

**REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
POST GRADO DE CIRUGIA ONCOLOGICA**

**CANCER DE MAMA Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES EN EL  
INSTITUTO DE ONCOPLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO,  
VALENCIA EDO. CARABOBO 2007- 2012**

**AUTOR(a): DRA. OSMARA GELDER**

**TUTOR: DR. FELIPE SALDIVIA**

**MAYO 2013**

## RESUMEN

### **CANCER DE MAMA Y TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGIA “Dr. MIGUEL PEREZ CARREÑO”, VALENCIA- EDO. CARABOBO 2007-2012.**

Autor: Osmara Gelder

La asociación de cáncer de mama con la presencia de otras neoplasias malignas múltiples es un hecho que pudiera influir en el pronóstico y evolución de la enfermedad. Se propone analizar las neoplasias malignas múltiples y la sobrevida en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, no experimental. Se realiza una revisión de historias médicas, incluyéndose en el estudio un total de 21 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, en el período de los años 2007 al 2012. Entre los resultados se encontró una edad de diagnóstico de cáncer de mama de 56 años, un alto porcentaje de afectación de la mama contralateral posterior al primer diagnóstico a la edad de 59 años en promedio. El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante en ambos tumores mientras que los estadios de diagnóstico fueron distintos entre uno y otro. En un 62% se observó metacronismo, el intervalo entre ambos tumores fue de 2,75 años, el tiempo de sobrevida para el tumor1 fue de 4,09 años y 2,27 años para el tumor2. Un 52% de las pacientes fallecieron en un período de seguimiento de 6 años y la supervivencia fue del 29%. No se observa una relación estadísticamente significativa entre el tipo de cáncer y el tiempo de sobrevida.

**Palabras claves:** cáncer múltiple, cáncer de mama bilateral, sobrevida.

**ABSTRACT****BREAST CANCER AND MULTIPLE PRIMARY TUMORS IN THE  
ONCOLOGY INSTITUTE "DR.MIGUEL PEREZ CARREÑO",  
VALENCIA-EDO.CARABOBO 2007-2012.**

Autor: Osmara Gelder

The association of breast cancer with the presence of multiple other malignancies is a fact that could influence prognosis and disease progression. It is proposed to analyze multiple malignancies and survival in women diagnosed with breast cancer at the Institute of Oncology "Dr. Miguel Perez Carreño ". The study is a descriptive, retrospective, non-experimental. A review of medical records, including in the study a total of 21 women diagnosed with breast cancer in the period of the years 2007 to 2012. Among the results was found age at diagnosis of breast cancer aged 56, a high percentage of involvement of the contralateral breast after first diagnosis at the age of 59 years on average. The most common histological type was invasive ductal tumors while both diagnostic stages were different from each other. 62% was metachronous breast cancer, the interval between both tumors was 2.75 years, the survival time for the tumor1 was 4.09 years and 2.27 years for the tumor2. 52% of patients died in the follow-up period of 6 years, survival was 29%. No there is a statistically significant relationship between the type of cancer and the survival time

**Key words:** multiple cancer, survival, bilateral breast cancer.

## INTRODUCCIÓN

Según el Informe mundial sobre el cáncer, publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países en desarrollo, el cáncer se ha constituido un importante problema de salud pública, al igual que en los países industrializados. Se estima que la incidencia mundial del cáncer podría aumentar en un 50% y llegar a 15 millones de nuevos casos en el año 2020<sup>1</sup>.

En el año 2000, los tumores malignos fueron la causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas. En muchos países, más de una cuarta parte de las muertes son atribuibles al cáncer. En el año 2000, 5,3 millones de hombres y 4,7 millones de mujeres presentaron tumores malignos y, en conjunto, 6,2 millones murieron por esa causa<sup>1</sup>.

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente entre las mujeres. Según datos aportados por Globocan, para el año 2008, se diagnosticaron 1,38 millones de casos nuevos, lo que representó un 23% de todos los cánceres, ubicándose en el segundo lugar entre los demás. Esta situación es común, tanto para los países desarrollados como para los que se encuentran en vías de desarrollo con alrededor de 690.000 nuevos casos estimados en cada región (afectando en proporción 1:4). Las tasas de incidencia varían desde 19,3 por 100.000 mujeres en Africa Oriental hasta 89,7 por 100.000 mujeres en Europa Occidental, siendo altas (mayor a 80 por 100.000) en países desarrollados del mundo (excepto en Japón) y bajas (menos de 40 por 100.000) en la mayoría de los países en desarrollo<sup>2</sup>.

A pesar de que en países desarrollados, la incidencia es alta, las tasas de mortalidad son menores (aproximadamente 6-19 por 100.000), debido a la

supervivencia del cáncer de mama en estos países. Por ello, el cáncer de mama se constituye en la quinta causa de muerte de todos los cánceres (458.000 muertes por cáncer), pero sigue siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres tanto en países en desarrollo (269.000, 12,7% del total) y países desarrollados (189.000 muertes)<sup>2</sup>.

Según Capote (2006) el cáncer constituye en Venezuela una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad, estimándose que una de cada cuatro personas en promedio de edad de 74 años, puede padecer alguna de sus variedades, y una de cada siete tiene el riesgo de morir por cáncer<sup>3</sup>.

Así como a nivel mundial, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en número de casos, en Venezuela, ocurre de la misma manera, siendo también la segunda causa de muerte por cáncer. La incidencia, comparada con la de otras naciones de América Latina, se considera de media a baja, sin embargo, se encuentra en aumento<sup>4</sup>.

La incidencia de cáncer de mama en nuestro país, fue de 25,55 por 100.000 mujeres con 3.380 nuevos casos y 1.441 defunciones para el año 2005. Además, cada día se diagnostican 9 casos de la enfermedad, y fallecen 4 mujeres debido a ella, según las estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la salud<sup>4-6</sup>.

Se conoce que el cáncer de mama, puede coexistir con otras neoplasias malignas, en general, el porcentaje de cáncer múltiple sobre el total de cáncer es muy variable, pero supera el 10% en algunas poblaciones, como por ejemplo, en los Estados Unidos llega a ser de 16%. En Canada, la tasa de incidencia fue de 6 por 100.000 personas anualmente, y la incidencia acumulada fue de 14,3% en un período de 28 años. Se estima que uno de cada diez supervivientes de cáncer sufre un segundo primario<sup>7-9</sup>.

La coexistencia de neoplasias primarias ó cáncer sincrónico es poco frecuente en el área ginecológica, sin embargo, en la literatura internacional se reportan casos de doble o triple neoplasia, siendo más frecuentes, los primeros<sup>10-12</sup>.

Algunos autores afirman que la larga supervivencia de pacientes diagnosticados de neoplasias malignas tras exitosos tratamientos, han incrementado la aparición de segundas neoplasias; otros mencionan, que existe una mayor susceptibilidad en estos pacientes debido a factores individuales, inmunológicos, hormonales y genéticos incluyendo hábitos del estilo de vida; otros mencionan el potencial efecto carcinogénico del tratamiento del primer cáncer que contribuye a la reaparición de tumores y finalmente, están aquellos que afirman que en la actualidad, se cuenta con herramientas diagnósticas que permiten su detección<sup>13-17</sup>.

Según la literatura internacional, se conoce que el desarrollo simultáneo o posterior de estas neoplasias malignas, empeoran la evolución, teniendo un peor pronóstico para los pacientes. Es importante que los médicos estén alerta ante nuevos síntomas de cáncer en pacientes con neoplasias previas durante su período de seguimiento para mejorar el diagnóstico precoz del cáncer múltiple<sup>14,18</sup>.

La sobrevida en pacientes con segundas neoplasias malignas mejora a medida que el tumor primario se diagnostica a menor estadio, esto se asocia a la detección precoz del segundo tumor, el cual se debe hacer en el seguimiento del primer tumor.

Aun cuando el cáncer de mama, se ha estudiado desde diversos enfoques, investigándose los factores de riesgo, factores pronósticos, diagnóstico precoz y detección de lesiones subclínicas, con la finalidad de

tener un mejor pronóstico para las pacientes<sup>19-21</sup>, es necesario estudiar la epidemiología y supervivencia, en las pacientes que presentan neoplasias malignas múltiples asociadas al cáncer de mama.

En Venezuela, existe un vacío en cuanto a registros estadísticos de tipo epidemiológico con respecto a cánceres múltiples, y aún los registros de cáncer de mama, se encuentran retrasados, siendo los últimos publicados referentes a la enfermedad, del año 2008, por lo que es difícil, conocer la situación real de la incidencia en la población afectada.

Es por ello, que en la presente investigación, se plantean los siguientes objetivos:

### **Objetivo General**

Analizar las neoplasias malignas múltiples y la sobrevida en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que acudieron al Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el período 2007-2012.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar los sitios más frecuentemente afectados por las neoplasias malignas múltiples en las pacientes estudiadas.
- Determinar la edad del diagnóstico de cáncer de mama y la edad de aparición de las neoplasias malignas múltiples en las pacientes.
- Analizar el tipo histológico y los estadios de cáncer de mama en la muestra de esta investigación.
- Clasificar el tipo de presentación del cáncer (sincrónico, metacrónico) en las pacientes estudiadas.

- Evaluar la sobrevida de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y con neoplasias malignas múltiples, y el tiempo transcurrido entre diagnóstico de ambos tumores y fallecimientos, número de defunciones.
- Relacionar el tipo de presentación de cáncer con el tiempo de sobrevida de las pacientes que formaron parte de esta investigación.

El abordaje de este enfoque, permitirá tener una visión amplia y más acorde con la realidad presente en nuestros hospitales, con relación a la coexistencia del carcinoma de mama con respecto a otras neoplasias, proporcionando conocimientos que servirán de base para otorgar al paciente una mejor atención y para investigaciones futuras.

Posterior a una exhaustiva revisión bibliográfica, se pueden mencionar algunas investigaciones que sustentan la presente investigación:

Gao y cols (2003) realizan una investigación cuyo objetivo fue estudiar los potenciales factores de riesgo, incluyendo la radioterapia, para presentar cáncer de mama contralateral (CMC) en pacientes con cáncer mama que habían sido tratados previamente. Se utilizaron los registros de Epidemiología recabados desde 1973 hasta 1996, para estudiar la incidencia de cáncer de mama contralateral posterior a sufrir de cáncer de mama. Se utilizó el modelo de regresión de Cox, para estimar el riesgo relativo de cáncer de mama contralateral, siendo las variables involucradas la edad, tipo histológico, y uso de radioterapia, entre otros. Estos autores obtuvieron que 5.679 (4,2%) del total de las pacientes con cáncer de mama intraductal o invasivo (134.501), sobrevivieron al menos por 3 meses. La incidencia de CMC 10 años posterior al cáncer de mama fue de 6.1% y para los 20 años, de 12%. En el análisis multivariado, se observó que el carcinoma medular (RR = 1.18, 95% Intervalo de confianza: 1.02-1.37), la raza negra (RR = 1.20,

95% IC 1.08-1.33) y una edad superior a los 55 años junto con un diagnóstico precoz (RR = 1.15, 95% IC 1.08-1.22), se asociaron con un incremento del riesgo de aparición de CMC. Un 3,3,% de los pacientes que recibieron radioterapia desarrollaron CMC y 4.6% de los pacientes que no la recibieron también la desarrollaron. Los autores concluyen que la radioterapia se asoció con un leve incremento a largo plazo de desarrollar CMC. Este incremento en el riesgo de desarrollar CMC, no debería interferir en la decisión de proporcionársele al paciente este tipo de tratamiento, pero se debe evaluar la exposición innecesaria a la radiación en la mama contralateral en pacientes cuyo diagnóstico se realiza de manera precoz<sup>22</sup>.

Por su parte, Gil y cols (2003), estudian el cáncer de mama bilateral en su entorno en el Hospital General de Teruel Obispo Polanco, a través de un estudio retrospectivo de 8 pacientes diagnosticadas e intervenidas quirúrgicamente de cáncer de mama bilateral (3,46%), de un total de 231 pacientes con cáncer de mama, entre los años 1995 y 1999, observando edad, sexo, intervalo de presentación, diagnóstico, estadio del segundo tumor, tratamiento realizado e influencia en el pronóstico. Entre los resultados mencionan: La edad media de presentación del primer tumor es de 58 años y la del segundo tumor fue 65,57 años; el estado posmenopáusico fue el más frecuente, y el tumor la forma habitual de presentación. La mamografía en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama y la PAAF (punción-aspiración con aguja fina) fueron los pilares en el diagnóstico de la bilateralidad, con una media de 10 años de seguimiento (entre 1 y 30 años). La forma sincrónica se observó en un solo caso, y el intervalo entre el primer y el segundo tumor fue 7 años de media (entre 1 y 20 años). Se concluye que el cáncer de mama bilateral es poco frecuente, predominando las formas metacrónicas sobre las sincrónicas, no influyendo en el pronóstico final de las pacientes ni en la supervivencia<sup>23</sup>.

En el mismo orden de ideas, Hartman y cols (2007), describen que es escaso el conocimiento que existe acerca de la incidencia y pronóstico de cáncer de mama bilateral, por lo que incluyen en su estudio a 123,757 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama primario en Suiza desde 1970 hasta el año 2000. De ellas, un total de 6,550 desarrollaron cáncer de mama bilateral. Se separaron las que tuvieron cáncer sincrónico (diagnosticados dentro de los 3 primeros meses posterior al primer diagnóstico) de las que presentaron cáncer metacrónico y se analiza la incidencia y las tasas de mortalidad para cáncer. Se observó como resultado que la incidencia del cáncer de mama sincrónico se incrementa con la edad, mientras que la incidencia del metacrónico disminuyó con la edad, debido al incremento del uso de terapia coadyuvante. Las mujeres que desarrollaron cáncer bilateral 5 años después y tuvieron menos de 50 años, tuvieron 3.9 veces más probabilidad de fallecer en comparación con aquellas que tuvieron cáncer unilateral. Las mujeres a las que se les diagnosticó cáncer bilateral 10 años después del primer diagnóstico tuvieron un pronóstico similar a las que presentaron cáncer de mama unilateral. La quimioterapia demostró tener un efecto doble en el cáncer metacrónico: reduce el riesgo, pero simultáneamente, empeora el pronóstico<sup>24</sup>.

Más recientemente, Lana y cols (2008), en su trabajo titulado "Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer múltiple, Asturias, 1975-2004", mencionan el hecho de que las investigaciones realizadas hasta la fecha, aun cuando abordan el tema, escasean los que estudian la variable tiempo, por lo que se proponen como objetivo describir esta variable en pacientes con cáncer múltiple y detectar otras asociadas con el tiempo libre de cáncer y la supervivencia. Para ello, diseñan un estudio descriptivo, incluyendo en su estudio los pacientes con cáncer del registro de tumores del Hospital Central de Asturias. Entre los hallazgos obtenidos, mencionan: el tiempo primer

síntoma-diagnóstico se redujo significativamente del primer al segundo cáncer (de 113 a 88 días). El tiempo entre los dos primeros cánceres (mediana=2,93 años) fue menor en las personas de más edad (RR=1,03), con cánceres primarios avanzados (RR=1,55), tratados con cirugía paliativa (RR=2,67) o quimioterapia (RR=1,51) y con un segundo cáncer localizado en la próstata (RR=1,67). El 60,9% sobrevivió más de 5 años desde el primer diagnóstico y el 19,1% desde el segundo. Estas probabilidades disminuyeron con la edad (RR=1,04) y estadios avanzados (RR=2,48), sin embargo, localizaciones con buen pronóstico y casi cualquier tratamiento quirúrgico o radiológico, aumentan la supervivencia. Los autores concluyen que la supervivencia en estos pacientes depende en gran medida de la localización y estadio del cáncer implicado, pero también del tipo de tratamiento<sup>14</sup>.

Por su parte, Kwast y cols (2012), examinan el riesgo de cáncer de cualquier origen en mujeres con cáncer de mama bilateral (sincrónico o metacrónico) asociado al tratamiento. La muestra en estudio, estuvo constituida por 8.752 mujeres alemanas diagnosticadas con cáncer de mama bilateral entre los años 1.989 y 2008, utilizando la regresión de Cox y las tasas de incidencia para analizar la probabilidad de tener cánceres en otras localizaciones según diferentes modalidades de tratamiento. Se observó un incremento en la incidencia para todos los cánceres combinados, tumores malignos hematológicos, de estómago, colo-rectal, de piel, pulmón, cabeza y cuello, de endometrio y ovario. Se observó una mayor probabilidad de cáncer de ovario en mujeres menores a 50 años. Se asoció la radioterapia y la terapia endocrina con aumento del riesgo de presentar cáncer múltiple, mientras que la quimioterapia disminuyó el riesgo de presentar cánceres combinados. Con base en estos resultados, los autores mencionan la importancia de individualizar los tratamientos de cáncer y los protocolos, en mujeres jóvenes con cáncer de mama bilateral<sup>25</sup>.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, y no experimental. La muestra fue de tipo no probabilística. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y que presentaron una segunda neoplasia maligna simultánea al diagnóstico de cáncer de mama o en una consulta control posterior, que acudieron al Servicio de Patología Mamaria, del Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” entre el período comprendido entre los años Enero 2007 a Marzo 2012.

Como criterio de inclusión: se seleccionó a aquellas pacientes que presentaron la aparición de uno o más tumores malignos, y que uno de los cuales fuera cáncer de mama, extraídos a través de cirugías o biopsia y enviados al patólogo para su confirmación.

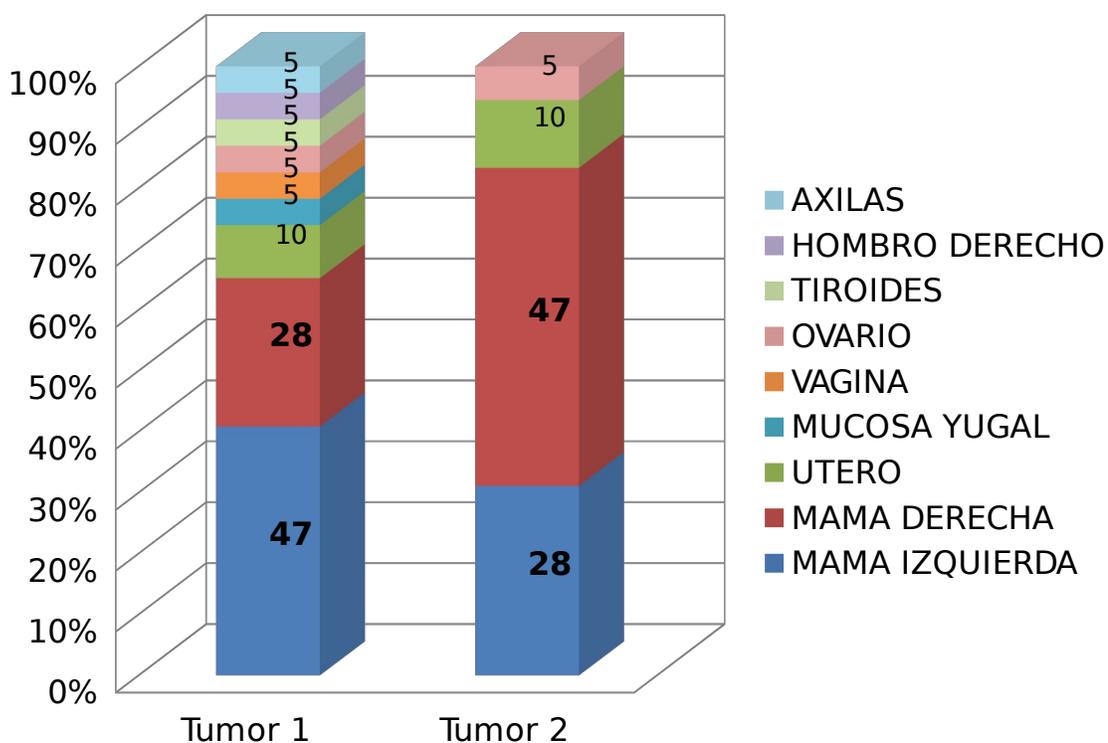
Se diseñó un instrumento de recolección de la información, donde se registraron los datos que eran del interés del investigador. Las variables recolectadas fueron: localización, tipo histológico, estadio, carácter de presentación, evolución, edad y fecha del diagnóstico de cáncer de mama, edad y fecha del diagnóstico de segundo tumor, intervalo de aparición entre la primera y la segunda neoplasia, fecha de fallecimiento y tiempo de sobrevivencia (Ver anexo).

Con estos datos se elaboró una base de datos en Excel y luego se envió al un programa computarizado denominado Statistica (v.4.0). Se calcularon en algunos casos los valores porcentuales y en otros los valores de las medias, desviación estándar, mínimos y máximos. Se elaboraron tablas y gráficos, donde se presenta lo obtenido en la presente investigación.

## RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo constituida por 21 mujeres, que presentaron cáncer múltiples, se muestra el órganos afectado, en el Gráfico 1.

**Gráfico 1. Distribución de las pacientes según sitio corporal afectado por neoplasias malignas múltiples.**



Fuente: Gelder, 2013.

En general, la mayor frecuencia de afectación en ambas oportunidades fueron las mamas, y en cuanto a esto, si había sido afectada una de ellas, en la segunda oportunidad, se afectó la mama del lado contralateral, observándose, un menor porcentaje para otras localizaciones.

Se evidenció que los órganos afectados fueron: 75%, las mamas (47% mama izquierda y 28% mama derecha), 10% útero (5% endometrio y 5% cuello uterino), 5% mucosa yugal, 5% vagina y 5% ovario. Cuando se comparan con los otros tumores, éstos se presentaron en los siguientes órganos: 75% en mamas (47% mama derecha y 28% mama izquierda), 10% tiroides, 5% ovario, 5% tiroides, 5% hombro derecho y 5% axilas).

La edad promedio al momento del primer diagnóstico (aparición del cáncer de mama) fue de  $56,57 \pm 11,47$  años, siendo el valor mínimo de 40 y el máximo de 80 años.

**Tabla 1. Distribución de las pacientes según edad del diagnóstico de las neoplasias malignas múltiples.**

<b>Edad de Diagnóstico de Neoplasias Malignas Múltiples (años)</b>	<b>F</b>	<b>(%)</b>
41 a 50	6	(29%)
51 a 60	8	(38%)
61 a 70	4	(19%)
71 a 80	1	(5%)
Más de 80 años	2	(9%)
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

Fuente: Gelder, 2013.

En la Tabla 1, se observa que la edad a la cual se diagnosticó la aparición de neoplasias malignas múltiples fue en un 38% de 51 a 60 años, mientras que en un 29% se diagnosticó a las edades comprendidas entre 41 a 50 años y otro 19% fue diagnosticado a las edades de 61 a 70 años. Un 9% tenía más de 80 años al momento del diagnóstico de neoplasia múltiple y un 5% fue diagnosticado entre los 71 a los 80 años. La edad promedio para

este diagnóstico fue de  $59,00 \pm 11,31$ , siendo la edad mínima de 45 y la edad máxima de 83.

**Tabla 2. Distribución de las pacientes que presentaron neoplasias malignas múltiples con diagnóstico de cáncer de mama según tipo histológico.**

<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>Tumor 1 f (%)</b>	<b>Tumor 2 f (%)</b>
Ductal Infiltrante	13 (82%)	10 (62%)
Ductal Lobulillar	1 (6%)	3 (19%)
Paget	1 (6%)	---
Medular	1 (6%)	---
Filoides maligno	---	2 (13%)
Papilar	---	1 (6%)
<b>Total</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>

Fuente: Gelder, 2013.

En la Tabla 2, se presenta una comparación entre los tipos histológicos que presentaron los tumores presentes en mamas, donde se denomina tumor 1 al primer diagnóstico y tumor 2 al diagnóstico simultáneo o posterior de otra neoplasia en la misma paciente. El tipo histológico más frecuente, fue el carcinoma ductal infiltrante (82 y 62%), mientras que porcentajes menores, obtuvieron los siguientes tipos: ductal lobulillar (6 y 19%), filoides maligno (13%), paget (6%), medular (6%) y papilar (6%).

Con relación a los estadios, en cuanto al tumor 1: un 38% se encontró en estadio IIIB, un 25% en estadio IIB, un 13% en estadio I y para los estadios IIA, IIIA, IIIC y IV, 6% para cada uno, mientras que el tumor 2, presentó los siguientes porcentajes: 31% se ubicó en el estadio IIA, 23% en el estadio IIB, 15% en el estadio IIIB y otro 15% en el IV y el 8% restante, se ubicó en el estadio IIIA (Tabla 3).

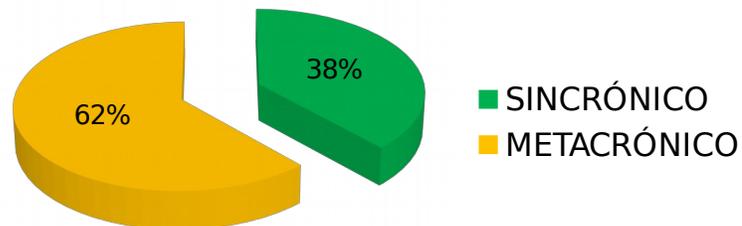
**Tabla 3. Distribución de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según estadio de neoplasias malignas múltiples.**

ESTADIOS	Tumor 1	Tumor 2
	f (%)	f (%)
0	---	
I	2 (13%)	1 (8%)
IIA	1 (6%)	4 (31%)
IIB	4 (25%)	3 (23%)
IIIA	1 (6%)	1 (8%)
IIIB	6 (38%)	2 (15%)
IIIC	1 (6%)	---
IV	1 (6%)	2 (15%)
<i>Total</i>	<i>16 (100%)</i>	<i>13 (100%)</i>

Fuente: Gelder, 2013.

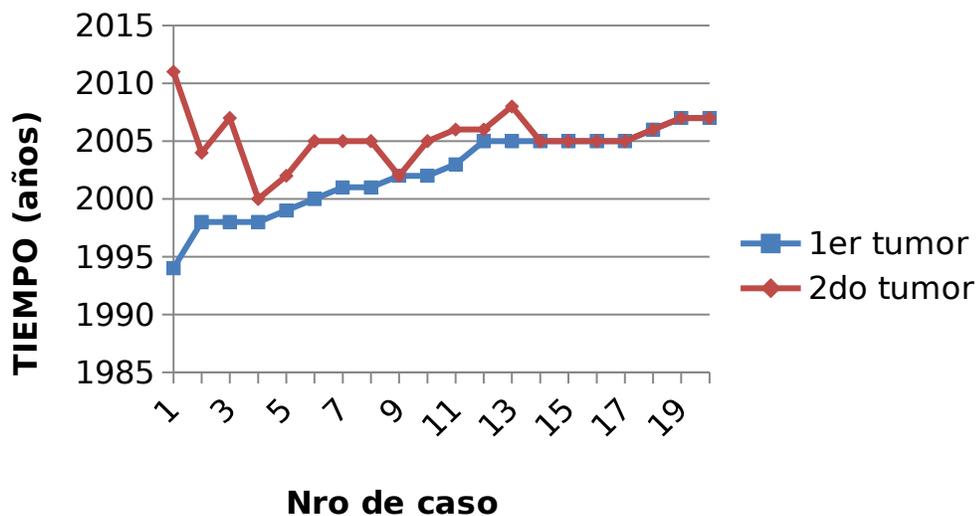
Continuando con el análisis propuesto, en el Gráfico 2, se observa el carácter o tipo de presentación del cáncer, donde se evidencia que en un 62% se observó metacronismo, es decir, que se presentó un segundo tumor detectado en el seno contrario, un tiempo después de diagnosticado el primero, y un 38%, se presentaron de manera sincrónica, es decir, los tumores aparecieron en ambas mamas, siendo diagnosticados simultáneamente.

**Gráfico 2. Distribución de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y neoplasias malignas múltiples según tipo de presentación del cáncer.**



Fuente: Gelder, 2013.

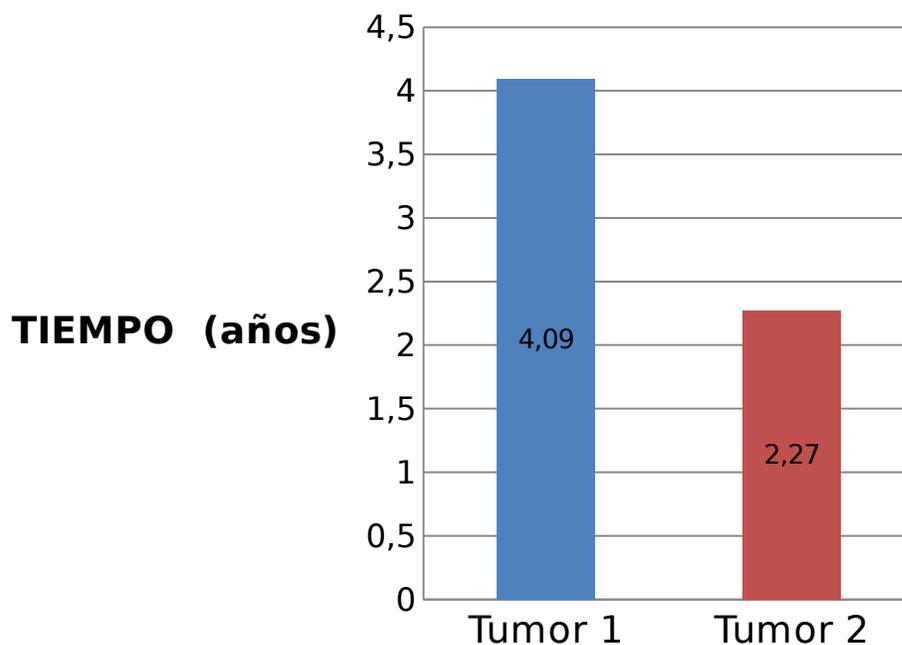
**Gráfico 3. Intervalo de aparición entre los tumores en pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna múltiple.**



Fuente: Gelder, 2013.

En el Gráfico 3, se observa el intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de la primera neoplasia y la segunda. Se observa que para cada individuo, este intervalo de tiempo fue distinto, observándose variabilidad entre cada caso. En algunos casos, el intervalo fue bastante prolongado (17 años), mientras que en otros casos, el diagnóstico del segundo tumor se realizó, el mismo año que el diagnóstico de cáncer de mama. En promedio, el intervalo de tiempo entre un tumor primario y otro, fue de  $2,75 \pm 8,48$  años.

**Gráfico 4. Valores promedio de tiempo de sobrevida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.**



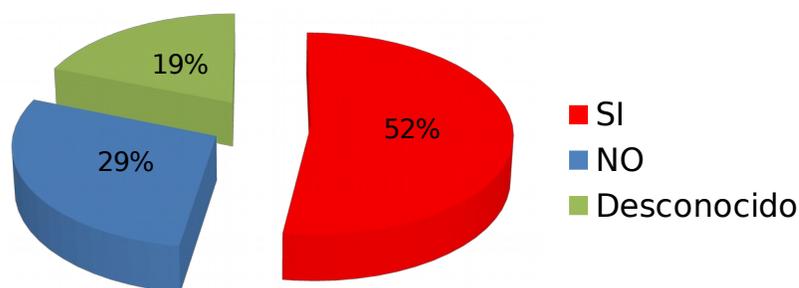
Fuente: Gelder, 2013.

Al calcular el tiempo de sobrevida de las pacientes con cáncer de mama, se evidenció que este tiempo fue en promedio de 4,09 años al momento del primer diagnóstico y de 2,27 años para el diagnóstico de neoplasia maligna múltiple, siendo la diferencia entre estos dos períodos

tiempo significativa ( $p < 0,05$ ) y menor para el momento del segundo diagnóstico (Gráfico 4).

Con respecto a la evolución de estas pacientes, se encontró como hallazgo de la presente investigación que un 52% fallecieron, en comparación con un 29% que evolucionaron satisfactoriamente y de un 19% se desconoce su evolución (Gráfico 5).

**Gráfico 5. Distribución de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según defunciones.**



Fuente: Gelder, 2013.

Finalmente, en la Tabla 4, se presenta el tipo de presentación del cáncer y el tiempo de supervivencia en estas pacientes. Se observó que en un 45,45% de los cánceres metacrónicos, el tiempo de supervivencia fue de 0 a 3 años, mientras que en un 27,27% de los cánceres sincrónicos, el tiempo de supervivencia fue de 0 a 3 años. En un 18,18% de los cánceres metacrónicos y en 9,09% de los sincrónicos, el tiempo de supervivencia fue de 4 a 6 años.

**Tabla 4. Distribución de las pacientes que presentaron neoplasias malignas múltiples con diagnóstico de cáncer de mama según tipo de presentación del cáncer y tiempo de sobrevida.**

Tipo de Cáncer	Tiempo de Sobrevida (años)		
	0 - 3	4 - 6	Total
	f (%)	f (%)	f (%)
SINCRÓNICO	3 (27,27)	1 (9,09)	4 (36,36)
METACRÓNICO	5 (45,45)	2 (18,18)	7 (63,63)
<b>Total</b>	<b>8 (72,72)</b>	<b>3 (27,27)</b>	<b>11 (100)</b>

Fuente: Gelder, 2013.

## DISCUSIÓN

Numerosas publicaciones mencionan el hecho que la incidencia de cáncer de mama es variable según la edad, que puede ir desde los 35 años hasta los 80 años, ubicándose la mayor prevalencia para las edades entre 50 a 69 años, lo que se evidencia de igual manera en esta investigación<sup>1,2,22</sup>. En nuestro país, se cree que aproximadamente, el 55% de las mujeres afectadas por cáncer de mama también se encuentran en este grupo etario, sin embargo, de 35 a 45% de las mujeres sufre de carcinoma mamario a edades más tempranas (antes de los 40 años), lo que implica que su evaluación y pesquisa debe realizarse a edades más tempranas<sup>6</sup>.

Este hecho, se da debido a que la génesis del cáncer de mama es multifactorial, pudiendo contribuir en el desarrollo de esta patología diversos factores de riesgo, tales como: factores reproductivos (menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, uso prolongado de terapia de reemplazo hormonal, uso de anticonceptivos, etc); factores genéticos o hereditarios, factores relacionados con el estilo de vida (sobrepeso, sedentarismo, hábitos alcohólicos y/o tabáquicos)<sup>23,26</sup>. Entre estos factores de riesgo, la edad o el envejecimiento, constituye uno de ellos, ya que se ha observado que la incidencia de esta patología, aumenta con la edad de la mujer<sup>27</sup>. De lo que nuestra institución no es la excepción evidenciado por una investigación realizada en 1994 por Saldivia y col. donde encontraron 37 casos de neoplasias malignas múltiples en 10 años representando 6 % del total de casos que ingresaron al hospital, constatando su baja incidencia (32).

La importancia de la edad del diagnóstico, radica en que su pronóstico y evolución será distinto dependiendo de la edad a la cual, se realice el

mismo, teniendo un peor pronóstico aquellas pacientes que tengan mayor edad cronológica<sup>27</sup>.

En cuanto al diagnóstico de edad del segundo tumor, esta dependerá de diversos factores, Gil y cols (2003), obtienen una edad promedio de 65 años, siendo en este estudio de 59 años, es decir, se observa que la muestra de este estudio fue una población de edades menores<sup>23</sup>.

La literatura científica refleja que los individuos que han desarrollado una primera neoplasia maligna tienen un riesgo mayor de desarrollar una segunda<sup>8</sup>. Con relación a las pacientes con cáncer de mama, se conoce que presentan riesgo de desarrollar otro tumor primario en otro órgano (cáncer de ovario, útero, pulmón, colón-recto, tejido conectivo, tiroides, melanomas y leucemias), sin embargo, en este caso, este porcentaje fue menor a lo esperado, en comparación a lo establecido en publicaciones anteriores, quizás debido al tamaño muestral que fue estudiado en esta oportunidad. En investigaciones anteriores, se ha asociado la radioterapia y la terapia endocrina con aumento del riesgo de presentar cáncer múltiple, mientras que la quimioterapia disminuye el riesgo de presentar cánceres combinados<sup>25</sup>.

Con respecto a la probabilidad de desarrollar cáncer en la mama contralateral, algunos autores consideran que el riesgo es del 7 al 10% y esta probabilidad aumenta 1% por cada año de supervivencia de la paciente. Por su parte, Alkner (2011), amplía dicho porcentaje hasta un 20% de los pacientes con cáncer de mama, que desarrollarán cáncer en la mama contralateral, y afirmado de otra manera por otros investigadores, las pacientes tienen de 3 a 4 veces más posibilidades de desarrollar el mismo, lo que concuerda con lo obtenido en la presente investigación<sup>18,22,23,28</sup>.

Gao y cols (2003), observan que los factores para que ocurra la aparición de una neoplasia en la mama contralateral son: el carcinoma medular previo, la raza negra y una edad superior a los 55 años y la radioterapia en menor grado<sup>22</sup>.

Con relación al tipo histológico, es el cáncer ductal infiltrante el más frecuente, seguido por la variedad ductal lobulillar, hecho coincidente con la presente investigación<sup>29,30</sup>.

La mayoría de los tumores fueron diagnosticados a partir de la etapa IIIa en adelante, y en los segundos tumores en estadio IIa, lo cual evidencia la importancia del autoexamen mamario, del seguimiento de por vida después del diagnóstico y tratamiento de un tumor primario y del examen periódico de la mama residual. Cabe destacar que el pronóstico de la enfermedad depende del estadio en que estén uno y otro tumor<sup>30</sup>.

Según Cantero y cols (2004) el cáncer de mama bilateral sincrónico es menos frecuente que el metacrónico, obteniendo en su estudio porcentajes de 20 y 80, respectivamente. Gil y cols, obtienen altos porcentajes de cáncer metacrónico al igual que Cantero y cols. En esta investigación, se obtienen cifras similares<sup>23,30</sup>.

Llama la atención que esta variabilidad de intervalos de tiempo de aparición entre un tumor y otro, también se observa en otras investigaciones. Cantero y colaboradores, obtienen un intervalo en promedio de 7 años al igual que Gil y cols, lo que difiere de lo obtenido en este estudio, cuyo promedio fue de 3 años, sin embargo, también obtienen períodos tan prolongados como 18 y 20 años, entre un tumor y otro, lo que denota la gran variabilidad que puede existir entre un paciente y otro, debido a que los factores que pueden influir para que esto ocurra son múltiples<sup>23,30</sup>.

Se conoce que el tiempo de aparición entre el primer diagnóstico de cáncer de mama y la segunda neoplasia, es un fuerte factor pronóstico para la supervivencia en mujeres jóvenes (menores a 50 años), siendo mayor la supervivencia en ellas<sup>28</sup>.

En cuanto a factores que contribuyan con la supervivencia, en la literatura internacional se describen los siguientes hallazgos: la quimioterapia ha demostrado ser un factor de pronóstico negativo para la supervivencia, mientras que el tratamiento endocrino y la radioterapia administrada después del diagnóstico del segundo tumor aumenta el tiempo de supervivencia<sup>28</sup>.

Kuo y cols, (2009) encontró que en países asiáticos, donde la incidencia de cáncer de mama es más baja, las tasas de supervivencia fueron de 68% para cáncer unilateral, 62% para el sincrónico bilateral, y 26% en el caso de cáncer metacrónico bilateral en período de seguimiento de 5 años. En nuestro estudio el porcentaje de supervivencia fue de 29%, cifra similar a la obtenida por estos autores en un lapso de tiempo de 6 años<sup>31</sup>.

Esto coincide con el hecho de que se ha descrito que el riesgo de muerte para el cáncer de mama bilateral es mayor comparado al cáncer de mama unilateral. Kuo y cols, demuestran que el riesgo fue 2.5 mayor entre uno y otro. Además, el riesgo de muerte para el cáncer de mama bilateral según este investigador fue de 1.12 para el cáncer de tipo sincrónico y de 6.11 para el cáncer metacrónico en mujeres taiwanesas, lo que demuestra bajos porcentajes de supervivencia en estas últimas pacientes, lo que se observó de igual manera en esta investigación<sup>31</sup>.

Aun cuando no se puede afirmar que en nuestro estudio, se evidenció relación entre la supervivencia y el carácter del cáncer, Alkner y cols (2011) obtiene en su investigación como hallazgo significativo en pacientes con

cáncer de mama contralateral metacrónico, que los tiempos de supervivencia fueron mayores<sup>28</sup>.

Gil y cols, no encuentran que las formas de presentación del cáncer, sea sincrónico o metacrónico, influyere en el pronóstico final de las pacientes ni en la supervivencia<sup>23</sup>.

Con relación a la supervivencia, cabe destacar que también pudiera existir la influencia de otras variables que no se estudian en esta investigación: como el uso de quimioterapia que reduce el riesgo, pero empeora el pronóstico, el uso de radioterapia, y otros tipos de abordaje relacionado con el tratamiento del cáncer<sup>24</sup>.

Es importante resaltar que los intervalos de tiempo observados en su mayoría, fueron períodos cortos de tiempo, de lo que se deduce que es relevante hacer énfasis en el seguimiento constante de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y la educación de las mismas en cuanto a su patología, tratamiento y evolución. Además, se considera que en futuras investigaciones se debe evaluar otras variables que influyan en el pronóstico de estas pacientes, debido a la complejidad de la enfermedad estudiada y a los numerosos factores que pueden influir en el génesis, desarrollo y evolución de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

- Se observó la afectación del cáncer de mama contralateral en la mayoría de las pacientes.
- La edad promedio del diagnóstico de cáncer de mama fue de 56 años y la edad de diagnóstico de la neoplasia maligna múltiple de 59 años.
- El órgano más frecuentemente afectado después de la mama contralateral fue el útero seguido del ovario.
- El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama fue el carcinoma ductal infiltrante en ambos tumores.
- La mayoría se diagnosticó en los estadios IIIb para el primer tumor, y en los estadios IIa, para el segundo tumor.
- Un gran porcentaje de los carcinomas se presentó de manera metacrónica.
- En promedio, el intervalo de tiempo entre uno y otro tumor, fue de 3 años.
- En promedio, el tiempo de supervivencia para el primer tumor fue de 4 años y para el segundo tumor fue de 2 años.
- Un 52% de las pacientes fallecieron, se observó un 29% de supervivencia en un período de 6 años.
- No se observa una relación estadísticamente significativa entre el tipo de cáncer y el tiempo de supervivencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- World Health Organization. WHO (2012). Centro de prensa. Informe mundial sobre el Cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html> (Último acceso, 12 Abril, 2013).
- 2.- International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. World Health Organization. [Section of Cancer Information](#) (26/2/2013). Disponible en <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> (Último acceso, Abril 2013).
- 3.- Capote LG. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev Venez Oncol 2006;18(4):269-281.
- 4.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección de Información Social y Estadísticas. Anuario de Mortalidad en Venezuela, año 2005. Mortalidad general registrada por grupos de edad, según causa detallada y sexo, 2005. Caracas. MPPS. 2006:36- 39.
- 5.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección de Información Social y Estadísticas. Anuario de Mortalidad en Venezuela. Veinticinco principales causas de muerte diagnosticadas, 2005. Caracas. MPPS. 2006:11.
- 6.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección de Información Social y Estadísticas. Anuario de Mortalidad en Venezuela. Cáncer, un problema de salud en Venezuela, 2008. Caracas. MPPS. 2008:194.
- 7.- 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: 15-25.
- 8.- Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. American J Clin Oncol 2003; 26: 79-83.
- 9.- Chen Y, Semenciw R, Kliewer E, Shi Y, Mao Y. Incidence of Second Primary Breast Cancer Among Women with a First Primary in Manitoba, Canada. Breast Cancer Res Treat 2001; (67)1: 35-40.

- 10.- Kehoe S, Powell JE. Prior, synchronous and secondary malignancies in women with ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:265-7.
- 11.- Caldarella A, Crocetti E, Taddei GL, Paci E. Coexisting endometrial and ovarian carcinomas: a retrospective clinicopathological study. *Pathol Res Pract* 2008; 204:643-8.
- 12.- Baslaim MM; Al-Amoudi SA; Al-Ghamdi MA; Ashour AS; Al-Numani TS. Case report: breast cancer associated with contralateral tuberculosis of axillary lymph nodes. [World J Surg Oncol](#) 2013; 11: 43.
- 13.- Bogdanova N; Sokolenko AP; Iyevleva AG; Abysheva SN; Blaut M; Bremer M et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 545-50.
- 14.-Lana PA, Folgueras MV, Díaz S, Valle MO, Cueto A, López, ML. Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer múltiple, Asturias, 1975-2004. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. *Rev Esp Salud Publica* 2008; 82 (2).
- 15.- Key TJ; Appleby PN; Reeves GK; Roddam AW; Helzlsouer KJ; Alberg AJ et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105(5): 709-22.
- 16.- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer* 2001; 93: 155-61.
- 17.- Alonso MM y Gelabert A. Tumores primarios múltiples independientes y segundas neoplasias primarias. Relación con el hábito de fumar. *Actas Urol Esp* 2010; 34 (6).
- 18.- Berstein JL, Lapinski R, Lynch C, Holford T, Thompson WD. Factors influencing mortality among young women with second primary breast carcinoma. *Cáncer* 2002; 95: 2051-2058.
- 19.- Pacheco CF, Moreno L, Tejada A, Gonzalo B, Contreras A, Vásquez L, et al. Biopsias radioquirúrgicas en las lesiones no palpables de la mama. *Rev Venez Oncol* 2001; 13(2):57-64.
- 20.- Hernández G, Paredes R, Manso A, Jahon J, Marín E, Hernández J. Localización de lesiones subclínicas. Técnica de ROLL. Experiencia en

unidad de mastología, clínica Leopoldo Aguerrevere. *Rev Venez Oncol* 2002; 14(2):87-92.

- 21.- Ernst MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: A review. *The Breast* 2002; 11:13- 22.
- 22.- Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003; (56) 4:1038-1045.
- 23.- Gil JM, Utrillas AC, Martínez FJ, López MF, Bermejo A, Sanz M. Cáncer de mama bilateral *Cir Esp* 2003; 73 (6): 347-50.
- 24.- Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami H, Dickman P. Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; (25) 27: 4210-4216.
- 25.- Kwast AB; Liu L; Roukema JA; Voogd AC; Jobsen JJ; Coebergh JW et al. Increased risks of third primary cancers of non-breast origin among women with bilateral breast cancer. [Br J Cancer](#) 2012; 107(3): 549-555.
- 26.- Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Medina E, Csendes A. Factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres de Santiago. *Rev. méd. Chile* 2000; 128:2.
- 27.- Willemien VW; Christos M; Cornelis VV; Seynaeve C; Hasenburg A; Rea D et al. Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA* 2012; 307(6): 590-597.
- 28.- Alkner S, Bendahl P, Fernö M, Manjer J, Rydén L. Prediction of outcome after diagnosis of metachronous contralateral breast cancer. *BMC Cancer* 2011; (11)1: 1-12.
- 29.- Hermann RE, Esselstyn CB, Crile G, Cooperman AM, Antunez AR, Hoerr SO. Results of conservative operations for breast cancer. *Arch Surg* 1985; 120(6):746–751.
- 30.- [Cantero RA](#), [HungChang K](#), [Barrera OJ](#), [Mederos CO](#), [Romero DC](#), [Álvarez BJ](#). Cáncer de mama bilateral en el Hospital Universitario “Comandante Manuel Fajardo”, 1982-2003. [Rev Cubana Cir](#) 2004; 43:3-4.

- 31.- Kuo WH, Yen AMF, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: an analysis of 1907 Taiwanese women. *Brit J Cancer* 2009; 100 (4): 563-570.
- 32.- Saldivia, Felipe, González Ricardo, et al. Prevalencia de neoplasias malignas múltiples en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño 1994.

**ANEXO NRO 1.**

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Nro de historia: \_\_\_\_\_

VARIABLES	Tumor 1	Tumor 2
Localización		
Tipo histológico		
Estadio		
Carácter de Presentación (Sincrónico/Metacrónico)		
Evolución		

Edad del Diagnóstico de Cáncer de Mama: \_\_\_\_\_ Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Edad de Diagnóstico del Segundo Tumor: \_\_\_\_\_ Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Intervalo de aparición entre la primera y la segunda neoplasia: \_\_\_\_\_

Fecha de fallecimiento: \_\_\_\_\_

Tiempo de Sobrevida: \_\_\_\_\_