Rev. Chil. Pediatr. 61 (2): 82-86, 1990

Segundo cáncer en pacientes pediátricos

M.C. Luisa E. Sepúlveda R.¹; M.C. Victoria Beresi R.¹; M.C. Juan Quintana B.¹;
M.C. Humberto del Pozo P.¹

Second malignant tumors in children

Studies were made on the appearance of second malignant tumors (SMT) in children followed in a pediatric hospital at metropolitan Santiago, Chile, between years 1968 and 1987. A retrospective analysis identified SMT in 7 of 430 patients who survived a childhood cancer (incidence 1.62%). An 8th patient was added, whose first neoplasm was treated in another hospital. The initial diagnosis in the affected children were medulloblastoma, neuroblastoma, Wilms' tumor, retinoblastoma, Ewing's sarcoma, Hodgkin's disease and, in two cases, acute lymphocytic leukemias. The age range was 6 months to 11 years. Treatment was done by surgery in 5/8, chemotherapy in 7/8 and radiotherapy in all patients. The latent period between the diagnosis of the first cancer and the diagnosis of the SMT was 3.5 to 12 years (median 8.5 years). Osteosarcomas were the most frequent SMT (5/8). The other SMT were a rhabdomyosarcoma, a non Hodgkin lymphoma and an astrocytoma. The majority of SMT were located in the area of prior radiotherapy (6/8). In the other two cases, one had an osteosarcoma, after a bilateral retinoblastoma, which grew outside the previously treated area, and the last one consisted of a lymphoma which was identified 9 years after an acute lymphocytic leukemia. Only 3/8 SMT patients are alive after 14.21 and 34 months follow up. The other children died between 11 and 20 months after diagnosis of SMT. Notwithstanding these kinds of outcome, benefits of therapy for patients with primary tumors greatly outweigh the later risk of cancer induction in a small proportion of them.

(Key words: second cancer, radiotherapy, chemotherapy.)

El pronóstico de los pacientes con cáncer infantil ha mejorado considerablemente en los últimos años. En la actualidad es posible la curación de más del 50% de ellos, debido fundamentalmente a los adelantos en los tratamientos de cirugía, radioterapia y quimioterapia múltiple¹⁻⁷.

Sin embargo, estos tratamientos tienen complicaciones a corto plazo, por efectos tóxicos sobre las células normales del organismo y, a largo plazo, por su potencial acción oncogénica^{1, 3, 8, 9}.

Los segundos cánceres (SC) han aumentado debido a mayores sobrevividas y tiempos de seguimiento de los pacientes pediátricos oncológicos. Además, existe cierta predisposición genética a desarrollar más de un cáncer, lo que se ha hecho, también, más manifiesto en las últimas décadas, como resultado del tratamiento del primer cáncer.

El objetivo de este trabajo es describir los SC observados en nuestro servicio y sus relaciones con el tipo de cáncer inicial y el tratamiento efectuado.

MATERIAL Y PACIENTES

Se revisó la estadística del servicio de oncología del Hospital Luis Calvo Mackenna desde 1968 a 1987. En este período fueron atendidos 1.580 pacientes, de los cuales 430 terminaron su tratamiento sin mostrar evidencias de la enfermedad inicial hasta la fecha. En siete de ellos se presentó un SC histológicamente diferente del primario. Se registraron los detalles de la historia y evolución de cada uno de ellos, y se agregó un octavo caso, cuyo primer tumor fue tratado en otro hospital. Se revisó la distribución por edad, sexo, diagnóstico y tratamientos del cáncer primario, período de latencia en la aparición del SC, tratamiento y supervivencia de éste. Finalmente se analizó la relación entre el SC y la radioterapia, observando si el SC se desarrolló dentro o fuera del campo irradiado.

RESULTADOS

De los 1.580 pacientes tratados en nuestro servicio, 430 terminaron su tratamiento y permanecen sin evidencias de la enfermedad inicial hasta la actualidad. Siete de ellos presentaron un SC, lo que corresponde a una incidencia de 1,62%. En el análisis de los casos se incluye un octavo paciente, cuyo primer cáncer fue trata-

1. Servicio de Oncología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

do en otro hospital. Seis de los 8 pacientes eran de sexo masculino. La edad del conjunto fluctuó entre 6,5 y 20 años, mediana 15,5 años (tabla 1).

Los cánceres primarios eran, en un caso cada uno, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin y en dos niños leucemias linfoblásticas agudas.

El tratamiento efectuado incluyó la extirpación quirúrgica en cinco de los seis tumores sólidos (hizo excepción un paciente con retinoblastoma, por oposición paterna), radioterapia en los ocho pacientes y quimioterapia con varias drogas en siete (no se hizo esta última en un niño con linfoma de Hodgkin por corresponder al estadio I A) (tabla 1). De los agentes quimioterápicos, la ciclofosfamida se administró en cinco pacientes.

Entre el diagnóstico del primero y segundo cáncer transcurrieron entre 3,5 y 12 años, mediana 8,5 años.

Los SC fueron osteosarcomas en cinco casos, rhabdomyosarcoma en uno, astrocitoma maligno en otro y linfoma no Hodgkin en otro más. De los ocho niños que tuvieron SC, sólo viven tres, con períodos de observación entre 14 y 34 meses (tabla 1).

Seis de los ocho SC se localizaron en zona irradiada. El osteosarcoma que apareció fuera del área irradiada ocurrió en un paciente con retinoblastoma bilateral. El otro tumor fue un linfoma

Tabla 2

Segundo cáncer en pacientes pediátricos.
Distribución según zona de irradiación

2º Ca.	En zona Irrad.	Fuera zona Irrad.	Total
Osteosarcoma	4	1	5
Rabdomiosarcoma	1	—	1
Astrocitoma	1	—	1
Linfoma	—	1	1
	6	2	8

que apareció nueve años después a una leucemia linfoblástica aguda en remisión (tabla 2).

DISCUSION

La incidencia de SC fue de 1,62% en esta serie. La incidencia mundial de SC fluctúa entre 1 y 20% hasta los 20 años de seguimiento en distintas publicaciones^{1, 2, 4-6, 10, 11, 13, 14, 22}.

La aparición de SC ha aumentado en las últimas décadas a causa del incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos, debida a tratamientos multidisciplinarios más agresivos que incluyen cirugía, radioterapia y

Tabla 1

Casos	Sexo/edad diagnóstico (años)	Primer cáncer Diagnóstico y localización	Tratamiento			Latencia (meses)	Segundo cáncer Diagnóstico y localización	Seguimiento (meses)
			Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia			
1	M/11	Meduloblastoma	sí	50 Gy tumor	Proc, VCR, MTX	42	Rabdomiosarcoma mastoides der.	14 F
2	M/2	Neuroblastoma suprarrenal der.	sí	30 Gy flanco der.	CFM, VCR, ADR	52	Osteosarcoma sacroiliaco der.	20 F
3	F/8	T. Wilms izq. II Metástasis fémur izq. (3,5 años después)	sí	48 Gy fosa renal izq. 50 Gy fémur izq.	VCR, ACT CFM, VCR, ADR, ACT	48	Osteosarcoma fémur izq.	14 F
4	M/0,5	Retinoblastoma bilateral	no	35 Gy órbitas	CFM, VCR, ADR, ACT	92	Osteosarcoma tibia izq.	14 V
5	M/11	T. Ewing peroné izq.	sí	60 Gy peroné izq.	CFM, VCR, Pred, MTX, 6MP	108	Osteosarcoma tibia izq.	34 V
6	F/8	Leucemia linfoblástica aguda	no	24 Gy encéfalo	CFM, VCR, ADR, BCNU	108	Linfoma no Hodgkin anexial	20 F
7	M/8	Leucemia linfoblástica aguda	no	20 Gy encéfalo	VCR, ADR, Pred, MTX, GMP	129	Astrocitoma frontal	11 F
8	M/3	Linfoma de Hodgkin cervical izq. I.	sí	40 Gy manto		144	Osteosarcoma húmero der.	21 V

T = tumor; I ó II = estadio I ó II; Gy = Grey; Proc = Procarbazona; VCR = Vincristina; MTX = Metotrexato; CFM = Ciclofosfamida; ADR = Adriamicina; ACT = Actinomicina D; Pred = Prednisona; 6MP = 6 Mercaptopurina; CDDP = Cisplatino; F = Fallecido; V = Vivo.

quimioterapia con protocolos más complejos y efectivos.

La larga expectativa de vida de los sobrevivientes de cáncer infantil y la sensibilidad de los niños a los efectos carcinogénicos de la radioterapia sugieren la posibilidad de un período extenso de vida bajo riesgo subsecuente de nuevos cánceres, riesgo que, en estos pacientes, es 10 a 20 veces mayor que en la población general, siendo, al parecer, los factores que más contribuyen a él la predisposición genética y las terapias específicas^{1, 4, 10}.

Se ha encontrado historia familiar de susceptibilidad al cáncer en cerca de 60% de los pacientes que desarrollaron osteosarcomas como SC^{8, 24}. El factor genético ha sido demostrado claramente en los niños con retinoblastoma bilateral, los que tienen alta incidencia de SC; aunque el retinoblastoma es poco frecuente en oncología pediátrica (aproximadamente 3% del total) y menos de la mitad son de causa genética, 17% de los SC ocurrieron entre ellos¹⁰. El locus para el gen del retinoblastoma está relacionado con la aparición de otros tumores, especialmente osteosarcoma, por lo que éste se presenta a veces en sitios distantes a la irradiación^{1, 2, 4-6, 8, 10, 14}. En nuestra casuística uno de los SC fue de causa genética (caso 4): tuvo un retinoblastoma bilateral a los 6 meses de edad y, 7 1/2 años después, un osteosarcoma de extremidades. Su madre había sido operada de retinoblastoma unilateral en su infancia y, además, hay antecedentes familiares de otros cánceres.

Otras enfermedades genéticas que predisponen al SC son la neurofibromatosis, el xeroderma pigmentoso y el síndrome de carcinoma de célula basal nevoide^{6, 10}.

La exposición a un carcinógeno conocido precede por muchos años la aparición de un tumor. El período de latencia para el desarrollo del SC es más corto en los casos que tienen predisposición genética y han sido irradiados. Knudson ha sugerido que deben ocurrir dos mutaciones para los cánceres infantiles. La primera puede ser en una célula germinal y la segunda en una célula somática. Para los casos no heredados ambas mutaciones ocurren en células somáticas. En ellos la radioterapia, probablemente, produce la primera mutación y los factores externos la segunda¹⁵.

El efecto oncogénico de la radioterapia se debe a que ésta daña al DNA, provocando mutaciones genéticas^{17, 27}. Ciertos tejidos como el

tiroides, la mama y la médula ósea son especialmente radiosensibles. Los SC inducidos por la radioterapia más comunes son los osteosarcomas, las leucemias y el cáncer tiroideo^{6, 18-21}. Las leucemias tienen menor tiempo de latencia que los tumores sólidos cuando son inducidas por radioterapia^{6, 14, 22} y su proporción como SC es menor que la de éstos, lo que se atribuye a que las altas dosis de radioterapia tienden a producir más bien muerte celular que transformación leucémica^{1, 2, 21}.

Los riesgos de SC con los equipos actuales de radioterapia, que usan megavoltios, con lo cual se reduce la absorción por piel y huesos, son menores que con los antiguos de ortovoltaje^{1, 2, 6, 13, 21}. La dosis de radioterapia es directamente proporcional al riesgo de cáncer óseo^{10, 16}. En un estudio previo, 75% de los SC fue asociado a la radioterapia⁴. Todos nuestros pacientes recibieron cobaltoterapia y en 6/8 los SC ocurrieron en áreas previamente irradiadas, por lo que éstos pueden considerarse secundarios a aquélla.

La acción carcinogénica de la quimioterapia ha sido demostrada en animales de experimentación, siendo más potente en los agentes alquilantes. Estos forman reactantes electrofílicos por activación espontánea o enzimática y dañan la célula por unión a las macromoléculas nucleofílicas, incluyendo el DNA^{23, 25}. Esta evidencia en el hombre es menos clara. Los agentes específicos más frecuentemente implicados son la ciclofosfamida, el metotrexato y la combinación de procarbazona, prednisona, vincristina y agentes alquilantes. Los menos potentes, en este sentido, son los antimetabolitos^{2, 22-24}. De nuestros 8 pacientes 5 recibieron ciclofosfamida. Sin embargo, la influencia oncogénica de la quimioterapia puede estar oscurecida en ellos, por los muy intensos efectos de la radioterapia asociada.

Cuando se usan conjuntamente radioterapia y quimioterapia los riesgos de SC son mayores y el tiempo de latencia es más corto^{1, 11}. Se ha visto que la quimioterapia agresiva con varios agentes, asociada con grandes dosis de radiación, en el tratamiento del linfoma de Hodgkin, aumenta hasta 20% en 20 años el riesgo de leucemia linfoblástica posterior^{3, 4, 8, 16, 18, 24, 25, 27}. Este sinergismo es aún mayor cuando se usa el esquema MOPP (combinación de mostaza nitrogenada, oncovín, procarbazona y prednisona), en vez del ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina)^{11, 26, 27}. En cambio, la actinomicina

D junto con la radioterapia parece reducir el riesgo del SC^{5, 8, 25}.

El SC más frecuente en nuestra serie fue el osteosarcoma, 5/8, lo que concuerda con otras experiencias^{5, 6, 10, 15}. Los tipos de tumores de los SC no son, generalmente, los que tienden a ocurrir como cáncer primario en niños. Ningún SC fue tumor embrionario, lo que sugiere que éstos son inducidos precozmente, tal vez en el período fetal^{5, 6}. Los SC más comunes son sarcomas óseos y de tejidos blandos y su instalación en la primera década de la vida, a diferencia de su natural ocurrencia como tumor primario en la segunda o tercera década, parecería estar influenciada por agentes externos como la radioterapia⁵. Los SC que se desarrollan después de una leucemia son menos frecuentes que los que siguen a tumores sólidos. Uno de nuestros pacientes (caso 6) tuvo leucemia linfoblástica aguda y, tras nueve años de remisión completa, un linfoma no Hodgkin aneuploide que al poco tiempo sufrió transformación leucémica, por lo cual nos caben dudas si considerarlo como SC o como recaída tardía de la leucemia.

Los tumores inducidos por la radiación no pueden distinguirse de su presentación natural; sin embargo, tienden a comportarse en forma más agresiva y refractaria al tratamiento²⁷. Nuestra experiencia fue similar. De los 8 SC, 5 fallecieron y los 3 que aún siguen vivos tienen períodos más bien cortos de observación, entre 14 y 34 meses.

Para conocer y evaluar mejor los SC es necesario estudiar grandes poblaciones de pacientes oncológicos tratados y mejorados. Por esta razón, en EE.UU. y Europa se ha formado un grupo cooperativo de doce centros pediátricos de cáncer llamado "The late effects study group"⁵.

Debemos seguir el control de nuestros pacientes después de la niñez y la adolescencia, alertas a la aparición del SC y otras secuelas del tratamiento. Sin embargo, aun cuando el riesgo del SC es real los beneficios de las terapias específicas lo superan con creces. Para reducir la incidencia de SC se está tendiendo en los nuevos protocolos a bajar las dosis de radioterapia y la intensidad de la quimioterapia en aquellos cánceres menos avanzados.

RESUMEN

Se revisa la casuística de un servicio de oncología pediátrica desde 1968 a 1987. En este

período se atendieron 1.580 pacientes, 7 de los cuales sufrieron un segundo cáncer (SC). Se incluye un octavo caso, cuyo primer cáncer fue atendido en otro hospital. Los diagnósticos iniciales fueron: meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, enfermedad de Hodgkin y dos leucemias linfoblásticas agudas. El tratamiento fue cirugía en 5/8, quimioterapia en 7/8 y radioterapia en todos. La latencia entre el primero y el segundo cáncer fue de 3,5 a 12 años (mediana 8,5 años). Los SC fueron osteosarcoma en 5 casos, rabdomiosarcoma en uno, linfoma no Hodgkin en uno y astrocitoma en otro paciente. En 6/8 casos se ubicaron en la zona irradiada. Los otros dos SC fueron un osteosarcoma de extremidades, después de un retinoblastoma bilateral y un linfoma diagnosticado 9 años después de una leucemia en remisión. Sólo 3/8 pacientes con SC aún sobreviven, cumpliendo entre 14 y 34 meses de observación. Los beneficios de las terapias de los pacientes oncológicos superan en gran medida al riesgo de un segundo cáncer.

(Palabras claves: segundo cáncer, radiación, quimioterapia.)

REFERENCIAS

1. Li F.P.: Second Malignant tumors after cancer in childhood. *Cancer* 1977; 40: 1899-1902.
2. Li F.P., Cassidy J.R., Jaffe N.: Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 1975; 35: 1230-1235.
3. Meadow A.: The medical consequence of cure. *Cancer* 1986; 58: 525.
4. Byrd R.L.: Late effects of treatment of cancer in children. *Pediatric annals* 1983; 12: 450-460.
5. Mike V., Meadow A., D'Angio G.: Incidence of Second malignant neoplasms in children. Results of an international study. *The Lancet* 1982; 2: 1326-1331.
6. Meadow A.T., D'Angio C.J., Mike V. et al.: Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977; 39: 1903-1911.
7. Sutow W., Vierti T., Fernback D.: Capítulos 1, 2 y 3, en: *Clinical Pediatric Oncology*. 1977: 1-42.
8. Giulio J., D'Angio M.D.: Early and delayed complication of therapy. *Cancer* 1983; 51: 2515-2518.
9. Byrd R., M.D.: Late effects of treatment of cancer in children. En *The Pediatric Clinics of North America. Symposium on Pediatric Oncology*. 1985; 32: 846-848.
10. Meadow A.: The medical consequence of cure. *Cancer* 1986; 58: 525.
11. Nelson D.F., Cooper S., Winston M.G. et al.: Second malignant neoplasms in patients treated

- for Hodgkin's disease with radiotherapy or radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1981; 48: 2386-2393.
12. Duffner P., Cohen M.: The long term effects of Cranial Irradiation on the S.N.C.. *Cancer* 1985; 56: 1841-1846.
 13. Roger A.: Potish. The incidence of second neoplasms following megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 1985; 56: 1534-1537.
 14. Tucker M.A., D'Angio G.J., Bice J.D.: Bone Sarcomas linked to Radiotherapy and Chemotherapy in Children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588.
 15. Meadow A., Strong L.C., Li F.P.: Bone Sarcoma as malignant neoplasm in children. *Cancer* 1980; 46: 2600-2603.
 16. Meadow A., D'Angio G., Evans A.E.: Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children. *Radiology* 1975; 114: 175-180.
 17. Mosijezuk A.D., Roymann F.B. et al.: Second malignancy in acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1981; 135: 313-316.
 18. Faris M.J., Schneider A.B., Stachura M.E. et al.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. *N Engl J Med* 1976; 194: 1019-1025.
 19. Hutchinson G.B.: Rate neoplastic changes following medical irradiation. *Cancer* 1976; 37: 1102-1107.
 20. Li F.P.: Colon cancer after Wilms tumor. *J Pediatric* 1980; 96: 954-955.
 21. Haselow R., Neskit M., Dehner P.L.: Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population. *Cancer* 1978; 42: 1185-1191.
 22. Brody R.S., Schottrnfeld D., Reid A.: Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin disease. *Cancer* 1977; 40: 1917-1926.
 23. Marguardt H.: Induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 1977; 40: 1930-1934.
 24. Krause J., Ayuyang H.: Secondary no hematopoietic cancer arising following treatment of hematopoietic disorders. *Cancer* 1985; 55: 512-515.
 25. Harris C.: This carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976; 37: 1014-1023.
 26. Bartolucci A.: A cute mielogenous Leukemia as a second malignant neoplasm following the successful treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 52: 2209-2213.
 27. Cadman E.C., Capizzi R.L., Bertino J.R.: Acute Nonlymphocytic leukemia. A delayed complication of Hodgkin's disease therapy: analisis of 109 cases. *Cancer* 1977; 40: 1280-1296.