

# Comportamiento del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria

*Lung cancer as a second primary neoplasm*

Serrano-Olvera Juan Alberto,<sup>1</sup> Albán-De la Torre Luis Fernando,<sup>2</sup> Villalobos-Prieto Alberto,<sup>3</sup> Gerson-Cwilich Raquel.<sup>4</sup>

## ▷ RESUMEN

**Antecedentes:** Existe escasa información acerca del comportamiento del cáncer pulmonar (CP) como segunda neoplasia primaria (CP-SNP).

**Objetivos:** Caracterizar al CP-SNP y sus primeros neoplasias primarias (PNP) relacionadas.

**Pacientes y métodos:** De enero 1993 a diciembre 2007, se revisaron los casos con CP-SNP. Se analizaron las características clínicas, tratamiento y supervivencia (SG) de las PNP y el CP-SNP.

**Resultados:** Detectamos 16 con CP-SNP (7.2%); edad 63.9 años, rango 38 a 80. Tabaquismo en 12 (75%); 14 tuvieron una PNP y dos doble PNP. De las PNP: cuatro cáncer mamario (25%), tres próstata (18.7%), dos CP no sincrónico (12.5%), dos melanoma coroideo (12.5%) y otros cánceres en seis pacientes (37.5%). Etapa clínica (EC) I en 10 pacientes (55.5%), II en siete (38.8%), III en uno (5.5%). Entre las 18 PNP, ocho (44.4%) fueron tratadas con cirugía y seis (33.3%) recibieron adyuvancia; otros tres (16.6%) radioterapia y uno (5.5%) quimioterapia. El intervalo PNP - CP-SNP fue 6.7 años, rango uno a 24. Del CP-SNP, ECOG 0: un paciente (6.2%); 1: 9 (56.2%); 2: 6 (37.5%). Adenocarcinoma en 10 pacientes (62.5%), SCLC tres (18.7%), epidermoide dos (12.5%) y poco diferenciado uno (6.2%). EC IIB 2 pacientes (12.5%), IIIA en cuatro (25%), IIIB en cuatro (25%) y IV en seis (37.5%). Cinco pacientes (31.2%)

## ▷ ABSTRACT

**Background:** There is limited information about the behavior of the lung cancer (LC) as a second primary neoplasm (LC-SPN).

**Objective:** To characterize the LC-SPN and its first primary neoplasm (FPN) related.

**Patients and methods:** From January 1993 to December 2007, clinical characteristics, treatment and survival (OS) of the FPN and the LC-SPN were analyzed.

**Results:** We detected 16 with LC-SPN (7.1%); median age 63.9 years, rank 38 - 80. Tobacco addiction in 12 (75%) cases. Fourteen had one and two pts had 2 FPN. Of the FPN: 4 breast cancer (25%), 3 prostate (18.7%), 2 non-synchronous LC (12.5%), 2 choroidal melanoma (12.5%) and other cancers in 6 pts (37.5%). Clinical stage (CS) I in 10 pts (55.5%), II in 7 (38.8%), III in 1 (5.5%). Of the 18 FPN, eight (44.4%) were treated with surgery, 6 (33.3%) with surgery and adjuvancy, 3 (16.6%) with radiation (RT) and one (5.5%) with chemotherapy (CT). The interval FPN - LC-SPN was 6.7 years, range 1 to 24. Of the LC-SPN, we observe ECOG 0 in 1 pt (6.2%); 1 in 9 (56.2%); 2 in 6 pts (37.5%). Adenocarcinoma in 10 pts (62.5%), SCLC in 3 (18.7%), squamous cell in 2 (12.5%) and poorly differentiated in one pt (6.2%). CS IIB in 2 pts (12.5%), IIIA in 4 (25%), IIIB in 4 (25%) and IV in 6 (37.5%). Five patients (31.2%) were asymptomatic. Most frequent symptoms were: cough (45.4%), thoracic pain (36.4%), dyspnea and hemoptysis (12.5%). Treatment of the LC-SPN: CT alone in 10 pts (62.5%), surgery/adjuvant

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC; México D.F. y Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología; México D. F.

<sup>2</sup>Médico general auxiliar,

<sup>3</sup>Departamento de Hemato-oncología, Centro de Cáncer ABC; México, D. F.

<sup>4</sup>Directora del Centro de Cáncer, Centro Médico ABC. México D. F.

Correspondencia: Dr. J. Alberto Serrano Olvera. Departamento de Oncología Médica, Centro de Cáncer ABC. Sur 132 N° 203, Colonia las Américas; 01120. Delegación Álvaro Obregón; México D. F. Teléfonos: (55) 5272 3345, (55) 5272 2521. Teléfono celular: 044 55 5437 4105. Fax: 5272 8430.

Correo electrónico: serranolvera@yahoo.com.mx

eran asintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (45.4%), dolor torácico (36.4%), disnea y hemoptisis (12.5%). Del tratamiento del CP-SNP: QT sola en 10 pacientes (62.5%), cirugía/adyuvancia en dos; QT/RT en un paciente, RT en uno. Supervivencia global 9.5 meses, rango 3 a 61.

**Conclusiones:** El incidencia del CP-SNP es 7%, su comportamiento clínico es similar cuando éste es la PNP.

**Palabras clave:** cáncer pulmonar, segunda neoplasia primaria, México.

## ► INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, en el año 2002 se registraron más de un millón trescientos mil casos nuevos de cáncer pulmonar (CP) de los que fallecieron 1,178,888 en el mismo año.<sup>1</sup> El Registro Histopatológico de Neoplasias en México del 2003, detectó 4609 muertes en hombres y 2141 en mujeres a causa de neoplasias originadas a nivel pulmonar.<sup>2</sup> Un estudio reciente mostró que los estados Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Nuevo León y Tampico tienen el más alto índice de mortalidad anual ajustado por edad.<sup>3</sup>

En México, la gran mayoría de los casos con cáncer se atienden en instituciones gubernamentales –Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría de Salud, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los trabajadores del Estado– y cerca de 4% son atendidos a nivel privado. Un análisis de tendencias a la mortalidad por CP reportó que ésta aumentó 91% entre hombres y 47.9% en mujeres, en el periodo de 1970 a 1999.<sup>4</sup> Recientemente, se ha informado que el CP induce el 11.5% de las muertes por cáncer en México, con tasa de 6.5/100 000 habitantes.<sup>3</sup> El tabaquismo es el agente etiológico principal del cáncer pulmonar y aumenta el riesgo de desarrollar al menos otras 14 neoplasias, entre ellas el cáncer de riñón, páncreas, cabeza y cuello, vejiga, estómago, cuerpo uterino y cérvix.<sup>5</sup>

La expectativa de supervivencia ha mejorado para todas las neoplasias; en 2004, en los Estados Unidos de Norteamérica se registraron 10.7 millones de supervivientes, la estimación de sobrevida a cinco años fue 66%. La mejoría en las expectativas de supervivencia permite observar la presencia de nuevas neoplasias, ubicadas en un sitio anatómico y con variedad histológica diferente, lo que se conoce como segunda neoplasia primaria (SNP); la incidencia de las SNP ha aumentado en años recientes,

*therapy in 2; CT and RT in 1 pt, RT alone in one. Median overall survival 9.5 months, range 3 to 61.*

**Conclusions:** *The incidence of the LC-SNP is 7%, its clinical behavior and prognosis is similar when this one is the FPN.*

**Key words:** *lung cancer, second primary neoplasm, Mexico.*

el programa SEER del *National Cancer Institute* calculó, en el año 2004, que uno de cada seis pacientes con cáncer desarrollan nuevos cánceres.<sup>6</sup> Recientemente, se ha observado que el riesgo relativo de las segundas neoplasias es mayor en los pacientes más jóvenes.<sup>7</sup> Se han identificado tres grupos de causas etiológicas para las SNP: 1) asociadas a tratamiento; 2) sindrómicas y 3) influencia etiológica compartida.<sup>8</sup>

El estudio de cohortes basadas en poblaciones de supervivientes de cánceres específicos ha permitido detectar la relación de la radioterapia, quimioterapia y tabaquismo con la presencia del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria (CP-SNP).<sup>6</sup> En supervivientes de linfoma de Hodgkin se estima que quienes recibieron al menos 5 Gy de radioterapia en zona pulmonar el riesgo relativo de CP-SNP es 4.3 veces mayor y se eleva hasta 49.1 veces cuando el paciente recibió quimioterapia, radioterapia y es fumador.<sup>8</sup> La posible asociación entre los efectos tardíos de la radioterapia y el tabaco también han sido señalados en pacientes con linfoma no Hodgkin, testículo, mama, próstata, cabeza y cuello así como cáncer cervico-uterino.<sup>6,9-14</sup> Recientemente, entre mujeres con cáncer cervico-uterino se reportó mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en aquellas con el tipo histológico epidermoide, RR 2.69; mientras que las afectadas con la variedad adenocarcinoma tuvieron RR 2.18. En el caso de los carcinomas epidermoides el cáncer pulmonar se presentó tempranamente, en los primeros cuatro años, mientras que el relacionado con adenocarcinoma cervical se presentó tardíamente, después de 20 años de seguimiento.<sup>15</sup>

El estudio de las segundas neoplasias en cáncer pulmonar se ve limitado por su letalidad elevada. Principalmente, la relación entre cáncer pulmonar y segundas neoplasias ha sido analizada en el marco de los tumores pulmonares múltiples que integra a los tumores

sincrónicos y metacrónicos los cuales guardan una incidencia entre el uno y el diez porciento.<sup>16</sup> Los objetivo de éste estudio son determinar la frecuencia, el comportamiento clínico y la supervivencia del cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria y caracterizar sus primeras neoplasias primarias asociadas.

## ▷ PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo y descriptivo incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar (células pequeñas y no pequeñas) confirmado, citológica o histológicamente, quienes fueron atendidos y/o tratados por nuestro grupo, entre el primero de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2007; no hubo distinción por edad o género. Se excluyeron aquellos casos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, carcinoma de primario desconocido, metástasis pulmonares y tumores pulmonares sincrónicos.

Para los fines de éste trabajo se seleccionaron los casos de aquellos pacientes en los que el diagnóstico del CP fue precedido de alguna otra primera neoplasia primaria (PNP). La PNP fue definida como aquella con localización anatómica distinta a la pulmonar, confirmada histológica o citológicamente, sin relación histológica ni temporal y en ausencia de actividad sistémica. Cuando la PNP tuvo origen pulmonar se utilizaron los criterios de Martini/Melemed<sup>17</sup> para diferenciar tumores metacrónicos y sincrónicos. Estos criterios señalan al tumor pulmonar metacrónico cuando existe un tipo histológico distinto, o bien, si la histología es similar cuando la presentación es mayor a dos años, se origina en un carcinoma *in situ* o cuando el segundo cáncer aparece en un lóbulo o pulmón distinto pero sin carcinoma en linfáticos comunes ni metástasis extrapulmonares al diagnóstico; por otra parte, la enfermedad sincrónica se considera cuando los tumores son físicamente diferentes y se encuentran separados, cuando la histología es distinta o cuando se presenta en un sector anatómico diferente.

Los casos fueron evaluados individualmente, a partir de los registros clínicos se obtuvieron las siguientes variables: género, edad, historia familiar de neoplasias, comorbilidad y tabaquismo. De la PNP se identificó el sitio anatómico primario, tipo histológico, etapa clínica, tratamiento y tiempo transcurrido entre su diagnóstico y el de cáncer pulmonar. Para el CP-SNP se determinó el tipo histológico, etapa clínica (clasificación TNM de la AJCC), sintomatología, sitios de metástasis al diagnóstico, tratamiento y tiempo de supervivencia global. La supervivencia global fue considerada como el tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico del cáncer

pulmonar y hasta la fecha de la muerte o de la última visita.

Para analizar las variables del estudio se utilizó los métodos de la estadística descriptiva (mediana, promedio, desviación estándar) y t de Student no pareada.

## ▷ RESULTADOS

Del primero de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2007, se atendieron y/o trataron 224 casos de cáncer pulmonar, en 16 (7.1%) se identificó una o más neoplasias previas al diagnóstico de cáncer pulmonar que incluyeron ocho mujeres y ocho hombres; la historia familiar detectó antecedentes de cáncer en seis casos (37.5%), los sitios anatómicos más frecuentes fueron mama y pulmón.

## ▷ PRIMERA NEOPLASIA PRIMARIA (PNP)

La mediana de edad fue 60 años (rango 33 a 71) al diagnóstico de la PNP, doce pacientes (75%) fumaban al momento del diagnóstico, dos no fumaban y otros dos pacientes eran exfumadores. Catorce casos (87.5%) tuvieron una PNP y dos (12.5%) tuvieron dos PNP previas al cáncer pulmonar; en aquellos con dos PNP previas detectamos una con cáncer de mama y melanoma coroideo, el segundo caso integró cáncer rectal y melanoma coroideo. El sitio primario, tipo histológico y etapa clínica de las PNP se muestran en la **Tabla 1**; el cáncer de mama ductal y el adenocarcinoma prostático fueron los más frecuentes, cuatro (25%) y tres casos (12.5%) respectivamente. De las 18 PNP, observamos etapa clínica I en 10 casos (55.5%), II en siete (38.8%) y III en uno (5.5%). Respecto del tratamiento de las 18 PNP, ocho (44.4%) fueron tratadas sólo mediante resección quirúrgica, 6 (33.3%) con cirugía y terapia adyuvante, tres (16.6%) con radioterapia y uno (5.5%) quimioterapia sola, este último caso fue el de un hombre con linfoma de Hodgkin tratado con el esquema AVBD. La mediana del intervalo entre la PNP y el CP-SNP fue 6.7 años, rango uno a 24. Nosotros observamos que éste intervalo fue menor en los varones que en las mujeres, mediana tres vs 9.7 años, respectivamente; sin embargo, no detectamos diferencia estadística ( $p = 0.723$ ).

## ▷ CÁNCER PULMONAR COMO SEGUNDA NEOPLASIA (CP-SNP)

La mediana de edad al momento del diagnóstico del CP-SNP fue 64 años, rango 38 a 80. Los doce pacientes con hábito tabáquico siguieron fumando, las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 2**. De los

**Tabla 1.**

Características de las primeras neoplasias primarias.

| N= Pts | Porcentaje % | Intervalo (años)  | Sitio anatómico del primario | Histología      | Etapa clínica         | Tratamiento                                   |
|--------|--------------|-------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|---|
| 4      | 25           | 3.7, 8.5, 12 y 11 | Mama                         | Ductal          | IIA: 3 pts, I: 1 pt.  | MRM y QT en 2 pts. CC y Rt en 1 pt            |
| 3      | 18.7         | 3, 2 y 12         | Próstata                     | Adeno           | I: 2 pts y III: 1 pt. | Prostatectomía en 1 pt y Rt/ Hormono en 2 pts |
| 2      | 12.5         | 6,5               | Ojo                          | Melanoma        | I: 2 pts              | Enucleación en 2 pts                          |
| 2      | 12.5         | 2, 16             | Pulmón                       | Adeno SCLC      | I: 2 pts              | Segmentectomía en 1 pt, lobectomía en 1 pt.   |
| 1      | 6.2          | 1                 | Recto                        | Adeno           | I                     | Hemicolecctomía                               |
| 1      | 6.2          | 24                | Testículo                    | Seminoma        | II                    | Orquiektomía y Rt                             |
| 1      | 6.2          | 15                | Cuello uterino               | Epidermoide     | IA1                   | Conización                                    |
| 1      | 6.2          | 2                 | Nasofaringe                  | Epidermoide     | II                    | Rt  |
| 1      | 6.2          | 3                 | Laringe                      | Epidermoide     | I                     | Cordectomía                                   |
| 1      | 6.2          | 5                 | Tiroides                     | Papilar         | II                    | Cirugía + I <sup>131</sup>                    |
| 1      | 6.2          | 16                | Mediastino                   | Linfoma Hodgkin | II                    | QT  |

Pts: pacientes; Adeno: adenocarcinoma; SCLC: carcinoma de células pequeñas; MRM: mastectomía radical modificada; QT: quimioterapia; Rt: radioterapia; CC: cirugía conservadora.

16 pacientes, cinco no tenían síntomas al momento del diagnóstico, mientras que entre los once pacientes sintomáticos seis (54.5%) refirieron dolor torácico, cinco (45.4%) tenían tos; dos (18.1%) aquejaron disnea y/o hemoptisis; vértigo, debilidad y expectoración fueron informados cada uno en un caso (9.1%). Detectamos ECOG 0, 1 y 2 en uno (6.2%), nueve (56%) y seis (37.5%) pacientes, respectivamente, al momento del diagnóstico del CP-SNP. Seis casos (37.5%) fueron detectados en etapa localmente avanzada (IIB – IIIA) y 10 (62.5%) con enfermedad avanzada (IIIB y IV). Respecto de la histología, predominó el adenocarcinoma en 10 casos (62.5%) y el cáncer de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) en tres (18.7%), epidermoide en dos (12.5%) y uno con carcinoma poco diferenciado (6.2%). De los cinco pacientes con etapa IV, tres tuvieron metástasis óseas y los otros dos al sistema nervioso central; además, observamos diseminación a glándulas suprarrenales, pulmón contralateral, hígado y ganglios supraclaviculares, cada uno en un caso. Por otra parte, de los pacientes con etapa IV cuatro tenían un sitio de metástasis, uno tuvo dos sitios y el otro tuvo tres sitios de actividad metastásica.

#### ► RESPUESTA TERAPÉUTICA Y SUPERVIVENCIA DEL CP-SNP

Los 10 pacientes con CP-SNP en etapa IIIB y IV fueron tratados con una primera línea de quimioterapia; en ellos observamos dos respuestas completas y cuatro parciales,

otros dos cursaron con enfermedad estable y dos más con progresión de la enfermedad. Cinco de los 10 casos avanzados recibieron una segunda línea y solo uno tercera línea de tratamiento sistémico. Por otra parte, entre los cuatro pacientes en etapa IIIA, dos no aceptaron ningún tratamiento, uno recibió radioterapia y quimio-sensibilización, el otro fue tratado con quimioterapia sola; en ellos observamos uno con progresión y uno respuesta parcial. En los dos casos con etapa IIB, uno fue tratado mediante lobectomía seguida de quimioterapia adyuvante y en el otro se utilizó quimiorradioterapia concurrente, este último caso fue un carcinoma de células pequeñas que sobrevivió 61 meses. De los 16 pacientes, cinco fallecieron (31.2%), perdimos el seguimiento en ocho (50%) y uno seguía vivo a 48 meses. La mediana de supervivencia global fue 9.5 meses, rango 3 a 61. El tiempo de supervivencia fue mayor en las mujeres, 11 vs. 5 meses, sin embargo, la diferencia no fue significativa ( $p = 0.804$ ).

#### ► DISCUSIÓN

Este análisis ha mostrado que la incidencia del CP-SNP es de 7%. En relación al comportamiento de las PNP, nosotros no observamos predominio de género, 75% de los pacientes fumaban al momento de su diagnóstico, con mediana de 60 años de edad. De las PNP las más frecuentes se localizaron en la mama, próstata, pulmón y en la región naso-faringo-laríngea, en etapas tempranas generalmente; de ellas, 32% se relacionaron con el tabaco. La mediana del intervalo entre la PNP y el CP-SNP fue

**Tabla 2.**

Características de los pacientes con cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria.

| Sexo | Sitio PP    | Edad al PP | Edad CP-SNP | Histología CP-SNP | Etapa AJCC* | Síntomas                          | Terapia | Estado | Seg. (meses) |
|------|-------------|------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------------------|---------|--------|--------------|
| M    | Mama        | 51         | 54          | Adeno/BA          | IIB         | Asintomática                      | Qx+QT   | V      | 43           |
| M    | Mama/ojo    | 61/63      | 69          | Adeno             | IIIB        | Asintomática                      | RT/QT   | M      | 28           |
| M    | Mama        | 67         | 79          | Carcinoma PD      | IIIB        | Astenia                           | QT      | M      | 4            |
| M    | Mama        | 41         | 52          | SCLC              | IV          | Tos, dolor*                       | QT      | M      | 10           |
| H    | Próstata    | 58         | 61          | Adeno             | IIIA        | Dolor*                            | QT      | M      | 8            |
| H    | Próstata    | 68         | 80          | Adeno             | IIIA        | Dolor*, debilidad, expectoración. | NO TX   | P      |              |
| H    | Próstata    | 71         | 73          | SCLC              | IIB         | asintomático                      | QT/RT   | P      | 61           |
| M    | Cérvix      | 38         | 53          | Adeno             | IIIB        | Dolor*                            | QT      | P      | 9            |
| M    | Tiroídes    | 33         | 38          | Adeno             | IIIB        | Tos, disnea                       | QT      | P      | 4            |
| M    | LNH         | 48         | 64          | Epiderm.          | IIIB        | Tos, dolor*                       | QT      | P      | 5            |
| M    | Pulmón      | 67         | 69          | SCLC              | IV          | Asintomática                      | QT      | P      | 12           |
| H    | Recto/ojo   | 67/63      | 68          | Epiderm.          | IV          | Hemoptisis                        | QT      | P      | 3            |
| H    | Laringe     | 63         | 64          | Adeno             | IV          | Vértigo                           | QT      | M      | 48           |
| H    | Nasofaringe | 65         | 67          | Adeno/BA          | IV          | Asintomático                      | ITK     | M      | 3            |
| H    | Pulmón      | 64         | 78          | Adeno             | IIIA        | Tos, disnea, hemoptisis           | QT/RT   | P      | 7            |
| H    | Testículo   | 40         | 64          | Adeno             | IIIA        | Tos, dolor*                       | NO TX   | P      |              |

PP: primer primario; CP-SNP: Cáncer pulmonar como segunda neoplasia primaria; AJCC: American Joint Cancer Committee; Seg: seguimiento. M: mujer; H: hombre. LNH: Linfoma no Hodgkin. Adeno: adenocarcinoma; BA: bronquioloalveolar; PD: poco diferenciado; SCLC: cáncer pulmonar de células pequeñas; Epiderm: epidermoide. Dolor\*: se refiere a dolor torácico. QX: resección quirúrgica; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; ITK: inhibidor de tirosina-cinasa. V: vivo; M: defunción; P: pérdida del seguimiento; NO TX: No tratamiento.

6.7 años. También, este estudio permitió establecer que las características clínicas y pronóstico del CP-SNP son similares cuando éste es la PNP ya que la mayoría de los casos se asocian al tabaquismo, la enfermedad se detecta en etapas avanzadas, el tipo histológico más común es el adenocarcinoma y la mediana se supervivencia es de 9.5 meses. Los resultados de éste trabajo deben ser valorados en función de sus limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo de un corto número de casos incluidos en el análisis; además, nosotros no realizamos una comparación directa del comportamiento del CP-SNP y el CP-PNP. Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio son similares a los reportados por otros grupos de investigación.

En los últimos 10 años, diez reportes internacionales<sup>18-27</sup> han evaluado la incidencia del CP-SNP, su comportamiento y el de las PNP relacionadas. Entre esos reportes la incidencia del CP-SNP oscila entre 0.8% y 17%; sin embargo; la incidencia alcanzó hasta 47% en un estudio holandés<sup>25</sup> donde se analizaron 141 pacientes con NSCLC operable quienes fueron captados consecutivamente en un lapso de 20 años, de los 141 pacientes 66 tuvieron CP-SNP y el resto CP-PNP. Un análisis basado en población mostró incidencia del CP-SNP 1.6/100 000

habitantes, mientras que la del CP-PNP fue 52.8/100 000, con una relación 1:33.<sup>20</sup>

Por otra parte, la mayoría de los informes internacionales<sup>20-22,24,26,27</sup> señalaron que el CP-SNP predomina entre los varones (68.3% a 83%); sin embargo, como en el presente informe, Brock y colaboradores<sup>23</sup> observó una proporción de CP-SNP similar entre géneros (53% y 44%) al considerar cualquier estirpe y estadio del carcinoma pulmonar. También, en la bibliografía se informa que la mayor parte de la población con CP-SNP se compone por fumadores y exfumadores (62% a 86%), mientras que la población de no fumadores representó entre 11% y 28% de los CP-SNP.<sup>18,21,23,24</sup> En relación con los sitios anatómicos de origen de las PNP, similar a nuestros resultados, los hallazgos de otros investigadores,<sup>18-20,22-27</sup> han señalado a la región de cabeza y cuello (3% a 38%), endometrio (0% a 36%), tracto urinario (5% a 20%), mama (10% a 20%), estómago (2% a 19%), pulmón (0% a 16%), colon y recto (2% a 16%), próstata (2% a 14%), melanoma (2% a 10%) y las neoplasias hematológicas –linfomas y leucemias– (2.5% a 10%) como las PNP que con mayor frecuencia preceden al CP-SNP. No obstante, Haraguchi y colaboradores<sup>21</sup> indicaron que el sitio anatómico de las PNP depende del género,

en su estudio de 82 varones y 24 mujeres, observó que el cáncer de estómago, colon, pulmón y cabeza y cuello predominaron en los hombres, mientras que en las mujeres predominó el cáncer de mama, colon y endometrio. Hofmann y colaboradores<sup>20</sup> también reconocieron esta diferencia entre géneros; en su análisis, los varones mostraron mayor frecuencia de PNP de la región de cabeza y cuello, 24.1%, gastrointestinal, 19.9%, próstata, 14.9% y vejiga, 13.5%, mientras que en las mujeres se observó predominio de los carcinomas ginecológicos, 36.4%, mama, 22.7% y gastrointestinales 9%. Además, como ha sido indicado por nuestros resultados, una considerable proporción de las PNP están ligadas a los efectos del tabaco; en la literatura internacional se detecta rango de 23% a 100%.<sup>18,21,23,25,27</sup>

En el presente estudio, el análisis del comportamiento de las PNP fue más detallado lo que nos permitió conocer el estadio clínico de dichas neoplasias y su tratamiento; comparativamente, la literatura internacional carece de dicha información; sin embargo, los datos de dos estudios sugieren que nuestra observación es reproducible; Hofmann y colaboradores<sup>20</sup> informaron que 75% de los 163 pacientes analizados la PNP fue tratada quirúrgicamente, 9% tuvo terapia paliativa y 16% sólo en cuidado de soporte; Furak y colaboradores<sup>19</sup> señalaron que la resección quirúrgica de la PNP se realizó en los 43 casos estudiados y que 13 de ellos (30.2%) recibieron terapia adyuvante.

En este trabajo observamos que el intervalo transcurrido entre la PNP y el CP-SNP es prolongado, con una mediana de 6.7 años y rango 1 a 24; Furak y colaboradores<sup>19</sup> informaron en su estudio cifras similares a las observadas por nosotros: 5.6 años. Otros estudios,<sup>18,20,22-24,27</sup> también han presentado intervalos prolongados (32 a 83 meses) entre la PNP y el CP-SNP. Este hallazgo puede ser fortalecido con base a la proporción de casos con intervalo menor de dos años, en éste trabajo fue 25%, igual que en otros estudios.<sup>22,23</sup> No obstante, el tiempo entre la PNP y el CP-SNP puede ser dependiente del sitio anatómico de origen y de su relación con el tabaco. Brock y colaboradores<sup>23</sup> señalaron que la mediana del intervalo fue 53 y 60 meses en aquellos con PNP asociadas y no asociadas al tabaquismo, respectivamente; también, Quadrelli<sup>18</sup> detectó medianas distintas en cada grupo: 46.6 y 67.7 meses,  $p = 0.380$ . Un estudio notó diferencias en la mediana del intervalo PNP y CP-SNP en relación al sitio anatómico de la PNP; algunas con intervalos cortos (siete a 45 meses), como en cáncer de esófago, estómago, cabeza y cuello, vejiga, riñón y próstata, o intervalos largos (53 a 136 meses) en cáncer de mama, colon y recto, hígado, laringe, páncreas y cuello uterino.<sup>23</sup>

Los resultados de este estudio en función del comportamiento del CP –SNP son similares a los descritos en reportes nacionales de CP previamente publicados.<sup>28-31</sup> La comparación indirecta de nuestros resultados con aquellos impresos en la literatura internacional nos permite confirmar que el adenocarcinoma es la variante histológica más frecuente (37% a 67%) del CP-SNP,<sup>18,19,21,22,24-26</sup> mientras que el carcinoma epidermoide es la segunda histología más frecuente (7% a 52%)<sup>18,21,22-26</sup> y el carcinoma de células pequeñas representa entre 2% y 14%.<sup>20,21,23,24,26</sup> Sin embargo, reiteramos que los hallazgos de nuestro estudio se fundamentan en un análisis retrospectivo, no comparativo, lo que no nos permite conocer con precisión el comportamiento y pronóstico del CP-SNP.

Los estudios con comparación directa<sup>18,20,21</sup> entre CP-SNP y CP-PNP, muestran que los pacientes con CP-SNP tienen mayor incidencia de estadio I, aunque otros autores informan mayor proporción de etapas IV.<sup>23,24</sup> En aquellos con CP-SNP, se ha observado mayor edad que en CP-PNP (64.7 vs 60.8 años),<sup>18</sup> mayor frecuencia de nódulo pulmonar solitario (50% vs 28.9%)<sup>18</sup> y menor frecuencia de pacientes sintomáticos (25.5% vs 43.9%).<sup>18,21</sup> Hofmann<sup>20</sup> informó que la mayoría de los casos de CP-SNP fueron NSCLC (86.9% vs 69.2%) y en menor proporción SCLC (14% vs 21%), Haraguchi y colaboradores<sup>21</sup> observaron que la mayoría de las mujeres afectadas por CP-SNP no tenía historia de tabaquismo (70.6% vs 11%), la frecuencia de PNP relacionadas al tabaco era mayor en hombres (40% vs 20%), el cáncer epidermoide era más frecuente entre los varones comparado con las mujeres en quienes predominó el adenocarcinoma. Por otro lado, se ha informado que no hay diferencia en la proporción de pacientes con resecciones completas, involucro de ganglios mediastinales, morbilidad operatoria, frecuencia de recurrencia<sup>18,25</sup>. Hofmann<sup>20</sup> ha mostrado cifras similares en la distribución de pacientes sujetos a resección quirúrgica, terapia paliativa y cuidados de soporte.

En relación con la supervivencia, una serie pequeña con 34 pacientes, señaló que la supervivencia a cinco años fue similar entre CP-SNP y CP-PNP (65.3% vs 58.3%).<sup>18</sup> Hofmann<sup>20</sup> informó que las estimaciones a uno, tres y cinco años fueron 47.5%, 22%, 12.7%, mediana 11.4 meses en comparación con CP-PNP 40.2%, 14.3% y 8%, respectivamente; mediana 9.2 meses, sin alcanzar significancia estadística. Duchateau y colaboradores<sup>22</sup> observaron mejores expectativas de sobrevida en pacientes con múltiples primarios o CP-SNP en comparación con aquellos con CP-PNP. Aparentemente, la supervivencia estimada a partir de la primera neoplasia es

mayor en aquellos con CP-SNP (81 vs 65 meses) cuando se trata de casos operables, donde se observa mejoría en la proporción de supervivientes a cinco años y el intervalo libre de enfermedad a cinco años.<sup>25</sup> Algunos autores han informado que no hay diferencias en las expectativas de supervivencia por estadios.<sup>26,27</sup> Algunos factores con capacidad para pronosticar la supervivencia han sido identificados, entre ellos: la afectación de los ganglios mediastinales,<sup>19</sup> el estadio clínico,<sup>20,23,25</sup> resección quirúrgica completa,<sup>20,23</sup> primer cáncer primario relacionado a tabaco,<sup>27</sup> tamaño tumoral y género femenino.<sup>25</sup>

Las discrepancias observadas y reportadas en los estudios comparativos pueden ser explicadas en función de los diseños establecidos en cada uno; por una parte, cinco de los reportes se realizaron en pacientes con cáncer pulmonar que fueron tratados quirúrgicamente;<sup>18,19,21,25-27</sup> además, tres de éstos estudios reportaron sus hallazgos a partir de pacientes con NSCLC;<sup>18,22,25</sup> la mayoría de los reportes se fundamentaron en el análisis de casos detectados en una sola institución, excepto Hofmann.<sup>20</sup> Finalmente, cinco estudios incluyeron pacientes con cáncer pulmonar sincrónico.<sup>19,21,23,26</sup>

Las observaciones de nuestro estudio encuentran utilidad en la práctica cotidiana. Primero: los médicos oncólogos debemos alentar y estimular el abandono del tabaquismo, tanto en sujetos sanos y con mayor énfasis cuando un paciente ya ha sido diagnosticado con una primera neoplasia posiblemente relacionada a los efectos carcinogénicos del tabaco. Actualmente, el tabaquismo se relaciona con el desarrollo de 14 distintos cánceres y con 30% de las muertes por esta enfermedad así como con el 87% de las muertes por cáncer pulmonar. Los hombres fumadores tienen 23 veces y las mujeres 17 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer. El tabaco contiene más de 60 agentes carcinogénos.<sup>5,32</sup> Liu y colaboradores<sup>24</sup> detectaron que el tabaquismo es el único factor de riesgo importante para el desarrollo de múltiples neoplasias. Segundo: la vigilancia y escrutinio estrecho debe ser considerado en estos pacientes quienes tienen un perfil de riesgo elevado para el desarrollo de CP-SNP. Hasta ahora, la mejoría en la detección temprana de las primeras neoplasias y en la terapia oncológica ha logrado prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer y, como una consecuencia, aumenta la posibilidad de desarrollar segundas neoplasias. Al momento, hay escasa evidencia sobre los beneficios del escrutinio para cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo,<sup>33</sup> sin embargo, en otras neoplasias con probabilidad elevada de desarrollar un segundo cáncer primario, como cáncer de mama, colorrectal y/o de la región de la cabeza y cuello, se ha aceptado

realizar procedimientos de escrutinio sistematizados que, inicialmente, parecen generar resultados prometedores.<sup>34</sup>

## ► CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar-SNP se presenta en 7% de los casos, se relaciona con diversas neoplasias primarias y con el tabaquismo. El comportamiento y el pronóstico del CP-SNP es similar cuando éste es el primer cáncer primario. El abandono del tabaquismo debe ser alentado entre los pacientes oncológicos. Es necesario crear lineamientos de seguimiento y escrutinio para cáncer pulmonar en pacientes con alto riesgo.

## REFERENCIAS

1. International Agency for Cancer Research, Globocan 2002. <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>
2. Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2003; Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; México. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divineet/rhnm-01.htm>
3. Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. Lung Cancer 2007;58:184-90.
4. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. Ann Oncol 2004;15:1712-1718.
5. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res 2008;25:2097-2116.
6. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. Hematol/Oncol Clin N Am 2008;27:1-289.
7. Levi F, Boffetta P, La Vecchia C. High constant incidence rates of second primary neoplasms. Eur J Cancer Prev 2008;17:385-388.
8. 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.
9. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Platz CE, Hankey BF, Fraumeni JF. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. Cancer Res 1996;56:1564-1570.
10. Levi F, Randimbison L, Te VC, Erler G, La Vecchia C. Second primary tumors after prostate carcinoma. Cancer 1999;86:1567-1570.
11. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-1365.
12. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Second primary cancers in laryngeal cancer patients. Eur J Cancer 2003;39:265-267.
13. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1335-1345.
14. Obedian E, Fischer DB, Haffy BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. J Clin Oncol 2000;18:2406-2412.
15. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, Gilbert ES, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2009;27:967-973.
16. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilahihi AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:527-533.
17. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:606-612.
18. Quadrelli S, Lyons G, Colt H, Chimondeguy D, Silva C. Lung cancer as a second primary malignancy: increasing prevalence and its influence on survival. Ann Surg Oncol 2009;16:1033-1038.
19. Furák J, Trójan I, Szöke T, Wolfard A, Nagy E, Németh I, et al. Lung cancer as a second primary malignant tumor: prognostic values after surgical resection. Interact CardioVasc Thorac Surg 2008;7:50-53.
20. Hofmann HS, Neef H, Schmidt P. Primary lung cancer and extrapulmonary malignancy. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:653-658.

21. Haraguchi S, Hioki M, Koizumi K, Hisayoshi T, Hirata T, Akiyama H, et al. Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender. *Respiration* 2007;74:192-195.
22. Duchateau CSJ, Stokkel MPM. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:1152-8.
23. Brock MV, Alberg AJ, Hooker CM, Kammer AL, Xu L, Roig CM, et al. Risk of subsequent primary neoplasms developing in lung cancer patients with prior malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1119-1125.
24. Liu YY, Chen YM, Yen SH, et al. Multiple primary-malignancies involving lung cancer clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer* 2002;35:189-194.
25. Koope MJ, Zoetmulder FA, van ZandwijkN, et al. The prognostic significance malignancy in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:47-53.
26. Utsumi T, Fujii Y, Takeda SI, Minami M, Yoon HE, Okumura M, et al. Clinical study on lung cancer as a second primary cancer. *Surg Today* 1998;28:487-491.
27. Massard G, Ducrocq X, Beaufieu M, Elia S, Kessler R, Hervé J, et al. Lung cancer following previous extrapulmonary malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:524-528.
28. Serrano A, Gerson R. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Gac Med Mex* 2009;145:127-135.
29. Serrano A, Gerson R. Características clínicas, respuesta terapéutica y supervivencia en relación con la edad en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC). *GAMO* 2009;8:43-53.
30. Ramírez E, Cicero R, Zúñiga G, Novelo V, Navarro P, Casanova JM. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México: estudio de dos décadas. *Salud Pública de México* 1995;37:155-161.
31. Medina F, Salazar M, García-Sancho MC, Franco F. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997 – 2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
32. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis* 2008;29:1467-1474.
33. Field JK, Duffy SW. Lung cancer screening: the way forward. *Br J Cancer* 2008; 99:557-562.
34. Vogel VG. Identifying and screening patients at risk of second cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2027-2032.