

## SEGUNDO TUMOR

### Relación patogénica con el tratamiento oncológico

Dra. BERRETTA, Adriana  
 Dr. PALAZZO, Emilio  
 Dr. BOVE, Víctor  
 Dr. GARCIA, Juan José

(Del Servicio de Oncohematología -Hospital Privado)

#### RESUMEN

De una serie de 45 pacientes con tumores malignos múltiples se seleccionan 6 en quienes se sospecha relación causal entre el tratamiento oncológico efectuado para el primer cáncer y el desarrollo del segundo. En estos 6 pacientes se analiza: edad al diagnóstico inicial, primer tumor, tratamiento efectuado, resultado y sobrevivencia. La patología inicial fue ca. de mama en 3 pacientes y Hodgkin, linfoma cutáneo y Wilms en los restantes. El segundo tumor fue leucemia mieloide aguda (LMA) en 3 pacientes y linfoma mixto, ca. de tiroides y hemangioendotelioma maligno en los restantes. El período de latencia para los pacientes con LMA fue de 2 años en 1 caso y de 4 años en 2 casos. Dos de estos pacientes habían recibido XRT y quimioterapia y 1 solo quimioterapia. El factor genético pudo tener un rol en uno de estos pacientes portador de enfermedades de von Recklinghausen, con tumor de Wilms como tumor inicial. La paciente con linfoma como 2º tumor había recibido XRT y quimioterapia por ca. de mama metastásico. La paciente con ca. de tiroides había recibido XRT cervical por Hodgkin. El hemangioendotelioma se desarrolló en linfedema post-XRT. Los 3 pacientes con LMA y con hemangioendotelioma fallecieron. Reviste interés la comunicación de los "segundos tumores" en los sobrevivientes a una primera neoplasia a fin de contribuir a definir el riesgo, aclarar su patogenia y diseñar tratamientos menos "oncogénicos" en el futuro.

#### Análisis de los casos presentados:

##### Caso I:

Paciente de sexo femenino 58 años. En junio 1980 se diagnostica adenocarcinoma de mama T2 NO MO. Se realiza mastectomía y radioterapia. Durante el seguimiento centellograma óseo positivo. Se indica quimioterapia que incluyó agentes alquilantes (ciclofosfamida), antimetabolitos y antraciclinas y hormonoterapia durante cuatro años. Se obtiene remisión completa. En abril de 1988, 8 años 3 meses de la primer patología consulta por esplenomegalia. Diagnóstico: linfoma histiocítico difuso. Estadio IV (infiltración medular). Se inicia tratamiento con ciclofosfamida, prednisona, vicristina y etopósido.

Luego de tres ciclos se halla en remisión parcial.

##### Caso II:

Paciente de sexo femenino 42 años. En 1953 diagnóstico de adenocarcinoma de mama T2 NO MO. Se realiza radioterapia y ooforectomía. En 1965 nódulo en brazo derecho, metástasis de adenocarcinoma de mama. Se efectúa cirugía, radioterapia y quimioterapia con agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucilo) y antimetabolitos. Desde entonces progresión de la enfermedad hasta que en 1978 por edema de miembro, zonas equimóticas y tumorales y dolor se realiza desarticulación del miembro. Diagnóstico: hemangioendotelioma maligno. Se realiza criocoagulación y quimioterapia. No se logra control. Fallece.

**Caso III:**

Paciente de sexo femenino 25 años. En 1975 tumor mediastínico que invade pulmón y pericardio. Diagnóstico: enfermedad de Hodgkin celularidad mixta. Se indica prednisona y radioterapia a mediastino. Entra en remisión. En 1976 recaída supraclavicular. Se realiza radioterapia inguinal, lumboaórtico, axilar y supraclavicular izquierda y quimioterapia con alcaloides de la vinca, agentes alquilantes (ciclofosfamida), antimetabolitos y prednisoma durante dos años. En junio 1988, 12 años 8 meses del diagnóstico se palpa nódulo tiroideo. Se realiza tiroidectomía izquierda y derecha subtotal. Diagnóstico: adenocarcinoma papilífero. Sobrevive libre de enfermedad.

**Caso IV:**

Paciente de sexo masculino 2 años 6 meses. En junio 1982 diagnóstico de linfoma cutáneo linfocítico mal diferenciado difuso. Estadío IV (infiltración medular masiva). Realiza quimioterapia con bleomicina, antraciclina, agentes alquilantes (ciclofosfamida), alcaloides de la vinca y antimetabolitos hasta marzo de 1984.

A dos años 6 meses del diagnóstico presenta dolores articulares, blastos 70% en sangre periférica. Medulograma: infiltración del 70% por blastos Sudan +.

Diagnóstico: leucemia mieloide aguda. Se indica tratamiento con citosina arbinósido y daunoblastina. Remisión durante 4 meses. Fallece en recaída.

**Caso V:**

Paciente masculino 4 años. En febrero 1973 tumor renal derecho. Enfermedad de Von Recklinghausen. Diagnóstico: tumor de Wilms. Se realiza nefrectomía, radioterapia y quimioterapia con alcaloides de la vinca y antibiótico durante un año. En junio 1977 a 4 años 4 meses del diagnóstico ingresa por varicela hemorrágica, neumopatía y CIVD. Blastos 25% en sangre periférica. Medulograma: infiltración por blastos Sudan +. Diagnóstico: leucemia mieloide aguda. Fallece.

**Caso VI:**

Paciente de sexo femenino 57 años. En junio 1983 diagnóstico de adenocarcinoma de mama

Caso	Edad	Sexo	PRIMER TUMOR			SEGUNDO TUMOR			
			Inicio	Diagnóstico	Tratamiento	Inicio	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución
I	58a	F	1/80	Ca. de Mama T2 NO MO	Mastectomía XRT QMT Hormonoter.	4/88 8a. 3m.	Linfoma Histiocítico Difuso Estadío IV	QMT	Viva R.P.
II	42a	F	/53	Ca. de Mama T2 NO MO	Mastectomía Ooforectomía XRT	2/78 25a	Hemangio- endotelio- maligno	Criocoagul. QMT	Fallece
III	25a	F	10/75	Hodgkin Estadío IV	Cirugía XRT QMT	6/88 12a 4m.	Adenocarci- noma Tiroideo	Tiroidectomía Subtotal	Viva S.L.E.
IV	2 1/2a.	M	6/82	Linfoma Cutáneo Estadío IV	QMT	3/84 2a. 3m.	L.M.A.	QMT	Fallece
V	4a	M	2/73	Wilms Estadío I	Nefrectomía XRT QMT	6/77 4a. 4m.	L.M.A. M2		Fallece
VI	57a	F	6/83	Ca. de Mama T2 NO MO	Mastectomía XRT QMT	5/87 4a.	L.M.A. M4-M5	QMT	Fallece

T2 NO MO. Se realiza mastectomía, radioterapia y quimioterapia con agentes alquilantes (ciclofosfamida) y antimetabolitos. En 1985 metástasis óseas múltiples realiza radioterapia en diversos campos. Mayo 1987, a 3 años 11 meses del diagnóstico, pancitopenia. Medulograma: infiltración por blastos M4-M5 Sudan +. Diagnóstico: leucemia mieloide aguda. Inicia tratamiento, fallece séptica.

## DISCUSION:

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y protocolos combinados de tratamiento que prolongaron la sobrevivencia del paciente oncológico han tornado evidente el poder carcinogénico de los mismos. (1, 2). Se tratará a través de estos seis casos de describir y analizar los probables mecanismos oncogénicos.

En el primer caso, la paciente estuvo expuesta en forma prolongada a ciclofosfamida (alquilante). Se ha demostrado en diversos estudios la mayor actividad carcinogénica de los agentes alquilantes con respecto a los antimetabolitos y alcaloides de la vinca. La acción no se limitaría a un sólo órgano blando sino que afecta simultáneamente a diversos órganos y sistemas. Sin embargo el uso de ciclofosfamida por más de tres años y medio pudo generar un estado de inmunosupresión crónica asociado con mayor incidencia de cáncer, principalmente de tipo linfocítico. Esto ya ha sido descrito en pacientes con síntomas de inmunodeficiencia congénita o en transplantados renales medicados con inmunosupresores (incidencia de enfermedad maligna hasta 35 veces mayor que la población general) (5, 6, 7). (3, 4).

La descripción de enfermedad no Hodgkin en numerosos pacientes con colagenopatías y púrpura trombocitopénica idiopática tratados con esteroides, agentes alquilantes u otros citostáticos en forma crónica hace que uno deba analizar las situaciones en que éstos son indicados. No se debería en general usar agentes alquilantes u otros citostáticos en estas patologías benignas o si no durante el menor período de tiempo factible. (8, 9, 10, 11, 12).

En el segundo caso se describe la aparición de tumor de partes blandas en una zona afectada por linfedema crónico (vaciamiento axilar) y radioterapia en dos ocasiones. Los tumores inducidos por radioterapia son indistinguibles de aquéllos que ocurren naturalmente. Sin embar-

go el sarcoma osteogénico en sobrevivientes de un primer tumor tiende a ser más agresivo y refractario al tratamiento que el originado naturalmente. (13, 14, 15; 16).

La radiosensibilidad de ciertos tejidos como la mama, médula ósea y tiroides explica que leucemia, sarcomas óseos y cáncer de tiroides sean los tumores más comunes inducidos por radioterapia y podría ser la explicación al nódulo tiroideo del tercer caso. En general ocurren más frecuentemente con el uso de radioterapia de megavoltaje que de ortovoltaje. En pacientes que han recibido radioterapia a cuello y/o mediastino se debe monitorear la función tiroidea para evitar estados de hiperestimulación por hipofunción tiroidea y administrar terapia sustitutiva cuando se requiera. (13, 14, 17, 18, 19, 20).

No hay duda que la incidencia de leucemia aguda está aumentada en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Ambos reciben agentes alquilantes en el tratamiento. Estos agentes dañarían el DNA por un mecanismo de cross-linking durante la fase de reposo y así producirían efecto radiomimético. El tipo de leucemia visto (granulocítico o mielomonocítico) es igual al observado con radioterapia. (21).

Los tres pacientes con leucemia recibieron quimioterapia y/o radioterapia. El período de latencia osciló entre dos a cuatro años. Se carece de citológicos o medulogramas que revelaran hipoplasia o alteraciones mielodisplásicas que suelen preceder a la aparición de la fase leucémica. (21).

No fue posible efectuar en su momento estudios citogenéticos, de vital importancia para diferenciar pacientes con leucemia iatrogénica y de novo ya que por morfología y citoquímica es imposible.

El patrón cromosómico típico caracterizado por deleción o pérdida de los cromosomas 5, 7, 17 y posiblemente 3, la aparición de clonas hipodiploideas y la inestabilidad del cariotipo ocurren en más del 50% de las leucemias iatrogénicas y sólo en el 10% de las de novo. La diferenciación tiene importancia ya que la forma iatrogénica es refractaria al tratamiento. (18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Además del factor carcinogénico e inmunosupresor del tratamiento otro determinante importante en el desarrollo no sólo de patología

primaria sino de segundo tumor es el factor genético. Esto se observa en el quinto caso. En general, en niños sobrevivientes a patología oncológica que desarrollan un segundo tumor el 60% tiene historia familiar con incidencia aumentada de patología oncológica.

Se han publicado un total de 24 segundos tumores en 23 pacientes con Tumor de Wilms (Leucemia, carcinoma a células claras, hepatoma, condrosarcoma) y el riesgo se acentúa si se asocia con ocurrencia familiar de Tumor de Wilms o la presencia de hemihipertrofia, aniridia, hamartoma o Enfermedad de Von Recklinhausen. (18, 36, 37, 22, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

### CONCLUSION

La documentación de segundos tumores es imprescindible para determinar la incidencia y los factores predisponentes.

El riesgo cierto de segunda neoplasia debe ser valorado al decidir instaurar tratamiento con citostáticos, inmunosupresores y radioterapia de manera tal que se administre el tratamiento menos carcinogénico, durante el menor tiempo posible y sin perder efectividad.

Seguimiento a largo plazo para valorar costos/beneficios cuando es adyuvante o se realiza en niños.

No usar agentes alquilantes en patología no oncológica.

### BIBLIOGRAFIA:

1. Olsen J. "Risk of second cancer after cancer in childhood". *Cancer* 57:2.250-2254 1986.
2. Newell G., Krennertz E. "Multiple malignant neoplasms in the Charity Hospital of Louisiana Tumor Registry". *Cancer* 40:1812-1820 1977.
3. Boyland E. and Horning E. Br. J. *Cancer* 3:118-123 1949.
4. Schmahl, D. "Karzinogene Wirkung von Cyclophosphamid und Triaziclon bei Ratten". *Dtsch. Med. Wochenstr.* 92:1150-1152 1967.
5. Arsenau J., Sponzo R., Levin D., et al. "Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease". *N. Engl. J. Med.* 287:1119-1147 1972.
6. Hoover R. and Fraument K. "Risk of cancer in renal transplant recipients". *Lancet* 2:55-57 1973.
7. Kersey J., Spector B., and Good E. "Primary immunodeficiency diseases and cancer". *Int. J. Cancer*, 1:333-347 1973.
8. Nord E., Døer D., Kessler E. et al. "Sclerosing reticulum cell sarcoma following prolonged treatment with azathioprine for idiopathic thrombocytopenic purpura". *Scand. J. Haematol.* 17:321-325 1976.
9. Sneddon I. Wishart J. "Immunosupresion and malignancy". *Br. Med. J.* 4:235 1972.
10. Lipsmeyer E. "Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression". *Arthritis Rheum.* 15:183-186 1972.
11. Tannenbaum H. and Schur P. "Development of reticulum cell sarcoma during cyclophosphamide therapy". *Arthritis Rheum.* 17:15-18 1974.
12. Gonzalez F., Trujillo J. and Alexanian R. "Acute leukemia in multiple myeloma". *Ann. Intern. Med.* 86:440-443 1977.
13. Boice J. "Cancer following medical irradiation". *Cancer* 47:1081-1090 1981.
14. Hutchison G. "Late neoplastic changes following medical irradiation". *Cancer*: 1102-1107 1976.
15. Brody R., Schottenfield D. and Reid A. "Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin's disease". *Cancer* 40: 1917-1926 1977.
16. Cadman E., Cappizzi R. and Bertino J. "Acute nonlymphocytic leukemia, a delayed complication of Hodgkin's disease therapy. Analysis of 109 cases". *Cancer* 40:1280-1926 1977.
17. Favus M., Schneider A., Stachura M. et al. "Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation". *N. Engl. J. Med.* 294:1019-1025. 1976.
18. Li F. "Second malignant tumors after cancer in childhood". *Cancer* 35:1230-1235 1975.
19. Meadows A., D'Angio C., Evans A. et al. "Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children". *Cancer* 39:1903-1911, 1977.
20. Hazelow R., Nesbit M. and Dehner L. "Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population". *Cancer* 42:1185-1191 1978.

21. Penn I. "Chemical immunosupresion and human cancer". *Cancer* 34:1474-1480 1974.
22. Li F. and Jaffe N. "Progeny of childhood cancer survivors". *Lancet* 2:707-709 1974.
23. Holland J. "Epidemic acute leukemia". *N. Engl. J. Med.* 283:1165-1166 1970.
24. Hossfeld D., Holland J., Cooper R., and Ellison R. "Chromosome studies in acute leukemias developing in patients with multiple myeloma". *Cancer Res.* 35:2808-2813 1980.
25. Rowley K., Golomb H. and Vardiman J. "Non random chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease". *Blood* 58:759-767 1981.
26. Rowley J., Golomb H. and Vardinam J. "Non random chromosome abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia in patients treated for Hodgkin disease and non Hodgkin lymphomas. *Blood* 50:759-769 1977.
27. Sandberg A., Abe S., Kowalczyk J., Zedgenidze A., Takenchi J. and Kahati S. "Chromosomes and causation of human cancer and leukemia". *Cancer Genet Cytogenet.* 7:95-136 1982.
28. Pedersen-Bjergaard J., Philip P. and Nortensen B. "Acute nonlymphocytic leukemia. Preleukemia and acute myeloproliferative syndrome secondary to treatment of other malignant diseases". *Blood* 57:712-723 1981.
29. Mitelman F., Brandt L. and Nilson P. "Relation among occupational exposure to potential mutagenic carcinogenetic agents, clinical findings and bone marrow chromosomes in acute nonlymphocytic leukemia". *Blood* 52: 1229-1237 1978.
30. Golomb H., Alimena G., Rowley J. and Vardiman J. "Correlation of occupation and kariotype in adult with acute nonlymphocytic leukemia". *Blood* 60:404-411 1982.
31. Lawler S., Summersgill B. et al. "Chromosomes, leukemia and occupational exposure to leukemogenic agents". *Lancet* 2:853-854 1979.
32. Rowley J., Alimena G., Garson O., Hagemeyer A., Mitelman F. "A collaborative study fo the relationship of the morphological type of acute nonlymphocytic leukemia with patient age and kariotype". *Blood* 59:1013-1021 1986.
33. Li Y, Khalid G., Hayloe F. "Correlation between chromosomal pattern cytological subtypes, response to therapy and survival in acute myeloid leukemia". *Scand. J. Haematol*, 30:265-277 1983.
34. Rowley J. "Association of specific chromosome abnormalities with type of acute leukemia and with patient age". *Cancer Res.* 41:3407-3410. 1981.
35. Brandt L., Mitelman F., Nelson P. "Chromosomes pattern and survival in acute non lymphocytic leukaemia in relation to age and occupational exposure to potential mutagenic - carcinogenic agents". *Scand. J. Haematol.* 30:227-231 1983.
36. Meadows A., Strong L., Li F. et al. "Bone sarcoma as a second malignant neoplasm in children, influence of radiation and genetic predisposition". *Cancer* 46:2603-2606 1980.
37. Li F. "Colon cancer after Wilms tumor". *J. Pediatr.* 96:954-955 1986.
38. Meadows A. and Jarret P. "Pigmented nevi, Wilms tumor and second malignant neoplasms" *J. Pediatr.* 93:889-890 1978.
39. Meadows A., D'Angio G., Mike V. et al. "Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 39:1903-1911 1977.
40. Opty J. "Adenocarcinoma of the colon following Wilms tumor". *Tumor J. of Pediatr.* 96:775 1980.
41. Reiner R., Fraumeni J. and Reddick R. "Breast carcinoma following radiotherapy of metastatic Wilms tumor". *Cancer* 40:1450-1452 1977.
42. Sabio H., Teja K., Elkón D., et al. "Adenocarcinoma of the colon following the treatment of Wilms tumor". *J. Pediatr.* 95:424-427 1979.
43. Schwartz A., Lee A. and Baum E. "Leukemia in children with Wilms tumor". *J. Pediatr.* 87:374-376 1975.