

# Neoplasias primarias y secundarias múltiples, el sistema nervioso: ¡una parte del todo!

## *Primary and secondary multiple neoplasms of central nervous system: o part of everything What's new in its genetics*

**Fernando González Trujillo, Alfredo Ernesto Romero Rojas, Pedro José Penagos González, Camilo Zubieta Vega, Gonzalo Melo Gómez, Miguel Sáenz**

### RESUMEN

Los tumores primarios y secundarios múltiples se han descrito desde finales del siglo XIX, sin embargo los criterios específicos para definirlo como una entidad claramente reconocida solo se precisaron hasta 1932. El desarrollo de un segundo tumor maligno después del tratamiento del primero con radioterapia o quimioterapia no es un evento infrecuente sobre todo en pacientes de edad pediátrica, en especial en las neoplasias hematolinfoides. Factores como la edad, las alteraciones genéticas, el tipo de tumor primario, la exposición a determinadas sustancias o patógenos, la herencia o inclusive el estado inmunológico de un paciente se han relacionado con el riesgo de tener o presentar tumores múltiples.

El cáncer es una enfermedad relacionada con alteraciones en el genoma. Hay reportes de tumores cerebrales en mujeres asociados con cáncer de vejiga, colo-rectal, seno y endometrio y en los hombres una alta incidencia de linfoma de SNC (sistema nervioso central) como una neoplasia maligna secundaria. La secuenciación completa del genoma humano y el continuo perfeccionamiento de las tecnologías hacen posible visualizar para tiempos cercanos una mejor comprensión de los cambios en el genoma y su causalidad con el cáncer.

El propósito de este artículo es presentar un caso clínico muy representativo y una revisión de algunos avances en el campo de la genética, en este interesante campo.

**PALABRAS CLAVES.** Genoma, Genotoxicidad, Sistema Nervioso, Neurología, Genética.

*(Fernando González Trujillo, Alfredo Ernesto Romero Rojas, Pedro José Penagos González, Camilo Zubieta Vega, Gonzalo Melo Gómez, Miguel Sáenz. Neoplasias primarias y secundarias múltiples, el sistema nervioso: ¡una parte del todo!. Acta Neurol Colomb 2011;27:114-123).*

### SUMMARY

The description of patients with multiple primary and secondary tumors is an event reported since the late nineteenth century, however the specific criteria to define it as an entity were not published until 1932. The development of a second malignancy after treatment of the first with radiotherapy or chemotherapy is not uncommon, especially

Recibido: 04/11/10. Revisado: 11/11/10. Aceptado: 18/01/11.

**Fernando González Trujillo**, Neurología Clínica- Profesional observador en Neurología Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Simón Bolívar, Médicos Asociados Clínica Fundadores. **Alfredo Ernesto Romero Rojas**, Patología-Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Palermo. **Pedro José Penagos González**, Coordinador Unidad de Neurocirugía-Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Organización Sanitas Clínica Reina Sofía. **Camilo Zubieta Vega**, Neurocirugía Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica de Occidente. **Gonzalo Melo Gómez**. Neurología Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Navarra. **Miguel Sáenz**, Residente V Neurocirugía. Hospital La Samaritana, Instituto nacional de Cancerología.

**Correo electrónico:** Fernando.gonzaleztrujillo@gmail.com

---

in pediatric patients, however, factors such as age, genetic alterations, primary tumor type, exposure to certain substances or pathogens, genetics and patient's immune status have influence in the presence of multiple tumors.

Cancer is a disease related to alterations in the genome. There are reports of brain tumors in women associated with bladder cancer, colorectal and endometrial cancer and in men a high incidence of lymphoma of CNS (central nervous system) as a secondary malignancy. The complete sequencing of human genome and the continuous improvement of technologies will allow for a better understanding of changes in the genome and its causality with cancer.

The our purpose is present to the readers a review of the literature with the progress in the field of genetics, and also report a representative clinical case.

**KEY WORDS.** Genome, Genotoxicity, Nervous System, Neurology, Genetics.

*(Fernando González Trujillo, Alfredo Ernesto Romero Rojas, Pedro José Penagos González, Camilo Zubieta Vega, Gonzalo Melo Gómez, Miguel Sáenz. Primary and secondary multiple neoplasms of central nervous system: o part of everything What 's new in its genetics. Acta Neurol Colomb 2011;27:114-123).*

---

## INTRODUCCIÓN

La presencia de otra neoplasia en pacientes que han recibido quimio o radio terapia para un cáncer previo no es infrecuente y se conoce desde finales del siglo IXI (1, 2).

Este documento revisa tan interesante tema y con especial énfasis en los cambios genéticos recientes.

**Presentación de caso.** Paciente masculino de 55 años conocido en el Instituto Nacional de Cancerología INC desde el año 2006 por la aparición secuencial en 4 años de varios tumores que han requerido un manejo interdisciplinario. Como antecedentes personales tiene una gastritis crónica antro-corporal severa, prostatitis; cirugía por desprendimiento de retina en ojo derecho y apendicetomía. Fue fumador y consumió alcohol. Consume fenitoina 300 mg por día, omeprazole 20 mg por día y acetaminofen por dolor.

Inicialmente consultó por una lesión vegetante de crecimiento progresivo en cuero cabelludo de 4 cm de diámetro. La resección local evidenció un carcinoma escamocelular infiltrante bien diferenciado, con bordes de sección laterales y profundo libres de tumor. El paciente siguió en control oncológico y 2 años después apareció una masa de 2.4 cm de diámetro en la amígdala derecha, la resección documento un Linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande de fenotipo no centro germinal; recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia esquema R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona). Durante la estadificación de la neoplasia hematolinfóide se documento otra masa de 4.5 cm en el polo renal derecho, se realizo biopsia que mostró

un angiomiolipoma y dado lo benigno de la lesión se dejó en observación.

En mayo de 2010 regresó con un cuadro clínico de hipertensión endocraneana, la imagen por resonancia magnética del cerebro documentó una lesión expansiva frontal derecha, heterogénea, con edema perilesional que se extendía por el cuerpo caloso y producía una herniación subfalcina. Se realizo cirugía el 17 de junio de 2010 con abordaje quirúrgico mediante craneotomía frontal derecha. El estudio histopatológico mostró un glioblastoma multiforme. La valoración postquirúrgica con tomografía de cerebro reportó cambios post-quirúrgicos por la resección parcial del lóbulo frontal derecho, persistencia de un edema vasogénico que se extendía en la región ganglio basal ipsilateral y por el cuerpo caloso se proyectaba al lóbulo frontal contra lateral, más la presencia de un pequeño neumoencéfalo. El plan terapéutico ofrecido para el glioblastoma fue con quimioterapia y radioterapia concomitante, pero, el paciente solo aceptó radioterapia. Actualmente se encuentra en seguimiento.

## Estudios de patología

La muestra correspondiente a la lesión de cuero cabelludo mostraba un carcinoma (Figura 1) constituido por nidos infiltrativos de células escamosas grandes (Figura 1A), con núcleos irregulares, hipercromáticos con frecuentes figuras mitóticas incluyendo formas atípicas acompañado de la formación de ovillos córneos (Figura 1B). No se observo invasión vascular ni perineural. Los bordes de sección laterales y profundo estaban libres de tumor.

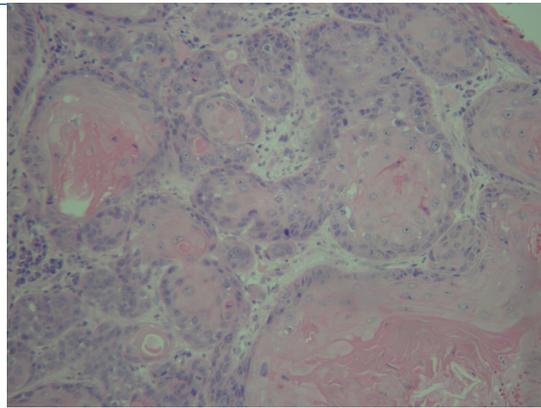


FIGURA 1A

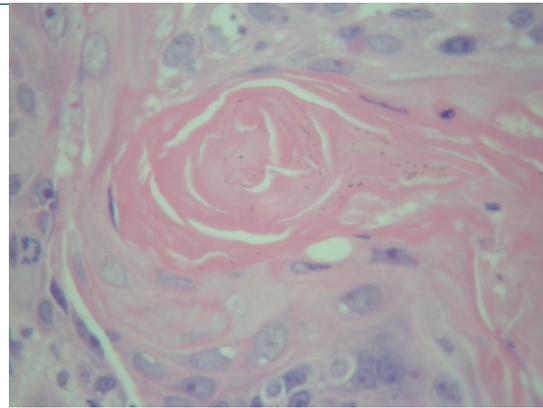


FIGURA 1B

### FIGURA 1

(1A) SE OBSERVAN NIDOS INFILTRATIVOS DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR (H&E 10X) ,(1B) SE IDENTIFICAN OVILLOS CÓRNEOS (H&E 40X).

La lesión fue diagnosticada como un carcinoma de células escamosas grandes, bien diferenciado, queratinizante e infiltrante.

La lesión amigdalina mostró un tumor maligno (Figura 2) caracterizado por una proliferación difusa de células hematolinfoides grandes (Figura 2A) con núcleos ligeramente hendidos, cromatina densa y numerosas mitosis (Figura 2B). El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para CD20 (Figura 2C), BCL-2 y MUM1 (Figura 2D) con negatividad para CD10, BCL-6, Ciclina D1 y P53. Los linfocitos T acompañantes fueron positivos para CD3 y CD5. El Ki67 fue del 80%. La lesión fue clasificada como linfoma No Hodgkin B difuso de célula grande de fenotipo no centro germinal.

La biopsias de la masa renal (Figura 3) mostraron fragmentos de riñón y tejido adiposo (Figura 3A), infiltrados por células eosinófilas, epitelioides (Figura 3B) y fusiformes las cuales expresaron Melan-A de forma débil (Figura 3C) y positividad para Actina de músculo liso (Figura 3D) y CD68. La proteína S100 fue negativa así como el antígeno del carcinoma de células renales (RCC), antígeno epitelial de membrana (EMA), CD117, citoqueratinas, citoqueratina 7 (CK7), CD15 y CD10. Se descarto la posibilidad de un oncocitoma renal y de un carcinoma de células claras o cromóforo, clasificándose la lesión como un angiomiolipoma renal.

El material de la resección cerebral mostró un tumor maligno de alto grado (Figura 4) caracteri-

zado por una proliferación de células de aspecto glial con atipia nuclear (Figura 4A) e incremento de la actividad mitótica acompañado de necrosis con patrón de empalizada (FIGURA 4B) y proliferación endotelial vascular glomeruloide (Figura 4C). Las células tumorales fueron positivas para Proteína Glial Fibrilar Ácida (Figura 4D) Se descartó en el diagnóstico diferencial lesión metastásica incluyendo carcinoma (Citoqueratinas negativas). Se categorizó la lesión como un glioblastoma multiforme.

### DISCUSION

Los pacientes con tumores primarios múltiples se han descrito desde finales del siglo XIX, sin embargo los criterios específicos para definirlo como una entidad claramente reconocida solo fueron adoptados en 1932 (1). El desarrollo de un segundo tumor maligno después del tratamiento del primero con radioterapia o quimioterapia no es infrecuente sobre todo en pacientes de edad pediátrica, en especial en las neoplasias hematolinfoides (2), sin embargo, otros factores como la edad, las alteraciones genéticas, el tipo de tumor primario, la exposición a determinadas sustancias o patógenos, la herencia y el estado inmunológico de un paciente se han relacionado con el riesgo de presentar tumores múltiples sea de forma sincrónica o secuencial (3). Es difícil calcular con certeza la incidencia y prevalencia de segundos tumores, sin embargo datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos muestran una

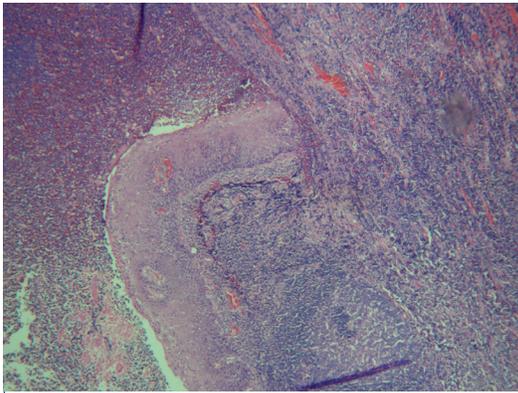


FIGURA 2A

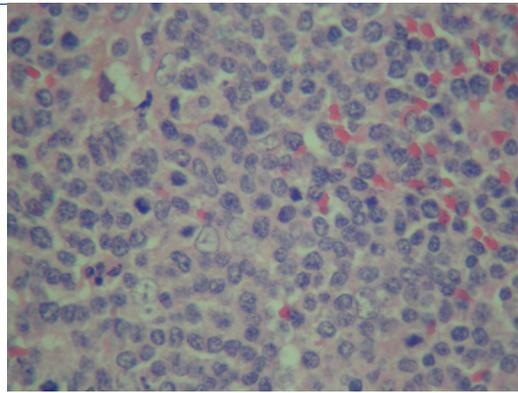


FIGURA 2B

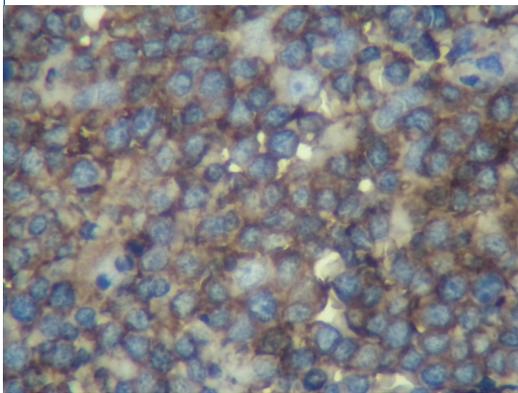


FIGURA 2C

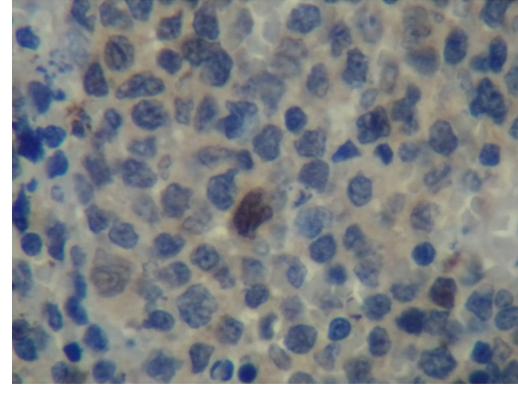


FIGURA 2D

**FIGURA 2**

(2A) TEJIDO AMIGDALINO CON COMPROMISO TUMORAL (H&E 4x). (2B) NOTENSE LAS CÉLULAS TUMORALES GRANDES DEL LINFOMA (H&E 10x). (2C) POSITIVIDAD PARA CD20 (40x). (2D) REACTIVIDAD FOCAL PARA MUM-1 (40x)

incidencia del 5.2% de cánceres múltiples y de ellos 1.9% se localizaron en el mismo órgano. De esta serie los más frecuentes fueron cánceres gástricos o colorrectales. La mayoría se desarrolló a los 3 años del primer diagnóstico, pero algunos lo hicieron después de los 5 años (4).

En relación con la edad es claro que la incidencia y prevalencia del cáncer aumenta con su paso hasta los 95 años, por tanto, dado que la edad es un factor para el desarrollo de un tumor maligno, también lo es para el desarrollo de múltiples tumores (5- 8). Se ha calculado que un paciente que ha sufrido un cáncer tiene riesgo de tener un segundo primario hasta en 8.5% (9). No se ha definido el tiempo promedio en el cual aparece el segundo tumor, pero en general estos tienden a presentarse después de los 3 a 5 años

del primer diagnóstico (4). Algunos autores han relacionado la aparición de cáncer con la edad avanzada basados en el principio de que cada célula hija resultante de una replicación está alterada de alguna forma comparada con la célula madre en su ADN, pero que estas alteraciones no son incompatibles con la supervivencia celular. De este modo, estas células “alteradas” dan lugar a nuevas poblaciones celulares, las cuales “heredan” los daños acumulados en el ADN y así, sucesivamente. Cada siguiente generación celular es significativamente diferente de la célula madre progenitora y son también diferentes los mecanismos de producción del ARNm y de las proteínas. Si los sistemas de reparación del ADN se afectan con la edad, estas células modificadas podrían desarrollar un nuevo cáncer (10, 11). Otro factor

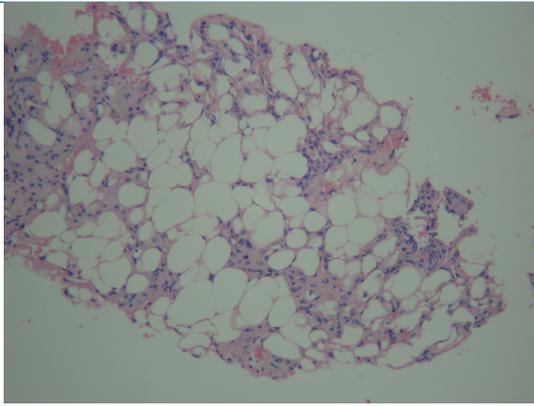


FIGURA 3A

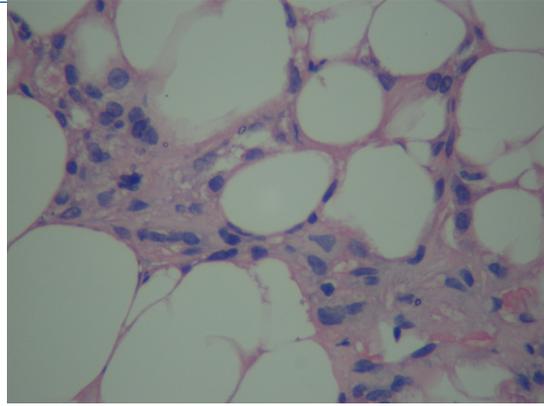


FIGURA 3B

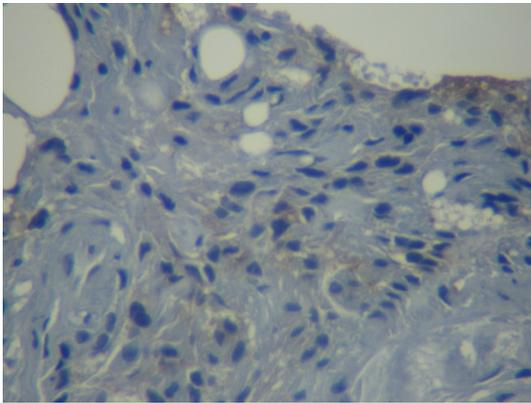


FIGURA 3C

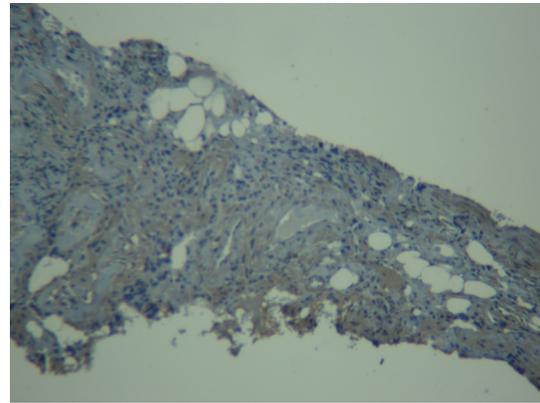


FIGURA 3D

**FIGURA 3**

(3A) SE OBSERVA EL TUMOR RENAL CON COMPONENTE ADIPOSO (H&E 4x), (3B) CÉLULAS TUMORALES FUSIFORMES Y EPITELIOIDES ENTRE EL COMPONENTE ADIPOSO (H&E 40X), (3C) HAY ALGUNAS CÉLULAS TUMORALES POSITIVAS PARA MELAN-A (40x), (3D) POSITIVIDAD PARA ACTINA DE MÚSCULO LISO (10x)

asociado con la edad sería la acumulación de radicales libre que incrementan la posibilidad de errores en la replicación y el desarrollo de cáncer.

Son frecuentes los reportes de asociaciones de tumores múltiples, en especial cuando se encuentra involucrado uno de glándula mamaria. El cáncer de seno es uno de los tumores más asociado con neoplasias múltiples debido a la relación de órganos blancos con las hormonas femeninas (mama, ovario y útero) y de órganos involucrados en el campo de radioterapia del tumor mamario como lo son el pulmón y el esófago (12). Es conocido el riesgo de desarrollar luego de un cáncer de mama, un segundo tumor de mama, con incidencias de 6.1% y 12% cánceres de mama contralaterales a 10 y 20 años, respectivamente (13).

Este cáncer se ha asociado con neoplasias cerebrales como meningioma con el que comparten receptores hormonales similares, la asociación es fuerte en mujeres pero no en varones. Se especula, que una causa hormonal es la responsable de esta particular asociación. Se sugiere que la variación en los niveles de las hormonas sexuales femeninas puede afectar el crecimiento de este tumor y permanece por aclarar si consumir anticonceptivos orales en un factor de riesgo para presentar meningioma. La radioterapia fue asociada con un incremento del riesgo para cáncer contralateral hecho que ya se había observado en estudios previos (14, 15). Inclusive Sorkin y cols han mostrado estadísticas sorprendentes con presencia de tumores múltiples hasta en un 8% des-

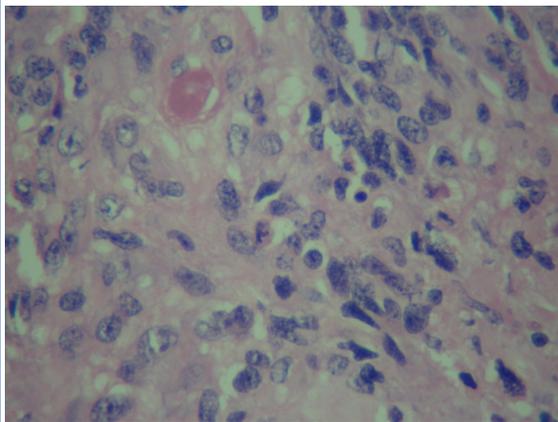


FIGURA 4A

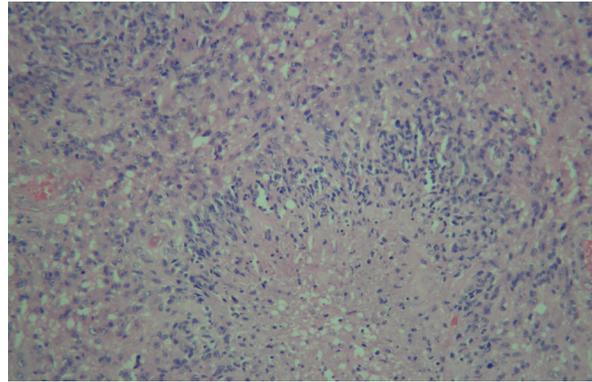


FIGURA 4B

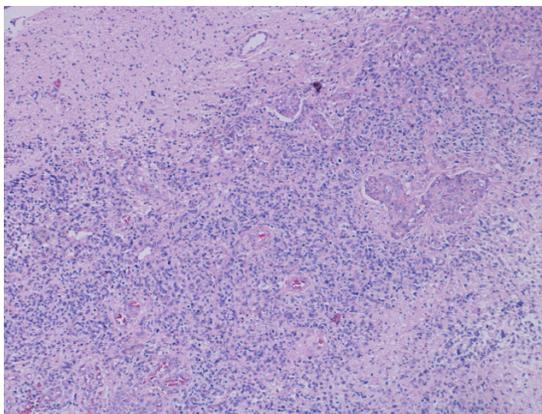


FIGURA 4C

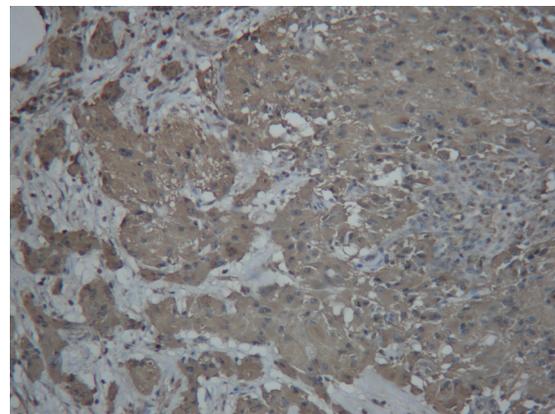


FIGURA 4D

FIGURA 4

(4A) CÉLULAS GLIALES TUMORALES CON ATIPIA NUCLEAR (H&E 40), (4B) SE OBSERVA EL TUMOR CON NECROSIS EN EMPALIZADA (H&E 10x), (4C), PROLIFERACIÓN ENDOTELIAL VASCULAR GLOMERULODE (H&E 4x), (4D) REACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS TUMORALES PARA LA PROTEÍNA FIBRILAR GLIAL ACIDA (10x)

pués de 20 años del tumor primario mamario, 26% sincrónicos y 74% de metacrónicos, con una mayor frecuencia de tumores genitales y digestivos (16). Numerosas revisiones también sugieren una elevada asociación entre tumores de endometrio y ovario, sobre todo del subtipo histológico endometroide y también con otros segundos tumores (17).

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia que con frecuencia presenta factores asociados para desarrollar neoplasias secundarias, similares con otros tumores y abarcan desde una historia familiar e individual genética con predisposición al cáncer y los tratamientos de radioterapia, quimioterapia y la inmunosupresión secundaria. La tasas de supervivencia prolongadas hasta por 20 años con los esquemas

de tratamiento actuales y las posibilidades de seguimiento han revelado una incidencia de neoplasias malignas secundarias en 10-15%; se reportan casos de leucemia aguda, linfoma no Hodgkin y hasta tumores sólidos como de seno, pulmón, o gastrointestinal (18).

Los factores ambientales y exposicionales se han asociado con el desarrollo de neoplasias múltiples, ejemplos son la asociación de cáncer de vejiga y cáncer pulmonar por exposición a arsénico, así como la combinación de tratamientos del primer tumor (radioterapia más quimioterapia, en especial en los esquemas que incluyen ciclofosfamida) e incluso con procedimientos quirúrgicos como la uretero-sigmoidostomía (19-21).

---

La también denominada por algunos autores teoría del “campo de cancerización” podría explicar el efecto sinérgico de la radioterapia asociado a la quimioterapia en el tratamiento del tumor primario, basada en el postulado de que en los sistemas de órganos expuestos a los mismos agentes carcinogénicos hay una mayor posibilidad de activarse un mecanismo de carcinogénesis.

Los tumores primarios múltiples también podrían deberse a la interacción entre factores relacionados con el huésped (por ejemplo su estado hormonal), su estado inmunológico y la herencia genética. Se han detectado algunos genes poco relacionados, en diferentes tumores, lo que explicaría la posibilidad de una vía genética común; no obstante, ello implica a tumores que tienen un locus alterado en cromosomas separados, por lo que sería difícil asociar estas lesiones a una vía genética común.

La posibilidad de genes supresores tumorales dañados que permiten la expresión de los locus más susceptibles podría satisfacer la teoría para el desarrollo de los múltiples tumores (22, 23). Específicamente los tumores del sistema nervioso central (SNC) tienen un riesgo incrementado de segundos tumores tanto en el mismo sitio como el desarrollo de otras neoplasias histogenéticamente diferentes, como un linfoma Hodgkin o melanoma (24).

Este riesgo incrementado se ha atribuido a “susceptibilidad genética” (25). En 1995 Dr. H Ahsan y col reportaron la asociación de tumores cerebrales en mujeres con cáncer de vejiga, colo-rectal, seno y endometrio y en los hombres una alta incidencia de linfoma de SNC como neoplasia maligna secundaria (26).

En los pacientes con predisposición genética y que tienen un retinoblastoma hereditario, una neurofibromatosis tipo I, un Síndrome Li-Fraumeni se observó un riesgo elevado para desarrollar neoplasias malignas secundarias. Hay evidencia de una asociación estrecha entre el tumor primario y la neoplasia secundaria que se desarrolla, que es independiente de factores genéticos; se describió en casos con cáncer de seno, tiroides, leucemia posterior a un linfoma de Hodgkin, tumor óseo maligno posterior a otro tumor óseo maligno o un sarcoma de tejidos blandos (3). Guerin S y col reportaron un incremento significativo en el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna secundaria posterior a un linfoma de Hodgkin,

retinoblastoma, sarcoma de tejidos blandos, tumor óseo maligno, neoplasia de células germinales; que es independiente del tipo de tratamiento o síndrome familiar de cáncer (3).

El cáncer es una enfermedad relacionada con alteraciones en el genoma (27,28), con cambios en la secuenciación del DNA, aberraciones en el número de copias, re-arreglos cromosómicos, modificación en la metilación del DNA que reunidas conducen al desarrollo y progresión de la entidad. La secuenciación completa del genoma humano y el continuo perfeccionamiento de las tecnologías hacen posible visualizar para tiempos cercanos una mejor comprensión de los cambios en el genoma humano y su causalidad con el cáncer. Fue Boveri en 1914 el primero en sugerir el origen del cáncer en una anomalía cromosómica adquirida, se necesitaron 50 años hasta el descubrimiento del cromosoma Filadelfia por Nowell y Hungerford para dar bases a este postulado (28).

La etiología del cáncer se asocia con alteraciones genéticas y anomalías cromosómicas que afectan el balance normal que existe en las fases celulares de proliferación, supervivencia y diferenciación. El evento genético tiene un rol primordial en el imbalance desencadenado por un estrés genotóxico y los mecanismos de reparación del DNA (27).

Los tumores contienen deleciones genómicas extensas que afectan varios genes, lo que dificulta determinar cual es el más involucrado en la génesis del cáncer. Las anomalías cromosómicas se comprenden parcialmente; los estudios en leucemias aportan que la exposición ambiental, ocupacional y las terapias con drogas citotóxicas son inductoras de aberraciones cromosómicas. Algunas translocaciones pueden darse in útero y ocasionar las leucemias que se inician en la infancia.

Las anomalías cromosómicas son diversas; están los re-arreglos cromosómicos típicos con las translocaciones recíprocas, inversiones e inserciones. Los re-arreglos cromosómicos se asocian más con el cáncer hematológico y los tumores de origen mesenquimal, pero, recientes hallazgos los relacionan con la patogénesis de cánceres epiteliales como el de próstata y el cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Los re-arreglos cromosómicos permiten la formación de los “genes quiméricos” que son el

---

producto de la fusión de las partes de dos genes; estos participan en la codificación de tirosin cinasas y factores de transcripción (27). El ejemplo clásico es el cromosoma Filadelfia, un cromosoma 22 que se expresa en la mayoría de los casos de leucemia mieloide crónica, en el 20% de casos de leucemia linfoblástica aguda y en menor proporción en la leucemia mieloide aguda.

Con el cromosoma Filadelfia se soportó que el cáncer puede emerger en las alteraciones genéticas adquiridas por las células somáticas, y su hallazgo contribuyó al desarrollo de medicamentos como el imatinib mesilato que actúa en las vías de señalización tirosin cinasas en la leucemia mieloide crónica, y que son objetivo terapéutico en los glioblastomas multiformes (27,28).

Los cambios cromosómicos también condicionan la sobreexpresión de genes estructuralmente normales; hecho que ocurre en las neoplasias linfoides y según informes recientes, también sucede en el cáncer de próstata (27)

Las ganancias genómicas recurrentes emergen por la hiperactividad de algunos genes, que son específicos de la región cromosómica comprometida; este tipo de evento lo expresa el cáncer de seno en el 30% de casos con la amplificación del gen en la banda 17q21.1 que codifica el receptor ERBB2 tirosin cinasa. Contra este receptor actúa el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que combinado con quimioterapia redujo la tasa de muertes por cáncer de seno, tanto en los casos de terapia adyuvante como en metástasis.

Hay por igual pérdidas genómicas recurrentes que aportan a la transformación maligna por una reducida función de los genes en la región cromosómica afectada (27). Las pérdidas cromosómicas pueden mediar a través de la inactivación de genes que no codifican proteínas, son ejemplo los tumores que contienen regiones genómicas donde se codifican microRNA, estos actúan en la regulación postranscripcional de la expresión génica y realizan una función supresora tumoral, así, con la pérdida de estos microRNA se favorece la tumorigénesis. Este mecanismo de acción se verificó en casos con leucemia linfocítica crónica, donde los MIRN1 5A y MIRN1 6-1 localizados en un segmento de la banda 13q14.3 (se delecciona en el 50% de casos) regulan

negativamente la expresión de la proteína antiapoptótica BCL2 (27).

El conocimiento actual de las anormalidades cromosómicas ha permitido identificar unos “objetivos” que sirven como marcadores de pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas; algunos son: el ABLI, ERBB2, EGFR, en la leucemia mieloide aguda está la deleción en el cromosoma 5q; en la leucemia linfocítica crónica las deleciones 11q, 13q y 17q; en los oligodendrogliomas la deleción concurrente en los cromosomas 1p y 19q.27, 28 Otro ejemplo es la inactivación del gen supresor tumoral PTEN en la banda 10q23.3 que se expresa en varios tumores como glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer endometrial, que cuando incrementa su expresión a través de la vía PI3K-AKT-mTOR favorece que la célula tumoral prolifere y sobreviva. Se ha logrado con la sustancia sirolimus afectar esta vía y actualmente, hay estudios experimentales en proyecto (27, 28).

Para concluir, en la relación establecida entre genética y cáncer han surgido nuevos conceptos pero permanecen interrogantes por resolver, que se pueden resumir así (28):

- Las neoplasias contienen “aberraciones” cromosómicas; se han reportado cambios cromosómicos adquiridos en diversos tipos de cáncer en más de 50.000 casos.
- Los “re-arreglos cromosómicos balanceados recurrentes”, principalmente las translocaciones, se asocian con distintos tumores y existe evidencia que son un evento determinante para el inicio de la oncogénesis.
- Las anormalidades cromosómicas balanceadas generan la “fusión de genes”, los cuales actúan a través de dos mecanismos: por sobreexpresión de un gen en uno de los sitios de ruptura (breakpoints) o creando un gen híbrido mediante la fusión de dos genes.
- Se conocen en total 358 “genes fusionados” abarcados en 337 genes diferentes descritos en varias neoplasias.
- En diferentes tumores la prevalencia de “genes fusionados” es variable – 0 al 100%-. La proporción de casos positivos para “genes fusionados” es similar cuando se comparan desordenes hematológicos, sarcomas y carcinomas.

- Son varias las preguntas sin respuestas: ¿por qué, cómo y cuándo se origina una aberración cromosómica?

¿Con los “genes fusionados” se explica la tumorigénesis, si no es así, cual es la relación en la patogénesis del cáncer de este re-arreglo con los otros cambios genéticos y epigenéticos que se suceden en las células neoplásicas?

## CONCLUSION

Las neoplasias primarias y secundarias múltiples en su génesis conllevan una genotoxicidad que involucran tanto la exposición a factores ambientales y los factores propios del huésped como son la herencia y su estado inmunológico. Los cambios genéticos se asocian con anormalidades cromosómicas que en la actualidad se han relacionado con la génesis del cáncer, su estudio en varios tumores ha permitido identificar sub-poblaciones de pacientes que pueden tener un mejor pronóstico que podrían beneficiarse de un tratamiento específico aplicado hacia la anomalía genética detectada.

Los avances en el campo de la genética permitirán en un futuro cercano responder muchos interrogantes que hoy tenemos en el tema; con la renovación constante en los equipos y las técnicas de laboratorio para el estudio del genoma se logrará mejorar el conocimiento en la génesis del cáncer.

## REFERENCIAS

1. WARREN S, GATES O. Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
2. ROBISON LL, MERTENS AC, BOICE JD, ET AL. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 229-239.
3. GUÉRIN S, HAWKINS M, SHAMSALDIN A, ET AL. Treatment-Adjusted Predisposition to Second Malignant Neoplasms After a Solid Cancer in Childhood: A Case-Control Study. *JCO* 2007; 25: 2833-2839.
4. UENO M, MUTO T, OYA M, OTA H, AZEKURA K, YAMAGUCHI T. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 162-167.
5. YANCIK RM, RIES L. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 17-23.
6. DAY J. Population Projections in the United States by Age, Sex, Race, and Hispanic origin: 1995-2050. Washington DC, US Bureau of the Census, Current Population Reports, 1996: 1130.
7. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States 1989. Mortality part B. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1991.
8. LUCIANI A, BALDUCCI L. Multiple Primary Malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 264-273.
9. DONG C, HEMMINKI K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer* 2001; 93: 155-161.
10. SHARIAT SF, SFAKIANOS JP, DROLLER MJ, KARAKIEWICZ PI, MERYN S, BOCHNER BH. The effect of age and gender on bladder cancer: A critical review of the literature. *BJU Int* 2010; 105: 300-308.
11. SHARIAT SF, MILOWSKY M, DROLLER MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol*. 2009; 27: 653-667.
12. WANG C, ZHAO P, BAI X, WANG H, BAI Y. Breast cancer in multiple primary malignant neoplasms, epidemiological and clinical analysis [Article in Chinese] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 1229-1231.
13. GAO X, FISHER SG, EMAMI B. COMMENT in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 15; 56(4):920-921. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 1038-1045.
14. RUBINO C, DE VATHAIRE F, DIALLO I, SHAMSALDIN A, LE MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61: 183-195.
15. LEVI F, TE VC, RANDIMBISON L, LA VECCHIA C. Cancer risk in women with previous breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 71-73.
16. SORKIN VM. The primary multiple malignant tumors in patients with mammary gland cancer. *Klin-Khir* 2000; 5: 41-43.
17. HEMMINKI K, AALTONEN L, LI X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003; 97: 2432-2439.
18. NICHOLS KE, HEATH JA, FRIEDMAN D, BIEGEL JA, GANGULY A ET AL. TP53, BRCA1, and BRCA2 Tumor Suppressor Genes Are Not Commonly Mutated in Survivors of Hodgkin's Disease With Second Primary Neoplasm. *JCO* 2003; 21: 4505-4509.
19. NIEUWENHUIJSEN MJ, GRELLIER J, SMITH R, ISZATT N, BENNETT J, BEST N, ET AL. The

---

epidemiology and possible mechanisms of disinfection products in drinking water. *Philos Transact A Math. Phys Eng Sci* 2009; 367:4043-4076.

**20. SMITH AH, GOYCOLEA M, HAQUE R, BIGGS ML.** Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 660-669.

**21. RAY P, SHARIFI R, ORTOLANO V, GUINAN P.** Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: A review. *J Clin Oncol* 1983; 1: 574-578.

*22. Kiemenev LA, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Wu X.* Genome-wide association studies in bladder cancer: First results and potential relevance. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 540-546.

**23. KIEMENEY LA.** Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 218 (Suppl): 110-115.

**24. SALMINEN E, PUKKALA E, TEPPU L.** Second

cancers in patients with brain tumours- impact of treatment. *Eur J Cancer* 1999; 35: 102-105.

**25. INSKIP PD.** Multiple primary tumors involving cancer of the brain and central nervous system as the first or subsequent cancer. *Cancer* 2003; 98: 562-570.

**26. AHSAN H, NEUGUT A, BRUCE JN.** Association of malignant brain tumors and cancers of other sites. *JCO* 1995; 13: 2931-2935.

**27. FRÖHLING S, DÖHNER H.** Molecular Origins of Cancer Chromosomal Abnormalities in Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 722-734.

**28. MITELMAN F, JOHANSSON B, MERTENS F.** The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nature Review, Cancer* 2007; 7: 233-246.

**29. RAO G, GIORDANO SH, LIU J, MCCUTCHEON IE.** The association of breast cancer and meningioma in men and woman. *Neurosurgery* 2009; 65: 483-489.