

SECUELAS TARDÍAS DE LA ONCOTERAPIA INFANTIL:

LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS

RUTH GÓMEZ N¹, INGRID NASS DE LEDO²

¹SERVICIO DE PEDIATRÍA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA LUIS RAZETTI, ²DEPARTAMENTO DE TERAPÉUTICA ONCOLÓGICA, HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El empleo de modalidades terapéuticas cada vez más efectivas, a la par de la mejoría en los cuidados de soporte, ha permitido un incremento significativo de los índices de sobrevida del cáncer infantil, de manera que más del 70 % de los niños tratados actualmente pueden sobrevivir al menos 5 años después del diagnóstico. Estos logros en los índices de curación tienen un precio: muy pocos sobrevivientes de cáncer a esta edad estarán libres a largo plazo de problemas relacionados con la terapéutica recibida: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Los efectos tardíos comprometen una diversidad de esferas: cardiovascular, endocrinológica, neurológica, gastrointestinal, renal y genitourinaria, músculo esquelético, pulmonar, ocular, etc. Una de las consecuencias más decepcionantes de la curación es la aparición de una segunda neoplasia maligna. Se estima que del 3 % al 12 % de los pacientes tratados por cáncer en la niñez desarrollarán una segunda neoplasia maligna en el transcurso de 20 años después del diagnóstico. Se presentan 11 casos con diagnóstico de segunda neoplasia maligna, evaluados en dos instituciones donde se atienden a niños con cáncer. Se encontró como primera neoplasia más frecuente el retinoblastoma y como segunda neoplasia maligna osteosarcoma, destacándose la relación genética entre ambas entidades.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, segunda neoplasia metacrónica, tratamiento, pediatría.

SUMMARY

The employment of more effective therapeutic modalities, at the same time of the improvement in the support cares, it has allowed a significant increment of the survival indexes of the infantile cancer, and so that more than 70 % of the children tried at the moment they can survive at least 5 years after the diagnosis. These achievements in the cure indexes have a price: very few cancer survivors, to this age, will be long term free of related problems with the received therapy: surgery, radiotherapy and chemotherapy. The late effects commit a diversity of spheres: cardiovascular, endocrinological neurological, gastrointestinal, renal and genitourinary, skeletal muscle, lung, ocular, etc. One of more disappointed consequences of the cure is the appearance of a second malignant neoplasia. It's considered that of 3 % to 12 % of the patients tried by cancer in the childhood will develop a second malignant neoplasia in the 20 year-old course after the diagnosis. We present 11 cases with diagnosis of second malignant neoplasia, evaluated in two institutions where they are assisted children with cancer. It was as first more frequent neoplasia the retinoblastoma and, the second malignant neoplasia was osteosarcoma, standing out the genetic relationship among both entities.

KEY WORDS: Cancer, metachronous second neoplasm, treatment, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

E

l empleo de modalidades terapéuticas cada vez más efectivas, a la par de la mejoría en los cuidados de soporte, ha permitido un

Recibido: 18/08/2002 Revisado: 20/09/2002

Aceptado para publicación: 16/12/2002

Correspondencia: Dra. Ruth Gómez.

Servicio de Pediatría, Instituto de Oncología Luis Razetti, Cotiza, Caracas, Venezuela.

E-mail: ruthsol-oncoped@hotmail.com

incremento significativo de los índices de supervivencia del cáncer infantil, de manera que más del 70 % de los niños tratados actualmente pueden sobrevivir al menos 5 años después del diagnóstico ^(1,2). Desde el año 2000 se ha estimado que uno de cada 900 personas entre 16 y 44 años de edad será un sobreviviente de cáncer pediátrico ⁽¹⁻⁶⁾.

Estos logros en los índices de curación tienen un precio: muy pocos sobrevivientes de cáncer a esta edad estarán libres a largo plazo de problemas relacionados con la terapéutica recibida. La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, al igual que los efectos psicológicos de la enfermedad y la discriminación social que conlleva toda enfermedad crónica producen efectos muy variados en los sobrevivientes del cáncer. Estos efectos tardíos comprometen una diversidad de esferas: cardiovascular, endocrinológica, neurológica, gastrointestinal, renal y genitourinaria, músculo esquelética, pulmonar, ocular, etc. ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Una de las consecuencias más decepcionantes de la curación es la aparición de una segunda neoplasia maligna (SNM). Se estima que el 3 % al 12 % de los niños tratados por cáncer en la niñez desarrollarán una SNM en el transcurso de 20 años después del diagnóstico, y se pueden presentar tanto leucemias como tumores sólidos. Este riesgo es de 6 a 10 veces mayor que el riesgo de desarrollar una primera neoplasia en la población general. La quimioterapia y la radioterapia usadas en el tratamiento de la primera neoplasia parecen incrementar el riesgo ^(3,4).

En relación con las leucemias secundarias, la más observada como SNM es la variedad no linfoblástica, relacionada con el uso de alquilantes y de epipodofilotoxinas. Generalmente tienen un período de latencia más corto de aparición al compararlas con los tumores sólidos (3 a 5 años) ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Con respecto a los tumores sólidos, su aparición como SNM se relaciona no sólo con el

uso de quimioterapia sino también especialmente con la radioterapia. El período de latencia es más prolongado que en las leucemias secundarias y su riesgo es mucho más acumulativo en el tiempo. El tipo más frecuente corresponde a los sarcomas (óseos y de partes blandas), citándose además tumores del SNC, carcinomas y otros menos frecuentes como linfomas no Hodgkin, retinoblastoma, rabdomiosarcoma y tumores germinales. El objetivo de este trabajo es presentar 11 pacientes con diagnóstico de SNM, evaluados en dos instituciones donde se atienden a niños con cáncer ^(5,6).

MÉTODOS

Entre enero de 1992 y diciembre de 2001, se evaluaron un total de 11 pacientes con el diagnóstico de SNM: 9 consultaron al Instituto Oncológico Luis Razetti y 2 al Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Los datos recogidos para la descripción del estudio fueron: edad, sexo, tipo de primera neoplasia maligna (PNM), tratamiento recibido para la PNM, período de latencia para la aparición de la SNM, tipo de SNM, relación de la SNM con el campo de irradiación anterior y su evolución actual.

RESULTADOS

Del total de 11 pacientes evaluados, 8 (72,7 %) correspondieron al sexo masculino y 3 (27,3 %) al femenino. El tipo de PNM más frecuente fue retinoblastoma con 5 pacientes (45 %), seguida de sarcoma de Ewing con 2 pacientes (18 %) y leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, osteosarcoma y craneofaringioma un caso cada uno (9 %, respectivamente). El rango de edad varió entre 4 y 18 años al momento del diagnóstico de la SNM, con una media de 13 años.

De los 5 retinoblastomas, 4 desarrollaron un osteosarcoma (36,3 %) como SNM y uno un rabdomiosarcoma (9 %). Los otros diagnósticos de SNM fueron 2 tumores cerebrales (18 %), un fibrohistiocitoma maligno, un tumor neuroectodérmico primitivo, una leucemia linfoblástica aguda y un linfoma no Hodgkin (9%, respectivamente).

El período de latencia entre la PNM y la aparición de la SNM estuvo comprendido entre 2 y 17 años, con un promedio de 9,3 años. El tiempo más corto correspondió a la leucemia linfoblástica aguda y el más prolongado al rabdomiosarcoma.

En 4 casos (36,3 %) las SNM aparecieron en el campo de irradiación previa: 2 retinoblastomas, uno bilateral que desarrolló osteosarcoma y otro unilateral que tuvo un rabdomiosarcoma, 1 sarcoma de Ewing que hizo un fibrohistiocitoma maligno de hueso y un craneofaringeoma que desarrolló un astrocitoma anaplásico.

De los 11 pacientes, 6 fallecieron (56 %) y los 5 restantes (44 %) están vivos sin evidencia de actividad tumoral.

Caso 1

Paciente femenina de 18 años de edad, quien a los 12 años fue tratada por enfermedad de Hodgkin, estadio III, variedad esclerosis nodular. Recibió quimioterapia con MOPP/ABVD y radioterapia (manto Y invertida) con éxito terapéutico. Seis años más tarde presentó evidencia LOE supratentorial, la cual se reseco parcialmente y cuyo estudio histopatológico reportó glioma de alto grado. La paciente recibió radioterapia y fallece 1 año después.

Caso 2

Paciente masculino 18 años de edad, a quien en el primer año de vida se le diagnosticó retinoblastoma unilateral, siendo tratado con enucleación y radioterapia a órbita. Presenta 17 años después una masa a nivel nasofaríngeo

cuya biopsia reportó rabdomiosarcoma embrionario. Se le inicia tratamiento con quimioterapia y en el curso de la misma, presenta progresión de enfermedad, falleciendo 10 meses después.

Caso 3

Paciente masculino de 17 años de edad, quien a los 9 años se le diagnosticó sarcoma de Ewing en peroné derecho. Fue tratado con radioterapia local y quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina y actinomicina D). Presenta, a los 8 años de este primer diagnóstico, una tumoración que involucra a partes blandas y 1/3 proximal de tibia derecha. La biopsia reporta: fibrohistiocitoma maligno. El paciente es tratado con quimioterapia y cirugía radial (amputación supracondílea). Actualmente presenta 6 años de sobrevida libre de enfermedad.

Caso 4

Paciente femenina de 13 años de edad, a quien se le diagnosticó a los 3 años de edad leucemia linfoblástica aguda. Recibió tratamiento con quimioterapia sistémica, intratecal y radioterapia (eje cráneo-espinal). A los 10 años de diagnóstico consultó por aumento de volumen en hemitórax posterior izquierdo. La biopsia reporta tumor neuroectodérmico primitivo. Se inicia tratamiento con quimioterapia y radioterapia. La paciente fallece a los 2 años de este segundo diagnóstico por progresión de enfermedad.

Caso 5

Paciente masculino de 7 años de edad, quien a los 10 meses se le practicó enucleación de ambos ojos y posteriormente se le aplicó radioterapia por retinoblastoma bilateral. Con antecedentes familiares positivos de retinoblastoma (abuelo materno, madre y un hermano). Seis años más tarde, presenta una

tumoración en maxilar superior, cuya biopsia reporta osteosarcoma. Fue tratado con quimioterapia neoadyuvante (ifosfamida, platino y adriamicina) y maxilectomía. Actualmente presenta 3 años de sobrevida libre de enfermedad.

Caso 6

Paciente femenina de 15 años, quien a los 9 años de edad tuvo un diagnóstico de osteosarcoma en el tercio proximal de tibia derecha. Fue tratada con quimioterapia (metotrexate a altas dosis y adriamicina) y cirugía radical (amputación supracondílea). A los 6 años de respuesta completa, presentó adenomegalias en región latero cervical y supraclavicular izquierda. La biopsia ganglionar, reportó linfoma no Hodgkin tipo Burkitt. Se inicia tratamiento con quimioterapia y la paciente fallece en curso de la misma por progresión de enfermedad a los 10 meses del diagnóstico.

Caso 7

Paciente masculino de 6 años de edad, quien a los 2 años de edad presentó un sarcoma de Ewing en peroné izquierdo. Fue tratado con quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina, actinomicina D y adriamicina) y cirugía (resección del tumor del peroné). A los 2 años del diagnóstico, se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda. Recibió tratamiento con quimioterapia sistémica e intratecal. Actualmente vivo, con 4 años de sobrevida al segundo diagnóstico de neoplasia maligna.

Caso 8

Paciente masculino de 8 años de edad quien presentó retinoblastoma bilateral en el primer mes de edad. Se trató con cirugía (enucleación bilateral), más radioterapia y quimioterapia con vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, carboplatino y etopósido. Presentó 8 años

después del primer diagnóstico, osteosarcoma en tercio proximal de fémur izquierdo. Se inició tratamiento con quimioterapia y cirugía radical, sin respuesta satisfactoria falleciendo por progresión de enfermedad.

Caso 9

Paciente masculino de 2 años de edad a quien se le diagnosticó retinoblastoma bilateral y es tratado con cirugía (enucleación de OD y criocirugía en OI), radioterapia y quimioterapia que incluía vincristina, ciclofosfamida y adriamicina por 2 años. 9 años más tarde presentó osteosarcoma en tercio distal de fémur izquierdo. Recibió tratamiento con cirugía radical y quimioterapia evolucionando satisfactoriamente. Actualmente vivo, sin actividad tumoral.

Caso 10

Paciente masculino de 10 meses de edad, con diagnóstico de retinoblastoma unilateral. Se trató solamente con enucleación. A los 16 años de edad presenta osteosarcoma en tercio distal de tibia derecha. Es tratado con quimioterapia y cirugía radical. Estado actual vivo, sin actividad tumoral.

Caso 11

Paciente masculino de 9 años de edad con diagnóstico de craneofaringioma. Recibió tratamiento quirúrgico y radioterapia. A los 7 años de este primer diagnóstico presenta un astrocitoma anaplásico. Se le realiza resección parcial del Tu y fallece por progresión de enfermedad.

DISCUSIÓN

El interés por los efectos secundarios del cáncer y su tratamiento es relativamente reciente para el oncólogo pediatra. Esto es debido a que

las tasas de supervivencia del cáncer infantil han experimentado un incremento extraordinario: mientras que para los años 60 apenas alcanzaban un 20 %, en el año 2000 se aproximan al 80 %. Por tanto, lo que hace 40 años sería un lujo, el estudio de los efectos tardíos de la oncoterapia, hoy se ha convertido en un campo de actuación médica que involucra a oncólogos pediatras, internistas, endocrinólogos, cardiólogos, neurólogos y especialistas de diferentes disciplinas ⁽⁷⁾. Los pacientes en quienes se van a valorar los efectos secundarios a largo plazo van a ser los niños con diagnóstico de cáncer que hayan superado los 5 años en remisión completa y que tengan más de 2 años sin necesidad de tratamiento. Es necesario diferenciar entre el seguimiento precoz de los niños tratados por cáncer, en quienes lo más importante a detectar son las recaídas que puedan presentarse, de los supervivientes a largo plazo en quienes se busca identificar los efectos tardíos del tratamiento ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

A pesar de que los reportes de SNM se conocen desde hace muchos años, es en las dos décadas pasadas cuando se describen mejor las series, por la razón expuesta, que el número de supervivientes al diagnóstico de primera neoplasia ha aumentado significativamente.

En la literatura médica nacional el presente informe constituye el estudio con mayor número de casos de SNM. La neoplasia primaria más frecuente encontrada en esta serie fue el retinoblastoma (5 casos: dos unilaterales y tres bilaterales), lo que se corresponde con el reporte del Grupo de Estudio de Efectos Tardíos, el cual también señala al sarcoma de Ewing (2 casos) y a la enfermedad de Hodgkin (1 caso), con alta predisposición a desarrollar una SNM ^(8,19).

La mayor frecuencia de SNM correspondió a osteosarcoma (4 casos), relacionada con el antecedente de retinoblastoma. Este dato está en concordancia con lo señalado en la literatura de que el locus específico del retinoblastoma,

situado en el cromosoma 13, está también implicado en la aparición del osteosarcoma. Llama la atención que de los 5 casos de retinoblastoma como PNM, sólo 2 presentaron la SNM en área corporal irradiada previamente y, en un caso, no recibió ni quimioterapia ni radioterapia. Esta observación sugiere que la radioterapia puede no ser un factor determinante, implicándose más los factores genéticos ^(9,10).

Los sobrevivientes a largo plazo de enfermedad de Hodgkin, tratados en la infancia y adolescencia tienen mayor riesgo a presentar como SNM cáncer de mama, gastrointestinal, pulmón y de tiroides al igual que melanomas, sarcomas óseos y de partes blandas y leucemias. En recientes publicaciones también se ha evidenciado riesgo para desarrollar neoplasias del SNC, aunque menos frecuente que los anteriores ^(11,12).

El diagnóstico de fibrohistiocitoma maligno de hueso como SNM fue un hallazgo notorio para el Grupo de Estudio de Efectos tardíos del *Children's Hospital of Philadelphia*, quienes reportaron unas de las primeras series de tumores óseos malignos secundario a cáncer pediátrico ^(2,20).

Con respecto al paciente con leucemia linfoblástica aguda como PNM, una de las series mayores reportadas ha sido la del *Dana-Farber Cancer Institute* al igual que la del *St Jude Children's Research Hospital*, en las que se observó como SNM más frecuente en este grupo de pacientes a los tumores del SNC. No se registró ningún tumor neuroectodérmico primitivo, a diferencia de la presente serie ^(4,13).

Las SNM luego de osteosarcoma, son de escasa presentación; dos series importantes incluyen las leucemias, fibrohistiocitoma maligno y carcinomas (mama, colon, estómago) como las SNM de más frecuente aparición en estos pacientes ^(14,15).

Es particularmente interesante el paciente con diagnóstico de sarcoma de Ewing como

PNM, el cual, desarrolló una leucemia linfoblástica aguda como SNM. Tuvo el tiempo más corto de latencia como lo indica la literatura, sin embargo, el tipo de leucemia que se reporta con mayor frecuencia como SNM son las no linfoblásticas^(16,17).

La aparición de glioma maligno como neoplasia secundaria después de radioterapia a la región sellar por craneofaringioma, se ha reportado en 14 casos, observándose un aumento de la incidencia en este grupo de pacientes cuando están sometidos a terapia con hormona de crecimiento⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

En esta casuística, observamos una relación de las SNM con el uso de agentes alquilantes en un 55 % (6 casos), lo que ya se ha reportado en otros estudios. Con respecto a la radioterapia, el 36 % (4 casos) se relacionó la aparición de la SNM con el campo de radiación previo. Todos fueron tumores sólidos, coincidiendo con lo publicado en la literatura⁽²⁰⁾.

La sobrevida global en este grupo de SNM es de 44 %, corroborándose que constituye un evento de mal pronóstico.

Podemos concluir que el objetivo principal del tratamiento del cáncer en el niño es alcanzar la curación para que el paciente pueda lograr un desarrollo normal y una vida adulta futura útil y productiva. Sin embargo, curar no es suficiente

y no debe ser a cualquier precio. Hay que evitar en lo posible los efectos tardíos del tratamiento, por lo que se sugieren algunas recomendaciones:

Implementar un seguimiento riguroso de la población sobreviviente al cáncer pediátrico en nuestro medio, estableciendo localmente nuestro Grupo de Estudio de Efectos Tardíos, en el cual participen todos los centros donde se atiendan a niños con cáncer a nivel nacional.

Mejorar los tratamientos oncológicos específicos adaptados al riesgo, de manera de evitar sobre-tratamientos que posteriormente puedan originar secuelas tardías, especialmente SNM.

Optimizar las medidas y tratamientos de soporte en el cáncer infantil, como por ejemplo, el uso de cardio-protectores en pacientes de riesgo, ya que así se minimizaría la posibilidad de secuela cardiovascular, redundando en una mejor calidad de vida futura para el paciente.

Hacer énfasis en la necesidad de mejorar los estudios genéticos en la población pediátrica oncológica de nuestro medio, a fin de determinar con mayor precisión, según las alteraciones genéticas que se encuentren, cuáles pacientes tienen mayor predisposición a desarrollar una SNM, para poder, de esa manera, implementar estrategias de prevención y diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Hudson MM, Jones D, Boyett J, Sharp GB, Pui CH. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2205-2213.
2. Newton WA Jr, Meadows AT, Shimada H, Bunin GR, Vawter GF. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991;67(1):193-202.
3. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. *The medical consequences of cure. Pediatr Clin North Am* 1997;44(4):1021-1042.
4. Kimball Dalton VM, Gelber RD, Li F, Donnelly MJ, Tarbell NJ, Sallan SE. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2848-2853.
5. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM. Second malignant neoplasms

- following treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1851-1859.
6. Heyn R, Haeberlen V, Newton WA, Ragab AH, Raney RB, Tefft M, et al. Second malignant neoplasms in children treated for Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993;11(2):262-270.
 7. Consuelo Sánchez J M. Efectos secundarios del cáncer y su tratamiento. III Jornadas Internacionales de atención integral al niño con cáncer. España; 2002.
 8. Meadows AT. Risk factors for second malignant neoplasms: Report from the late effects Study Group. *Bull Cancer* 1988;75(1):125-130.
 9. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, Desjardins L, Schlienger P, Doz F, et al. Osteosarcoma following retinoblastoma: Age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet* 2001;22(2):77-88.
 10. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, Kuik DJ, Hofman P, Boers M. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: A register-based study, 1945-1997: Is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology* 2001;108(6):1109-1114.
 11. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long -Term risk of Second Malignancy of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487-497.
 12. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: The relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498-509.
 13. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3761-3767.
 14. Pratt CB, Meyer WH, Luo X, Cain AM, Kaste SC, Pappo AS, et al. Second malignant neoplasms occurring in survivors of osteosarcoma. *Cancer* 1997; 80(5):960-965.
 15. Ferrari C, Bohling T, Benassi MS, Ferraro A, Gamberi G, Bacci G, et al. Secondary tumors in bone sarcomas after treatment with chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 1999;23(5):368-374.
 16. Hur M, Lee DS, Shin HY, Ahn HS, Kim BK, Cho HI. Four cases of therapy-related leukemia. *J Korean Med Sci* 1999;14(3):327-329.
 17. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 1999;17(2):569-577.
 18. Kranzinger M, Jones N, Rittinger O, Pilz P, Piotrowski WP, Manzl M, et al. Malignant glioma as a secondary malignant neoplasm after radiation therapy for craniopharyngioma: Report of a case and review of reported cases. *Onkologie* 2001;24(1):66-72.
 19. Nathan S, Laws E. Glioma occurrence after sellar irradiation: Case report and review. *Neurosurgery* 1998;42(1):172-177.
 20. de Vathaire F, Hawkins M, Campbell S, Oberlin O, Raquin MA, Schlienger JY, et al. Second malignant neoplasm's after a first cancer in childhood. Temporal patten of risk according to type of treatment. *Br J Cancer* 1999;79(11/12):1884-1893.