulada de desarrollar cualquier SNM es del 9,1% a los 20 años después del cáncer vaginal; después de los 25 años, el indicador señala 13,2% cuando se padeció cáncer de cuello uterino; 15,4% luego de cáncer vulvar; 17,5% y 9,4% después del cáncer uterino y cáncer de ovario, respectivamente (11). El riesgo de leucemia aumenta en un 72% entre los que reciben radiación (HR 1,72; IC del 95%: 1,37-2,15) (24).

El Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) encontró que la incidencia acumulada de 30 años de SNM es del 20.5% entre los supervivientes de cáncer infantil a 5 años, es decir, 6 veces mayor que en la población general. En este estudio, la radioterapia se asoció con un RR de SNM de 2,7 (IC del 95%, 2,2-3,3) (14).

El riesgo de cáncer de tiroides aumenta linealmente con dosis de radiación hasta 20 Gy (RR a 20 Gy, 14,6), sin embargo, para dosis mayores a 20 Gy se observa involución de la misma (25).

Las neoplasias mieloides relacionadas con la terapia (NM-RT) incluyen casos de leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD) y neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa (MDS/MPN) debidos a quimioterapia citotóxica y/o radioterapia administrados previamente para otros trastornos neoplásicos anteriores. Se estima que aproximadamente el 10% al 20% de los casos de LMA y SMD están relacionados con terapia anterior. La incidencia es variable y depende de tres factores:

- La enfermedad subyacente y la estrategia de tratamiento,
- La edad en el tratamiento y el período de latencia, y
- La susceptibilidad genética al cáncer.

El riesgo de NM-RT disminuye después de la primera década de la exposición a la terapia (26).

Existe evidencia que polimorfismos o mutaciones de ciertos genes están correlacionados con las NM-RT y son una posible causa de susceptibilidad a estas en pacientes que reciben tratamiento oncológico (27). Los genes de susceptibilidad identificados con polimorfismos incluyen a los implicados en la reparación del daño del ADN tales como P53, RAD51 (implicado en la ruptura de la doble cadena de ADN y reparación de la misma) y XRCC3 (recombinación homóloga y reparación del ADN) (28).

En cuanto a cáncer de piel, diversos estudios muestran aumento de riesgo de un segundo primario tras los mismos, esto debido a que factores comunes entre neoplasias de cualquier órgano pueden ser relacionadas a carcinógenos medioambientales, genes e inmunidad del sujeto (29). Se describe un aumento de riesgo en población caucásica con primario de piel para cualquier segunda neoplasia (30). En la población asiática también se reporta un aumento de riesgo tras un primer cáncer de piel de tipo melanoma (31). Wang et al., a través de un estudio de casos y controles de todo el registro poblacional disponible en Taiwán realizado en 2018 de pacientes con cáncer de piel que no sean melanoma, calculó un riesgo de 1,44 veces más de desarrollar primarios múltiples posteriormente (IC 95%, 1,05 – 1,96) (29).

Diseño Metodológico:

Estudio descriptivo en una cohorte histórica. A partir de la base de datos del Registro de Tumores de SOLCA – Cuenca, se identificó a los casos que presentaron primarios múltiples. Se analizó la distribución de acuerdo a edad, sexo y localización anterior. Se estableció un tiempo 0 correspondiente a la fecha de diagnóstico del primer cáncer a partir del cual se realiza el seguimiento correspondiente hasta la aparición de un segundo primario de acuerdo a la disponibilidad de los datos de los Registros, y se identificó la incidencia acumulada de los casos diagnosticados por

período. Finalmente se analizó de manera estratificada en cuanto a edad y año de diagnóstico además de Kaplan-Meier para supervivencia libre de evento a 60 meses. Se calculó los riesgos generales, por sexo, edad al diagnóstico y tipo de primario inicial.

El área de estudio estuvo conformada por las áreas de cobertura del Registro de Tumores de SOLCA - Cuenca. El universo se estableció con todos los casos con diagnóstico de cáncer registrados en los Registros Poblacionales en el período entre 1997-2013 y la muestra correspondió a todos los casos que hayan presentado primarios múltiples. Se excluyeron del estudio pacientes en los cuáles se identificó un segundo primario con base diagnóstica no microscópica, excepto en el caso de tumores del SNC y los que presentaban registros incompletos o inconsistentes.

Una vez levantada la información, se procedió a elaborar una base de datos en SPSS V – 23 y a realizar los procedimientos estadísticos.

Resultados:

El objetivo del presente estudio fue analizar la ocurrencia de tumores primarios múltiples entre los casos identificados en el Registro de Tumores de SOLCA – Cuenca en el periodo comprendido entre 1996 y 2013, donde se encontró tras análisis estadístico descriptivo, lo siguiente:

De 449 pacientes con primarios múltiples, 43 se excluyeron del análisis por información incompleta, dando un total de 406 casos válidos en los cuales se registraron 836 neoplasias.

En el periodo de estudio se identificaron 7943 tumores en mujeres, de estos, el 6.06% (453) correspondieron a primarios múltiples; en los hombres, de 5407, el 7.66% (383) se identificaron como primarios múltiples. En total, el porcentaje fue de 6.70% entre todos los casos registrados entre 1996 y 2013. El promedio anual fue de 46.4 con un máximo durante el año 2012 (91) y un mínimo en 1998 (16).

Se registraron tumores de hasta tercer orden que correspondió a un solo caso; de segundo orden se identificaron 23 y de orden uno, un total de 406. La edad con mayor número de tumores orden uno correspondió al rango entre 71-80 años con un total de 242 casos, seguido de 61-70 años con 189, que en conjunto correspondieron al 51.5% de todos los registros de primarios múltiples. La edad en la que se presentaron mayor número de casos de segundo orden estuvo entre 81-90 con un total de 9. (tabla 1).

Tabla 1: Distribución de primarios según grupos de edad

| | | Rango de edad | | | | | | | | Total |
|-------------------|---|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | 81-90 | 91-97 | |
| Orden Múltiple | 0 | 3 | 21 | 39 | 71 | 105 | 118 | 45 | 4 | 406 |
| | 1 | 2 | 10 | 28 | 65 | 84 | 124 | 81 | 12 | 406 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 7 | 9 | 0 | 23 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Total | | 5 | 31 | 67 | 139 | 193 | 250 | 135 | 16 | 836 |

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado: Mario Pazán

En la distribución por sexo se encontró una mayoría en el sexo femenino con 54,1% (453) y 45,9% (383) en el sexo masculino; al contrario, el mayor número de casos en primarios de segundo orden con un 60,86% (14) correspondió a los hombres (tabla 2).

Tabla 2: Distribución de primarios según sexo

| | | Sexo | | Total |
|----------------|---|-----------|----------|-------|
| | | Masculino | Femenino | |
| Orden Múltiple | 0 | 184 | 222 | 406 |
| | 1 | 184 | 222 | 406 |
| | 2 | 14 | 9 | 23 |
| | 3 | 1 | 0 | 1 |
| Total | | 383 | 453 | 836 |

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado: Mario Pazán

Los primarios de orden 0 más comunes correspondieron a piel (40,14%), próstata (13,54%), útero (9,60%), mama (6,4%), estómago (4,92%) y tiroides (4,18%).

Primarios de orden 1 más frecuentes fueron piel (34,48%), próstata (9,6%), estómago (8,62%), mama (6,89%), útero (4,67%), colon (4,43%) y tiroides (4,43%),

Al analizar de manera general el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del primario cero y el primario uno, se observó que el 26,6% de los casos se produjeron en un periodo menor a un año; un 11,8% en un periodo menor a dos meses; por otro lado, el lapso mayor se registró en 17 años, con dos casos.

La incidencia acumulada por periodo para los casos del mismo periodo se expone resumida en la tabla 3.

Tabla 3: Incidencia acumulada de casos diagnosticados según período

| | | Sexo | | | | | |
|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|------------|----------|------------|
| | | Masculino | | Femenino | | Total | |
| | | Recuento | Porcentaje | Recuento | Porcentaje | Recuento | Porcentaje |
| Año de registro | 1996-2000 | 9 | 2,2 | 21 | 5,2 | 30 | 7,4 |
| | 2001-2005 | 29 | 7,1 | 35 | 8,6 | 64 | 15,8 |
| | 2006-2010 | 68 | 16,7 | 82 | 20,2 | 150 | 36,9 |
| | 2011-2013 | 78 | 19,2 | 84 | 20,7 | 162 | 39,9 |

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado: Mario Pazán

Los resultados de cálculo de riesgos por edad y tipo de tumor original se resumen en la tabla 4 y 5.

Tabla 4: Riesgo según primer primario

| Orden 0 | Primarios Múltiples | | | Total casos orden 0 | | | Riesgo por 100 | | |
|----------|---------------------|-----------|-------|---------------------|-----------|-------|----------------|-----------|---------|
| | Femenino | Masculino | Total | Femenino | Masculino | Total | Femenino | Masculino | General |
| Estómago | 9 | 11 | 20 | 759 | 732 | 1491 | 1,19 | 1,50 | 1,34 |
| Mama | 26 | 0 | 26 | 959 | 7 | 966 | 2,71 | 0,00 | 2,69 |
| Próstata | | 55 | 55 | | 1224 | 1224 | | 4,49 | 4,49 |
| Tiroides | 14 | 3 | 17 | 600 | 95 | 695 | 2,33 | 3,16 | 2,45 |
| Piel | 85 | 78 | 163 | 1298 | 908 | 2206 | 6,55 | 8,59 | 7,39 |
| Útero | 39 | | 39 | 1462 | | 1462 | 2,67 | | 2,67 |

Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado: Mario Pazán

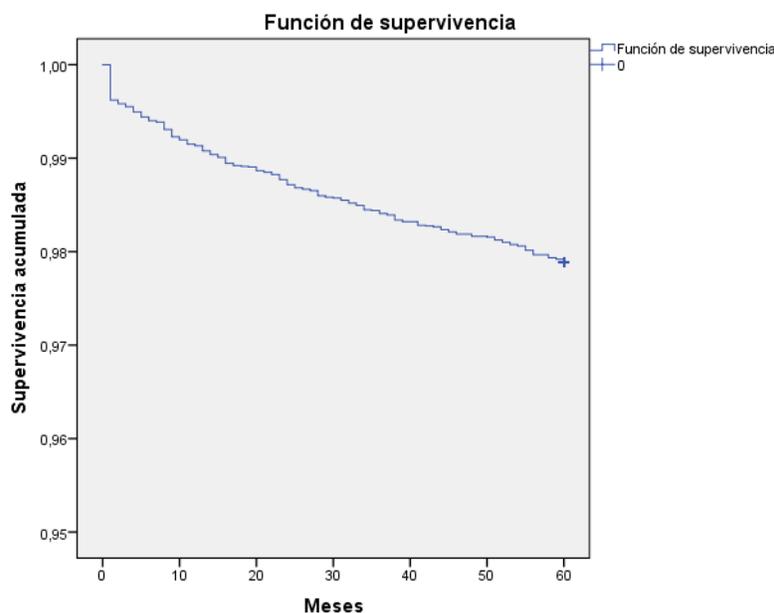
Tabla 5: Riesgo según grupos de edad

| Edad | Primarios Múltiples | | | Total casos orden 0 | | | Riesgo por 100 | | |
|-------|---------------------|-----------|-------|---------------------|-----------|-------|----------------|-----------|---------|
| | Femenino | Masculino | Total | Femenino | Masculino | Total | Femenino | Masculino | General |
| 20-29 | 2 | 1 | 3 | 445 | 251 | 696 | 0,45 | 0,40 | 0,43 |
| 30-39 | 15 | 1 | 16 | 1069 | 324 | 1393 | 1,40 | 0,31 | 1,15 |
| 40-49 | 36 | 4 | 40 | 1647 | 513 | 2160 | 2,19 | 0,78 | 1,85 |
| 50-59 | 38 | 33 | 71 | 1806 | 1021 | 2827 | 2,10 | 3,23 | 2,51 |
| 60-69 | 47 | 48 | 95 | 1899 | 1761 | 3660 | 2,47 | 2,73 | 2,60 |
| 70-79 | 58 | 66 | 124 | 1929 | 2001 | 3930 | 3,01 | 3,30 | 3,16 |
| 80+ | 26 | 31 | 57 | 1739 | 1377 | 3116 | 1,50 | 2,25 | 1,83 |

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado: Mario Pazán

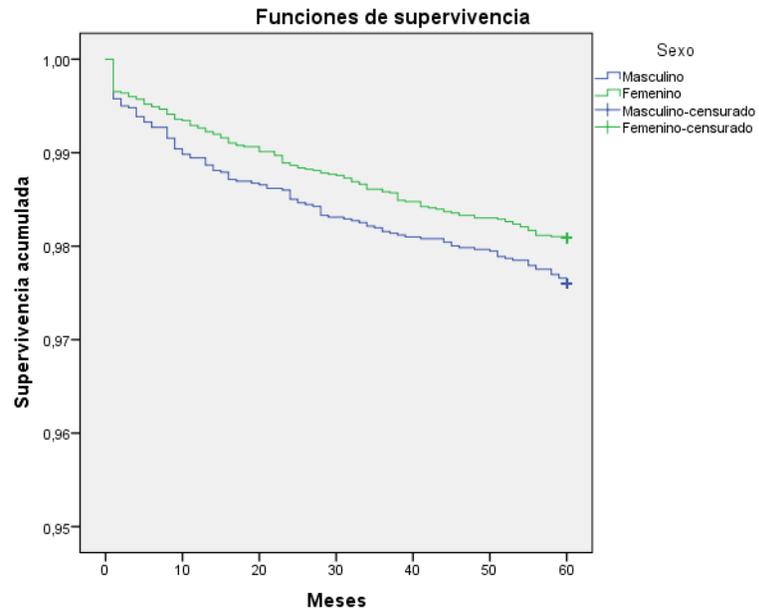
En el análisis Kaplan-Meier para supervivencia libre del evento de todos los casos, tomando como tiempo 0 su fecha de diagnóstico y un seguimiento de 60 meses, se encontró un riesgo de 2,1%; por sexo femenino y masculino, de 1,9% y 2,4%, respectivamente (Figuras 1 y 2).

Figura 1: Análisis Kaplan-Meier general para supervivencia libre de evento a 60 meses

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado: Mario Pazán

Figura 2: Análisis Kaplan-Meier según sexo para supervivencia libre de evento a 60 meses



Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado: Mario Pazán

Discusión:

En la revisión de la literatura publicada en revistas indexadas de la región, no se encontraron estudios similares sino hasta llegar a Chile donde González et al., (32) publicó por primera vez una investigación de características similares al presente trabajo en 2015, con una muestra menor (196), más limitada geográficamente (un centro oncológico), con menor periodo de seguimiento de los casos (2004 – 2012) y exclusión de casos ginecológicos, urológicos y dermatológicos. El autor describe una frecuencia global de presentación de primarios múltiples (riesgo) de un 4,9% en contraste con el 6,7% en nuestro medio, sin embargo, se debe recordar las exclusiones de neoplasias mencionadas. Por otro lado, estudios Estadounidenses muestran hasta un 18% de casos múltiples en sus registros (5,33); aspecto de importancia a tener en cuenta es que en ese país se disponen datos desde 1973, a más de las diferencias en acceso a métodos diagnósticos, patrones genéticos y ambientales en tal región, por lo que para comparación directa es necesario un estudio más amplio y complejo.

En Chile, la edad promedio de presentación es de 63 años (32); en nuestro medio se observó mayoría entre los 71 y 80 años; en el primero se observó más en el sexo femenino con resultado similar en nuestro análisis (32), que a su vez son concordantes con lo reportado en trabajos con bases de datos mucho más extensas (N: 170865) como el de Donin et al., en EE. UU., que mostró un número superior en pacientes mayores a 65 años ($P < 0,001$) pero con predominancia del sexo masculino y un 63% de los registros (33) en un periodo similar de tiempo al del presente estudio (> 1992).

Cáncer de mama, próstata, colorrectal y ginecológicos se describen como los primeros primarios más frecuentes entre las neoplasias múltiples (15), mismo patrón que se repite en nuestros resultados con excepción de cáncer colorrectal y la adición de cáncer de tiroides y gástrico, muy probablemente debidos a las características intrínsecas que marcan diferencia de las poblaciones estudiadas.

Primarios 1 o 2 más comunes en aparición se describen al cáncer de vejiga, cavidad oral, útero, mama, colorrectal y riñón (16). En nuestro estudio se encuentra colon (4,43%), estómago (8,62%), mama (6,89%), próstata (9,6%), tiroides (4,43%) y útero (4,67%); en el estudio de González et al se encuentran resultados similares aunque hay notables excepciones como la aparición de neoplasia de pulmón y de páncreas como primeros primarios comunes, con porcentajes de 7,7% y 8,2%, respectivamente (32). Esta diferencia se puede hipotetizar como resultado de variables mayoritariamente ambientales como lo son el estilo de vida, la alimentación y la polución del aire, que son las diferencias más importantes entre los dos medios comparados; adicionalmente, se debe considerar las limitantes geográficas del estudio chileno realizado solo en un centro de la ciudad de Santiago. Nuestro estudio se basa en datos de registros oficiales de la zona por lo que su representatividad es mayor, sin embargo, para realizar afirmaciones comparativas más certeras hacen falta estudios adicionales.

En cuanto a cáncer de piel existen discrepancias entre los investigadores sobre excluir o no ésta localización, lo que dificulta la comparación entre los resultados. Nuestro estudio, al ser una descripción epidemiológica inicial y un primer acercamiento a la línea de investigación, si los incluye, representando el 40% de la muestra de primarios 0, con un riesgo de desarrollar una segunda neoplasia de un 7,39%. Wang et al., describe un riesgo de 1,44 veces más de desarrollar primarios múltiples a partir de neoplasias de este tipo, sin considerar melanoma, en comparación a controles que no presentan el evento. Más interesantes son los resultados al analizar según sexo, encontrando un riesgo de 2,99 veces más en el sexo masculino (IC 95%, 1,01 – 9,10), pero sin aumentar el riesgo en el sexo femenino (29). Variables demográficas y sociales podrían explicar este comportamiento al ser la muestra distinta a nuestra población por ser llevado a cabo el estudio en Asia.

En la comparativa, exceptuando al cáncer de piel, el cáncer de mama se encuentra como el de mayor riesgo con un 2,69%, al cáncer de próstata con un 4,49%, y de

útero con un 2,67%. Estos resultados están en relación con los reportados en la bibliografía, representando la mayor parte de las neoplasias en relación a primarios subsecuentes (15). La edad de diagnóstico de mayor riesgo se encuentra entre 70 y 79 años con un 3,16%, esto en concordancia a los resultados de Donin et al., anteriormente expuestos, que describe mayor número de neoplasias múltiples en pacientes mayores a 65 años, con importante significancia estadística ($P < 0,001$) (33).

En nuestra población se diagnostican mayor número de neoplasias en mujeres, sin embargo, al cálculo de riesgo para primarios múltiples según sexo, en el masculino es mayor con 7,66% versus 6,06% en el femenino; junto con esto llama la atención el análisis Kaplan-Meier para supervivencia libre de evento a 60 meses corrobora lo señalado al encontrar un riesgo menor para el sexo femenino en contraste con el masculino: 1,9% y 2,4% respectivamente. No se pudo encontrar en la literatura regional ni internacional análisis similares a los llevados a cabo a excepción de un estudio francés con muestra significativamente más grande (N: 21226) un exceso de riesgo de 58,6% para hombres y de un 21,7% para mujeres (34), sin embargo su muestra fue mayoritariamente conformada por los primeros y en un medio en el que se diagnostica mayor número de neoplasias en este sexo. El ajuste de tasas nos daría una información más comparable.

En cuanto al análisis de la incidencia acumulada entre los años de estudio, fue de 7,4% para 1996 y 2000 hasta 36,9% entre 2006 y 2010 (se excluye el último período por no ser de 60 meses), lo que puede deberse a mejoras en el sistema de registro, nuevas tecnologías y técnicas diagnósticas, mayor acceso a los sistemas de salud que en conjunto contribuyen a un diagnóstico más temprano y de mayor cantidad de casos.

Una limitante a tener en cuenta en el estudio corresponde al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de los primarios. Más de $\frac{1}{4}$ de la muestra presenta en un tiempo menor a un año e inclusive, el 11,8% un periodo menor a dos meses, lo que dificulta

y pone en duda la correcta cronología de los mismos. Limitación adicional representa el hecho de que los casos no tienen un mismo tiempo de seguimiento aún después de estandarizar a 60 meses, como es el caso de los primarios de orden 0 diagnosticados a partir de 2009; no disponer de fechas de defunción oficiales, no se puede censurar aquellos casos que fallecieron antes del periodo de seguimiento.

La fortaleza de la investigación radica en ser la primera investigación y corresponder a un primer acercamiento epidemiológico al tema, marcando posibles direcciones por las cuales encaminar investigaciones subsecuentes de mayor tamaño y complejidad con objetivos más específicos, o a su vez, como experiencia para replicar el estudio abarcando un área geográfica mayor.

Conclusiones:

El riesgo de presentar un primario múltiple en la población estudiada es de 6,7%. Los primarios iniciales más frecuentes son: piel (40,14%), próstata (13,54%), útero (9,60%), mama (6,4%), estómago (4,92%) y tiroides (4,18%), de éstos piel, mama, próstata y útero presenta mayor riesgo de Primario Múltiple. El riesgo general de presentar el evento a 60 meses de seguimiento es de 2,1%, y de 1,9% y 2,4% para sexo masculino y femenino respectivamente. En cuanto a edad el ser mayor de 65 años presenta riesgo mayor.

Agradecimientos:

Al Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca por la apertura al proyecto de investigación.

Bibliografía:

1. Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T. Population-based Survival of Cancer Patients Diagnosed Between 1993 and 1999 in Japan: A Chronological and International Comparative Study. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(1):40–51.
2. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer Survivorship—Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(1):15–25.
3. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: Update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2012;103(6):1111–20.
4. Youlden DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11(1):83.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. Bethesda, MD. National Cancer Institute; 2013.
6. Oeffinger KC, Baxi SS, Novetsky Friedman D, Moskowitz CS. Solid tumor second primary neoplasms: who is at risk, what can we do? *Semin Oncol.* 2013;40(6):676–89.
7. Utada M, Ohno Y, Hori M, Soda M. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. *Cancer Sci.* 2014;105(7):890–6.
8. Burgos K, Peña P, Valenzuela C, Bórquez M. Segundos cánceres primarios. *Cuad Cir.* 2009;23(1):24–7.
9. Las Heras MM, Gelabert A. Tumores primarios múltiples independientes y

segundas neoplasias primarias. Relación con el hábito de fumar. *Actas Urol Esp.* 2010;34(6):516–21.

10. Curtis RE, E R, Hankey B, Hoover R. New malignancies following breast cancer. In: *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries 1973-2000*. Bethesda, M D. National Cancer Institute; 2006. 181–205 p.
11. Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of Second Primary Tumors in Men Diagnosed With Prostate Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Cancer.* 2014;120(17):2735–41.
12. Doll R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man. *Br J Cancer.* 1995;72(6):1339–49.
13. Travis L, Bhatia S, Allan J, Oeffinger K, Ng A. Second primary cancers. En: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 2393.
14. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Martens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(14):1083–95.
15. Parry C, Kent E, Mariotto A, Alfano C, Rowland J. Cancer Survivors: A Booming Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(10):1996–2005.
16. Hayat M, Howlader N, Reichman M, Edwards B. Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007;12(1):20–37.
17. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al.

- Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3901–7.
18. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100(6):1989 LP – 1996.
 19. van Leeuwen FE, J KW, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):971–80.
 20. Curtis R, Freedman D, Ron E, Ries L, Hacker D, Edwards B, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. 2006.
 21. Evans H, Lewis C, Robinson D, Bell C, Moller H, Hodgson S. Incidence of Multiple Primary Cancers in a Cohort of Women Diagnosed With Breast Cancer in Southeast England. *Br J Cancer*. 2001;84(3):435–40.
 22. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer*. 2010;102(1):220–6.
 23. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the Contralateral Breast from Radiation Therapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):1021–30.
 24. Wright JD, St. Clair CM, Deutsch I, Burke WM, Gorrochurn P, Sun X, et al. Pelvic radiotherapy and the risk of secondary leukemia and multiple myeloma. *Cancer*. 2010;116(10):2486–92.
 25. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al.

- Risk of Second Primary Thyroid Cancer after Radiotherapy for a Childhood Cancer in a Large Cohort Study: An Update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2010;174(6):741–52.
26. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editores. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4^a ed. Lyon: IARC; 2008.
 27. Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship. *Leuk Res.* 2014;38(3):418–20.
 28. Guillem V, Tormo M. Influence of DNA damage and repair upon the risk of treatment related leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(2):204–17.
 29. Wang S-H, Chi C-C, Zhao Z-H, Tung T. Risk of Second Primary Cancer in People with Non-melanoma Skin Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Res Treat.* 2018;50(2):428–35.
 30. Chuang S, Hashibe M, Scelo G, Brewster D, Pukkala E, Friis S, et al. Risk of Second Primary Cancer Among Esophageal Cancer Patients: A Pooled Analysis of 13 Cancer Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(6):1543–9.
 31. Hwang C, Chen Y, Lin M, Chen T, Chu S, Chen C, et al. Elevated Risk of Second Primary Cancer in Patients With Cutaneous Malignant Melanoma: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2010;60(3):167–72.
 32. González F, Domínguez C, Pino F, Csendes A. Experiencia Clínica en Segundos Cánceres Primarios. *Rev Chil Cir.* 2015;67(6):605–8.
 33. Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan H-J, Castillo A, Kwan L, et al. Risk of Second Primary Malignancies Among Cancer Survivors in the United States, 1992 Through 2008. *Cancer.* 2016;122(19):3075–86.
 34. Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, Guizard A-V,

et al. The Effect of Patient Characteristics on Second Primary Cancer Risk in France. *BMC Cancer*. 2014;14(94).