



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**NEOPLASIAS MALIGNAS SUBSECUENTES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CÁNCER TRATADOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN EL PERIODO
DE 1993-2017.**

**T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA**

**P R E S E N T A
DRA. ROCIO RAMOS LIRA**

TUTOR:

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico Hospital Infantil de México



Dra. Aurora Medina Sansón

Asesora de tesis y metodológico

Investigadora SNI II y adscrita al Servicio de Oncología

del Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis padres, éste logro es de ustedes, la constancia, dedicación y cariño que viene de ustedes.

A la Dra. Aurora Medina por la excelencia es su directriz.

A los pacientes por dejarme aprender de ellos.

INDICE

Dedicatoria	3
Resumen	5
Introducción	6

	Pág.
1. Introducción	6
2. Marco teórico	7
3. Antecedentes	19
4. Planteamiento del problema	24
5. Pregunta de investigación	24
6. Justificación	24
7. Objetivos(general, específico)	25
8. Hipótesis	25
9. Métodos	25
10. Consideraciones éticas	26
11. Plan de análisis estadístico	26
12. Descripción de variables	27
13. Resultados	29
14. Discusión	30
15. Conclusión	32
16. Limitación del estudio	32
17. Cronograma de actividades	33
18. Referencias bibliográficas	34
19. Anexos	36

RESUMEN

NEOPLASIAS MALIGNAS SUBSECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN EL PERIODO DE 1993-2017.

Introducción: las neoplasias malignas subsecuentes (NMS) comprenden aproximadamente el 18% de todos los cánceres incidentes. La aparición de segundas NMS se ha asociado con una miríada de factores, incluidos los efectos tardíos de la terapia contra el cáncer, factores etiológicos compartidos con el cáncer primario (consumo de tabaco, consumo excesivo de alcohol, obesidad, predisposición genética) e interacciones genético-ambientales.

Justificación: En la medida que la supervivencia del cáncer pediátrico aumenta, se incrementan también los casos de NMS. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (HIMFG) se reciben anualmente 200 a 250 casos nuevos de cáncer en niños y adolescentes, sin embargo desconocemos la incidencia acumulada, prevalencia de NMS, causas identificables (dosis de alquilantes, antraciclinas, empleo previo de radioterapia, predisposición genética, etc.) y los resultados que tenemos en el HIMFG en el tratamiento de estas neoplasias. Conocer la información mencionada proporciona elementos para la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento de los pacientes con NSM.

Objetivos: Describir la incidencia acumulada, prevalencia, causas identificables y resultados en el tratamiento de NMS de estas neoplasias en pacientes pediátricos con cáncer que fueron tratados en nuestro hospital durante los últimos 25 años

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo de serie de casos. Se incluyeron pacientes con neoplasias malignas subsecuentes atendidos en el Departamento de Oncología del Se realizó una exhaustiva revisión de expedientes clínicos.

Resultados: identificamos 35 NMS en 34 pacientes, lo que representa una incidencia acumulada de 0.53%. Por género: 17 del sexo femenino y 17 masculino. Las tres principales NMS son : leucemia aguda mieloide (11), sarcomas de tejidos blandos (6), tumores cerebrales (4). La curva de supervivencia se realizó por el método de Kaplan- Meier: la supervivencia media fue de 49,14 meses con un rango de 22,44 y 75,8 meses. La mediana de supervivencia fue de 10 meses. La supervivencia acumulada fue de 24.7% en los pacientes con NMS. El tiempo de seguimiento fue de 165 meses. La leucemia mieloide fue la principal NMS con una mortalidad del 100% asociada a altas dosis de inhibidores de topoisomerasas, alquilantes. Solo 11 de 22 pacientes con tumores sólidos recibieron radioterapia con una dosis promedio de 20 Gy. La mortalidad fue mayor en pacientes con LMA secundaria y STB.

Discusión: La etiología de las NMS es multifactorial. En nuestra serie encontramos una incidencia acumulada de 0.53%, que es baja comparada con otras series. De Vathaire, et al y Kony han reportado en estudios de cohorte que 5-10% de los niños tratados para una primera neoplasia desarrollan NMS. Lo anterior puede ser en parte debido a que hace 15 o 20 años nuestras tasas de supervivencia eran más bajas y los niños fallecían antes de desarrollar una segunda neoplasia, de hecho las segundas neoplasias empiezan a aparecer en los últimos 10 años de nuestro estudio. La leucemia mieloide secundaria fue la NMS más frecuente.

Conclusión: Los sobrevivientes de cáncer corren un riesgo sustancial y creciente de NMS, los profesionales de la salud deben comprender la magnitud de estos riesgos para proporcionar a las personas el asesoramiento y el seguimiento adecuados. Los pacientes con retinoblastoma tienen un riesgo aumentado de NMS a pesar del decremento del uso de RT. La distribución de los diagnósticos primarios en la población del registro es comparable a la de otros registros de la literatura internacional. Sería de gran utilidad la creación de guías clínicas relacionadas con recomendaciones para el cribado y tratamiento de los efectos tardíos resultantes de exposiciones terapéuticas utilizadas durante el tratamiento de tumores malignos pediátricos.

1- INTRODUCCION

El cáncer y su tratamiento pueden dar lugar a una variedad de factores que aumentan morbilidad y mortalidad temprana y tardía en los sobrevivientes de cáncer infantil, en comparación con la población general. Prácticamente todos los órganos pueden verse afectados por la quimioterapia, radioterapia y cirugía necesarias en el tratamiento de neoplasias malignas. En forma tardía, el tratamiento puede afectar la función de órganos, el crecimiento y desarrollo, funciones neurocognitivas, el rendimiento académico y favorecer la aparición de nuevos cánceres.

Dos de cada tres sobrevivientes de cáncer infantil desarrollarán al menos una complicación tardía relacionada con el tratamiento; en 1 de cada 4 casos, la complicación será grave y amenazará la vida. Los sobrevivientes de cáncer infantil, por lo tanto, requieren un seguimiento a largo plazo para optimizar los resultados al monitorear y tratar oportunamente los efectos tardíos que pueden ocurrir como consecuencia de la terapia antineoplásica.

Las NMS son una complicación tardía y devastadora que se presenta en pacientes que han sobrevivido a un cáncer primario. No siempre es posible precisar la causa y en general participan múltiples factores. Pueden estar asociadas con predisposición hereditaria a cáncer, ser consecuencia del tratamiento oncológico o de interacciones genético-ambientales. Debido a que actualmente la expectativa de vida después del cáncer ha aumentado gracias a nuevos esquemas de tratamiento y el uso de terapia blanco la incidencia de este problema ha aumentado a nivel mundial llegando a ser un 10% de la estadística en EE.UU pudiendo ser mayor según algunos investigadores.

Li et al encontraron que los niños sobrevivientes de cáncer tienen un 12% de probabilidad acumulada de desarrollar una neoplasia maligna subsecuente 5 a 24 años después del primer diagnóstico.

2.. MARCO TEORICO

La Sociedad Americana del Cáncer colabora cada año con el Instituto Nacional del Cáncer para calcular la incidencia, prevalencia y cifra proyectada de sobrevivientes de cáncer.

Los avances en la detección temprana y el tratamiento del cáncer han resultado en una población creciente de sobrevivientes de cáncer. A partir de 2016, había 15.5 millones de sobrevivientes de cáncer en los Estados Unidos y se estima que esta cifra aumentará a 20.3 millones para 2026. ¹

Se reconoce a un individuo como sobreviviente de cáncer desde el momento de su diagnóstico y durante el resto de su vida. La supervivencia puede dividirse en tres etapas distintas: del diagnóstico hasta el final del tratamiento, la transición del tratamiento activo a la supervivencia prolongada y la supervivencia a largo plazo. La tasa de supervivencia promedio a 5 años para cualquier cáncer diagnosticado entre 2005 y 2011 fue 69%; sin embargo, en tipos específicos de cáncer, esta cifra es mucho más alta.

Los sobrevivientes de cáncer tienen una mayor probabilidad de desarrollar una NMS, que se define como una neoplasia diferente que surge de manera independiente en un nuevo sitio o tejido, al menos dos meses después de que se diagnostica el cáncer primario. En los sobrevivientes de cáncer, el riesgo de desarrollar NMS en el transcurso de la vida puede llegar al 33%. ²

El riesgo de NMS en los sobrevivientes puede deberse a exposiciones ambientales, predisposición genética o a la terapia contra el cáncer que (quimioterapia, radioterapia). El consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, la exposición al sol y las infecciones son algunos de los factores que contribuyen al desarrollo de NMS.² La Figura 1 muestra los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de neoplasias subsecuentes.

Desde el punto de vista de la temporalidad en que se presenta una NMS con respecto a la primera neoplasia y de acuerdo a criterios del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), pueden dividirse en dos categorías: sincrónica, que es la NMS de otra estirpe histológica que se presenta en los primeros dos meses del diagnóstico, pero en coexistencia con la primera; y metacrónica, que se diagnostica dos meses posteriores y cuando ya no está activa la primera neoplasia.³

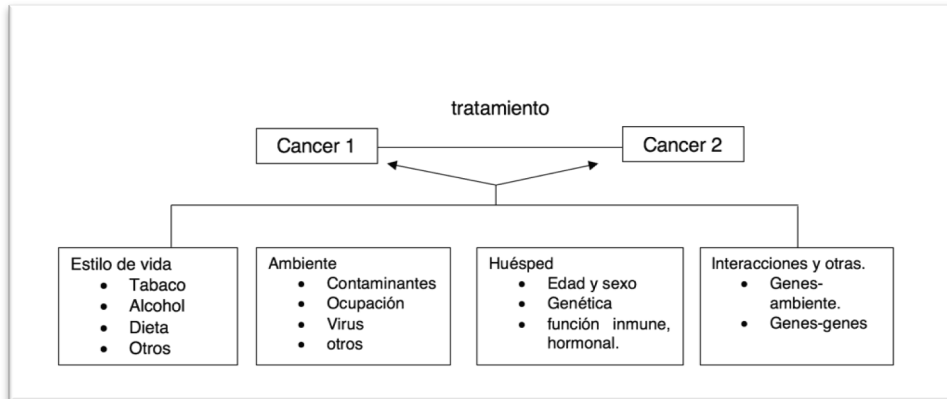


Figura 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de Neoplasias Malignas Subsecuentes

Con el incremento en la población de sobrevivientes de cáncer, la incidencia y el número total de muertes por NMS probablemente aumentarán. Según el SEER, del *National Cancer Institute*, los cánceres con las tasas de supervivencia más altas incluyen: cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, melanoma y los carcinomas de próstata, testículo y tiroides, todos los cuales tienen una tasa de supervivencia global a 5 años de más del 85%. Debido a la alta probabilidad de curación con estos diagnósticos, la gran mayoría de los pacientes se convertirán en sobrevivientes de cáncer.² La prevalencia estimada de sobrevivientes de cáncer en los Estados Unidos hasta el 1 de enero de 2016, fue de 65,190 en individuos de 0 a 14 años de edad y de 47,180 en personas de 15 a 19 años.

Los tres cánceres más comúnmente diagnosticados en niños son leucemia aguda (30%), tumores del sistema nervioso central (TSNC) (26%), incluidos tumores *borderline* y sarcomas de tejidos blandos (7%), aproximadamente la mitad de los cuales son rhabdomiosarcomas. Entre los adolescentes, los cánceres más comunes son los TSNC (20%), seguidos por la leucemia (14%) y el linfoma de Hodgkin (LH) (13%).⁴

El tratamiento de los cánceres pediátricos se basa en una combinación de terapias (cirugía, radiación, quimioterapia y terapias blanco), indicadas según histología y etapa del cáncer. El tratamiento a menudo se realiza en centros especializados y está coordinado por un equipo de expertos, incluyendo oncólogos pediatras, cirujanos, radioterapeutas, diversos subespecialistas pediatras, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos entre otros. Diversos estudios han demostrado que los adolescentes tienen mejores resultados cuando son tratados con protocolos pediátricos que cuando son manejados con esquemas para adultos y un ejemplo clásico es la leucemia linfoblástica aguda (LLA)⁴ y al menos en países

industrializados, los centros de cáncer infantil ofrecen a los pacientes adolescentes mayor oportunidad de participar en ensayos clínicos.

La tasa de supervivencia global relativa a 5 años para todos los menores de 14 años de edad ha incrementado notablemente en los últimos 30 años, del 58% para los pacientes diagnosticados entre 1975 y 1977 al 83% para los diagnosticados entre 2005 y 2011, debido a tratamientos nuevos y mejores. Por ejemplo, la tasa de supervivencia a 5 años de 2005 a 2011 fue del 89% para niños y del 76% para adolescentes para LLA , en comparación con el 69% y el 61%, respectivamente, del osteosarcoma. Los sobrevivientes de cáncer infantil pueden experimentar efectos a largo plazo (crónicos) y tardíos (que ocurren meses o años después del diagnóstico o tratamiento). Los tratamientos agresivos utilizados para los cánceres infantiles, especialmente en los años setenta y ochenta, han dado lugar a varios efectos incluido un mayor riesgo de neoplasias secundarias y cardiomiopatías. Un estudio reciente reveló que el 50% de los sobrevivientes de cáncer infantil habían desarrollado una condición de salud crónica grave o potencialmente mortal a los 50 años de edad.

La Leucemia Mieloide Aguda se ha reportado en diversas series como la Neoplasia Maligna subsecuente que ocurre con mayor frecuencia.

En comparación con las neoplasias malignas hematológicas, el riesgo relativo de los tumores sólidos relacionados con la terapia es mucho más bajo. Sin embargo, dada la mayor incidencia de fondo de tumores sólidos, el exceso de riesgo absoluto es alto. Los tumores sólidos inducidos por terapia se han caracterizado por múltiples lesiones genéticas y latencia prolongada. La etiología de los segundos cánceres primarios es compleja y está influenciada no solo por el tratamiento, sino también por el consumo de tabaco y alcohol, la función inmune y la variación genética constitucional. Los datos para el riesgo de tumores sólidos relacionados con la terapia provienen de grandes cohortes de sobrevivientes a largo plazo de LH, cáncer infantil, cáncer testicular y cáncer de mama temprano. Se ha descrito una mayor incidencia de algunos tumores sólidos secundarios en los estudios poblacionales después de la radioterapia para el cáncer de mama, el LH , el cáncer testicular, el cáncer infantil y cáncer de próstata.^{3,5}

Por otro lado, la evaluación del riesgo de tumores sólidos relacionados con la quimioterapia entre sobrevivientes de cáncer a largo plazo ha sido más difícil de establecer. Los tumores sólidos para los cuales se ha implicado quimioterapia específica incluyen el cáncer de vejiga después de la ciclofosfamida o la clornafazina, y quizás el cáncer de oseo después de la terapia con agente alquilante. Entre 9,170 niños con cáncer, el riesgo actuarial de

desarrollar un cáncer óseo a los 20 años fue de 2,8 y el RR fue de 133. Un análisis de casos y controles de 64 cánceres de hueso dentro de esta cohorte encontró un riesgo de 4,7 veces para los agentes alquilantes después del ajuste para radioterapia, y hubo evidencia de una respuesta a la dosis.

Los sarcomas óseos y los tejidos blandos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma de tejidos blandos) están asociados con un mayor riesgo de SNM y de manera similar, los sarcomas son segundos tumores malignos comunes después del cáncer infantil. En un informe del CCSS, Henderson y colegas informaron que 108 de los 14372 participantes tenían sarcomas secundarios, diagnosticaron una mediana de 11 años después del diagnóstico de cáncer infantil, con un riesgo nueve veces mayor que el de la población general. El riesgo fue elevado con radioterapia (RR = 3.1), diagnóstico primario de sarcoma (RR = 10.1), antecedentes de otros neoplasias secundarios (RR = 2.2) y tratamiento con antraciclinas (RR = 2.3) o agentes alquilantes (RR = 2.2). En el CCSS, los SIR para SNM después del tejido blando primario, el sarcoma de Ewing y el osteosarcoma fueron de 5,8, 8,5 y 4,2, respectivamente. Los riesgos de sarcoma óseo secundario o de tejidos blandos fueron 19,0 veces y 8,1 veces los esperados en la población general. De particular interés es el riesgo de SNM después del diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing. En un análisis de 1166 pacientes con sarcoma de Ewing en el registro SEER que fueron tratados entre 1973 y 2005, se desarrolló una NMS en 35 pacientes. Los riesgos estimados de NMS a los 5, 10 y 20 años después del diagnóstico original fueron 2.1%, 4.4% y 8%, respectivamente. El riesgo de NMS fue mayor en los pacientes diagnosticados antes de los 20 años en los primeros años de la cohorte (aunque en 1985) y en los tratados con radioterapia. En un informe del CCSS, se informaron 36 SNM en 34 de 403. pacientes que tenían sarcoma de Ewing, con una incidencia acumulada del 9%. La SIR en todos los sobrevivientes de sarcoma de Ewing, los tratados con radiación y los no tratados con radiación fue de 5,9, 6,6 y 3,3, respectivamente. En una revisión del Hospital de Investigación Infantil St. Jude, entre 237 pacientes tratados por sarcoma de Ewing, la incidencia acumulada de SNM fue del 3% y del 4,7% a los 5 y 10 años, respectivamente, traduciéndose a un SIR de 17.8. En los Estados Unidos de América (EE. UU.) Y Canadá, el protocolo del Grupo de Oncología Infantil (COG) para el tratamiento del tumor de Wilms favorece la nefrectomía inmediata y la posterior radioterapia y quimioterapia basadas en los hallazgos patológicos posquirúrgicos. La estrategia de tratamiento para el RMS y el neuroblastoma se guía por los sistemas de estratificación de riesgo de COG desarrollados a partir de factores clínicos y biológicos tumorales.⁶ Un componente importante del tratamiento para este grupo de tumores es el uso de antraciclina, que se observa en 35%

a 40% de los pacientes con tumor de Wilms y en la mayoría de los pacientes con RMS y neuroblastoma.^{5,7} Un estudio de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) mostró que el uso de radioterapia para el tumor de Wilms pediátrico, el neuroblastoma y el retinoblastoma disminuyó del 73%, 60% y 30% en 1973-1976 a 53%, 25% y 2%, respectivamente, en 2005-2008. Como resultado del avance diagnóstico y la terapia adaptada al riesgo, se informa que las estimaciones recientes de las tasas de supervivencia a 5 años para los tumores embrionarios no del SNC están entre 49% y 77% para el RMS y 92% 99% para el retinoblastoma. La supervivencia prolongada coincide con el mayor riesgo de neoplasmas malignos secundarios (SMN), uno de los efectos tardíos más graves del tratamiento del cáncer. Uno de los estudios más grandes de tumor de Wilms muestra más de cinco veces el riesgo poblacional de SMN en los sobrevivientes diagnosticados antes de los 15 años de edad. Se informa que el riesgo acumulado de SMN después del retinoblastoma es tan alto como 47% a los 50 años después del diagnóstico inicial.

Los informes previos solo exploraron la aparición de SMN después de los tipos más comunes de tumores embrionarios no CNS infantiles, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el retinoblastoma. El riesgo general de SMN en estos sobrevivientes no ha sido examinado. También faltan pruebas que cuantifiquen el riesgo acumulado de SMN, y cómo esto varía con el tiempo y difiere entre los cinco tipos de tumores. En Canadá, se han publicado pocos datos sobre SMN entre los sobrevivientes de cáncer infantil, con pocos estudios que se centren en los registros locales de cáncer. Por lo tanto, investigamos los riesgos relativos y absolutos de SMN en estos sobrevivientes, y para maximizar el poder de estudio, combinamos datos de registro basados en población de EE. UU. Y Canadá.⁸

RB representa solo el 2% de las neoplasias malignas infantiles, con el 80% de los niños diagnosticados a los 4 años de edad. Las opciones de tratamiento incluyen enucleación, radioterapia de haz externo, braquiterapia, crioterapia, fotocoagulación, termo terapia y quimioterapia. Aunque la tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 95%, los sobrevivientes corren el riesgo de padecer tumores malignos secundarios múltiples. Aproximadamente el 40% de los casos de RB son hereditarios con una delección germinal identificable en el gen supresor tumoral Rb-1 que confiere una predisposición genética a los neoplasmas subsecuentes. Las malignidades secundarias específicas para las que los supervivientes con RB hereditario corren el mayor riesgo incluyen sarcomas de tejidos blandos, sarcomas óseos y melanoma.⁹ También aumenta el riesgo de neoplasias y tumores cerebrales en la cavidad nasal. Además, se observan riesgos elevados de

cánceres epiteliales secundarios de aparición tardía, como pulmón, mama , vejiga, colon y cuerpo uterino, como seguimiento prolongado.

El retinoblastoma es un tumor maligno raro que surge en la retina. Los pacientes con antecedentes familiares positivos de retinoblastoma y aquellos con retinoblastoma bilateral son portadores de una mutación germinal del gen RB1 y se clasifican como hereditarios (30%-40%). Los pacientes unilaterales sin antecedentes familiares (60% -70%) se clasifican como que padecen una enfermedad no hereditaria, en la que presumiblemente el retinoblastoma es causado por mutaciones somáticas del gen RB. y es el síndrome hereditario más común asociado con la NMS después del cáncer infantil.⁵ El desarrollo de segundas neoplasias malignas se produce secundariamente a los efectos de la mutación del retinoblastoma en la línea germinal que se ve aumentada por la radiación externa.^{6,10} A diferencia de los sobrevivientes de retinoblastoma no hereditario, los sobrevivientes de retinoblastoma hereditario tienen un riesgo elevado de desarrollar segundos tumores malignos. Los informes iniciales sugirieron que el mayor riesgo de segundos tumores malignos podría atribuirse a la irradiación, y demostramos que los pacientes con enfermedades hereditarias tratadas con radioterapia son más susceptibles a desarrollar segundas neoplasias malignas en comparación con los pacientes con enfermedades hereditarias tratadas con otros tipos de cáncer. Estudios posteriores demostraron que el riesgo de segundos tumores malignos también se incrementó en pacientes con retinoblastoma hereditario que solo se sometieron a enucleación. Varios estudios de cohortes han demostrado que el mayor riesgo de segundos tumores malignos entre los pacientes con retinoblastoma hereditario se debe principalmente al exceso de riesgos de sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma y melanoma tanto dentro como fuera del campo de la radioterapia.

La predisposición genética y la exposición al tratamiento son factores etiológicos en el desarrollo de neoplasias malignas secundarias. El seguimiento prolongado de una cohorte de más de 1500 RB muestra que los sobrevivientes con RB hereditaria tratados con radioterapia tienen un riesgo acumulado de malignidad secundaria tan alto como 38.2% (95% CI, 32.6%-43.8%) en 50 años de seguimiento y, en comparación, la incidencia acumulada a los 50 años de neoplasias malignas secundarias en supervivientes hereditarios no irradiados fue del 21% (IC 95%, 9,42% -35,6%) .Además, la mayoría de los sarcomas secundarios observados en RB hereditarios se diagnostican en campos de radiación previos (60% -70%), y el resto se diagnostica en ubicaciones anatómicas más allá del campo de radiación, como las extremidades inferiores, donde la dosis de dispersión no

sería etiológica Consideración. Por el contrario, los melanomas secundarios tienen más probabilidades de ser diagnosticados fuera del campo de radiación, y los riesgos para el melanoma secundario son similares tanto en supervivientes irradiados como no irradiados, lo que apoya la predisposición hereditaria para esta secundaria específica. cáncer.¹ En general, los sobrevivientes de RB no hereditario no se consideran en mayor riesgo de neoplasias secundarias excepto por los sarcomas de tejidos blandos (SIR 21.9, IC 95%, 4.5-63.7), 27 y el cáncer de mama (SIR 2.8; IC 95%, 1.1 -5.9). Se ha sugerido que el mayor riesgo de malignidades secundarias en los supervivientes con la forma no hereditaria de RB se puede atribuir a la exposición a la radiación, o posiblemente a una clasificación incorrecta de los supervivientes como formas no heredadas de BR cuando en realidad son portadores de una mutación RB-1.¹¹

Las neoplasias secundarias observadas con mayor frecuencia en los sobrevivientes hereditarios de RB son los sarcomas óseos y de tejidos blandos. Los subtipos histológicos más comunes de los sarcomas en orden de frecuencia son los leiomiomas, el fibrosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el rhabdomioma y el liposarcoma. Para los sobrevivientes de RB hereditario que recibieron radiación, el riesgo relativo de sarcomas de tejidos blandos es de más de 100 (SIR 140; IC del 95%, 96-196) en comparación con la población general de la misma edad, y el riesgo de sarcomas óseos posteriores es cerca de 400 veces (SIR 406; IC del 95%, 318-511) .25, 28,29 Al igual que otras neoplasias secundarias asociadas a la radiación, existe una relación dosis-respuesta establecida para los sarcomas secundarios de huesos y tejidos blandos. Además, los datos respaldan que la quimioterapia con agente alquilante potencia el riesgo de ambas enfermedades asociadas a la radiación sarcomas óseos y sarcomas de tejidos blandos.^{5,6,7,12}

La edad alcanzada es otro factor que altera el riesgo de neoplasias malignas secundarias. Los sobrevivientes de RB hereditario de 5 años corren el riesgo de tener un "RB trilateral", que es un tumor neuroblástico intracraneal que con mayor frecuencia afecta a la glándula pineal. Esta enfermedad secundaria rara vez se diagnostica en sobrevivientes de 5 años. De manera similar, la mayoría de las segundas neoplasias diagnosticadas en sobrevivientes de RB a los 30 años son sarcomas, y más de 30 años cánceres epiteliales, incluyendo mama, pulmón, colon, y la vejiga emerge. En un estudio basado en un registro holandés de más de 600 sobrevivientes de RB, con más de 40 años de seguimiento, después de los 40 años los cánceres epiteliales secundarios eran más comunes que los sarcomas en los sobrevivientes de BR hereditarios. Otros estudios también identificaron una diferencia de edad en la incidencia de sarcomas secundarios, con supervivientes

hereditarios de RB no irradiados de 25 años que tienen una proporción mucho menor de sarcomas (8% -14%), en comparación con sus homólogos irradiados (50%).

Las recientes caídas en la morbilidad y mortalidad tardía entre los sobrevivientes de cáncer se deben en parte a la reducción del uso de ciertos tratamientos, como la radiación craneal para leucemia aguda linfoblástica y la radiación abdominal para el tumor de Wilms. Sin embargo, incluso muchas terapias más nuevas y menos tóxicas aumentan el riesgo de enfermedades graves en los sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo.

Etiología

La etiología de las neoplasias malignas secundarias (NMS) es multifactorial. El huésped y los factores ambientales claramente juegan un papel, pero definir esas contribuciones puede ser difícil. El riesgo de presentar NMS puede modificarse por factores ambientales y del huésped que podrían aumentar el riesgo de cáncer como el estilo de vida (p. Ej., uso de tabaco y alcohol, exposición al sol y dieta), exposiciones en el lugar de trabajo, hogar a carcinógenos, virus, edad, sexo, genética, infección, función inmune, niveles hormonales e interacciones de todos estos factores. Es difícil evaluar este riesgo de manera aislada de las asociaciones genéticas conocidas o separada de la exposición a modalidades terapéuticas específicas usadas para tratar esas malignidades (por ejemplo, quimioterapia y radioterapia).¹³

Riesgo Genético

Cuando se considera el riesgo de NMS asociadas con la predisposición genética, se deben considerar los trastornos genéticos con alto riesgo de malignidad primaria y una subsecuente, así como las interacciones gene-ambiente menos definidas. La primera categoría que representa una pequeña minoría de NMS incluye cáncer de mama hereditario (BRCA1 / BRCA2), retinoblastoma hereditario, neurofibromatosis, carcinoma de células basales nevoide (BCC), síndrome de Li-Fraumeni, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Lynch síndrome), neoplasia endocrina múltiple, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso y otros síndromes.

Factores de riesgo asociados a neoplasias malignas subsecuentes

FACTOR DE RIESGO	EJEMPLO
Síndromes genéticos	Cáncer de mama hereditario(<i>BRCA1/BRCA2</i>)
	retinoblastoma hereditario
	Neurofibromatosis(NF)
	Síndrome de Li-Fraumeni
	Cáncer colorrectal hereditario sin pólipos
	Neoplasia endocrina múltiple
	Síndrome de Bloom
	Xeroderma pigmentoso
Posibles factores modificadores genéticos	Variantes polimórficas de reparación del DNA
	Metabolismo xenobiótico
	Provisión de nucleótidos
Enfermedad y tratamiento	Radioterapia
	quimioterapia
	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
	Cáncer infantil
Factores del estilo de vida	Edad
	tabaco
	alcohol
	Radiación ultravioleta
	obesidad
	Estilo de vida sedentario
	Cambios hormonales
	Virus de inmunodeficiencia humana
	Virus hepatitis B y C

Cuadro 2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de Neoplasias Malignas Subsecuentes

Cabe destacar que las mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* o *TP53* no se consideran responsables de la mayor incidencia de NMS entre los sobrevivientes de cáncer.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que resulta de una mutación en el gen NF1 en el cromosoma 11q12, no está asociada con malignidad en la mayoría de los pacientes con este síndrome sin embargo, los pacientes tienen un mayor riesgo para el desarrollo de leucemias, tumores de SNC y de la vaina del nervio periférico. Se ha informado que la NF1 fue el segundo factor de riesgo después del retinoblastoma con una predisposición a presentar NMS en niños.² El síndrome de Li-Fraumeni, que está asociado con la mutación de la línea germinal en el gen TP53 en el cromosoma 17q13, se caracteriza por un mayor riesgo de cáncer de mama, sarcoma, leucemia, tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical y tumores de células germinales gonadales. Diversos estudios han informado un exceso de tumores primarios múltiples en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, pero este fenómeno no se ha estudiado sistemáticamente.

El síndrome de Bloom, el xeroderma pigmentoso y la ataxia telangiectasia se caracterizan por presentar trastornos en la reparación del ADN que pueden predisponer a múltiples cánceres primarios, que incluyen leucemia, linfoma, cáncer de piel, sarcomas de tejidos blandos y tumores epiteliales.^{2,14}

La anemia de Fanconi es un síndrome autosómico recesivo raro que se caracteriza por inestabilidad cromosómica, susceptibilidad al cáncer e hipersensibilidad a los efectos tóxicos de los agentes al ADN, como la mitomicina C. Las neoplasias que ocurren en pacientes con anemia de Fanconi incluyen leucemia, tumores de la cabeza, cuello, vulva, el cuello uterino, esófago, hígado y cerebro. El estudio de la anemia de fanconi ha proporcionado recientemente conocimientos notables sobre los mecanismos de reparación del ADN y las vías de señalización. Nueve de los 11 genes conocidos de la anemia de Fanconi han sido estudiados (FANCA, B, C, D1 [BRCA2], D2, E, F, G y L). Todas las proteínas conocidas de la anemia de Fanconi cooperan con los productos del gen de susceptibilidad al cáncer de mama y/o ovario (BRCA1 y BRCA2) en una ruta requerida para la resistencia celular a los agentes sobre el ADN. Esta "vía BRCA de la anemia de Fanconi" es una vía de señalización activada por el daño del ADN que controla la reparación del ADN. Es importante destacar que esta vía se inactiva en ciertos cánceres incluido el cáncer de mama y de ovario, mediante la metilación de uno de los genes de la anemia de Fanconi. Estas observaciones sugieren un papel amplio e importante de la anemia de Fanconi, la vía BRCA en la carcinogénesis humana.

Polimorfismos y Riesgo de NMS

Los esfuerzos para comprender los factores del huésped que aumentan la susceptibilidad a las NMS se han centrado en polimorfismos genéticos, en genes que se sabe que están implicados en el metabolismo de fármacos y la reparación del ADN. Los genes candidatos que están implicados en el metabolismo del fármaco incluyen glutatión S-transferasas (GST), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato: quinona oxidoreductasa (NQO1) y citocromo P-450 (CYP) (145); así como los genes implicados en la reparación del ADN por escisión de nucleótidos, la reparación del ADN por escisión de bases, la reparación del desajuste del ADN y la señalización de muerte celular. GST está involucrado en el metabolismo de agentes alquilantes y otros agentes quimioterapéuticos. El polimorfismo del codón 105 en GST P1 se incrementó con LMA-t en comparación con la LMA de novo en un estudio de casos y controles. Una mutación puntual en el codón 187 de NQO1 conduce a la pérdida completa de la actividad enzimática, y se encontró un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de los alelos mutados sobre el esperado para una población en líneas celulares no malignas de 56 pacientes con LMA-t. El gen del grupo D del xeroderma pigmentoso codifica una helicasa implicada en la reparación del ADN. Se evaluó un polimorfismo funcional de lisina a glutamina en el codón 751 en 341 pacientes ancianos con LMA. Los heterocigotos y los homocigotos de glutamina tuvieron peores pronósticos y un mayor riesgo de desarrollar LMA-t. Estos pequeños estudios respaldan la hipótesis de que la variación determinada genéticamente en la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos o la capacidad de reparar el daño en el ADN causado por la quimioterapia puede alterar el riesgo de leucemias secundarias relacionadas con la quimioterapia. Se necesita investigación traslacional futura para evaluar las posibles estrategias de estratificación de riesgo o prevención basadas en perfiles farmacogenéticos.^{7,15}

Factores Ambientales

El posible papel de los factores nutricionales como factor de riesgo para NMS merece consideración. Varias investigaciones han examinado aspectos limitados del efecto de la dieta sobre la recurrencia del cáncer, como el ensayo controlado aleatorizado *Living Eating Healthy and Living* (dieta alta en vegetales y baja en grasas) para mujeres con cáncer de mama en etapa inicial, sin embargo no se han realizado evaluaciones exhaustivas de los efectos potencialmente variables de la dieta antes, durante y después de la terapia contra el cáncer o evaluaciones de su posible interacción con la susceptibilidad genética para

desarrollar una NMS. Los componentes dietéticos candidatos que merecen una evaluación adicional han sido ampliamente revisados en el contexto del cáncer de novo e incluye nutrientes esenciales (p. ej., vitaminas y ácidos grasos específicos), fuentes de energía principales (p. ej., proteínas, carbohidratos y grasas), grupos de alimentos específicos (p. ej., carnes, frutas y verduras), complementos alimenticios y otros. El consumo de tabaco es una de las principales causas de cáncer primario con fuertes asociaciones bien establecidas con tumores de pulmón y del tracto digestivo superior (cavidad oral, faringe, laringe y esófago). Los pacientes con cáncer de pulmón también demuestran un mayor riesgo de cánceres de labio, vejiga y segundo cáncer de pulmón, lo que indica el papel etiológico compartido del consumo de tabaco. El riesgo también se ve influenciado si los pacientes continuaban fumando después del desarrollo de un primer cáncer relacionado con el tabaquismo. Otros cánceres relacionados con el tabaco incluyen aquellos de páncreas, vejiga, riñón y leucemia. El consumo de alcohol está relacionado causalmente con los cánceres del tracto digestivo superior, hígado, mama y colon y recto. Los efectos sinérgicos del tabaco y el alcohol existen para los cánceres del tracto digestivo superior. Los factores endocrinos y dietéticos influyen en la patogenia de cánceres de mama, utero, ovario y colon. En general, para los cánceres que comparten factores etiológicos, los rasgos genéticos tendrán una penetrancia baja a moderada pero además impulsados por múltiples interacciones entre el gen-entorno y el gen-gen.^{7,16}

Quimioterapia

La era de la quimioterapia moderna se remonta a la década de 1940 cuando se descubrió que las mostazas de nitrógeno suprimían las líneas celulares linfoides y mieloides. En la década de 1960 se utilizó el esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) para tratar a pacientes con enfermedad de Hodgkin de manera efectiva. Actualmente, los regímenes multiterapia están disponibles de forma rutinaria para tratar prácticamente todas las formas de cáncer. Sin embargo, estas terapias pueden aumentar las complicaciones a largo plazo, incluido el riesgo de desarrollar un nuevo cáncer. Los primeros informes típicos se publicaron en 1969 y 1970 con descripciones de cáncer de vejiga después del uso de clordafazina para policitemia vera y la aparición de leucemia mieloide aguda (LMA) después de fármacos alquilantes para el mieloma múltiple.⁸ La investigación con estudios observacionales controlados en las décadas siguientes han confirmado esta asociación de leucemias secundarias con agentes alquilantes y ciertos fármacos citostáticos que se dirigen a la topoisomerasa II, como las epipodofilotoxinas. La

leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) es el cáncer reportado con mayor frecuencia después de la quimioterapia y se ha documentado después del tratamiento con agente alquilante. El riesgo de LMA-t después de la quimioterapia depende de muchos factores, incluidos el medicamento o los medicamentos administrados, la duración del tratamiento, la dosis acumulada, la intensidad de la dosis, la edad del paciente y posiblemente el uso concomitante de radioterapia. Las estimaciones de riesgo también difieren según si se incluyen los síndromes mielodisplásicos relacionados con el tratamiento (SMD-t). Similar a LMA-t estas condiciones pre leucémicas son con frecuencia fatales. La asociación de agentes quimioterapéuticos con leucemia está relacionada con su mecanismo de acción. Los agentes alquilantes se unen covalentemente al ADN y se han relacionado de manera convincente con leucemia en muchos estudios de poblaciones. Algunos agentes alquilantes son menos leucemógenos que otros; por ejemplo, la ciclofosfamida parece ser menos leucemógena que el melfalán. No obstante, el uso de ciclofosfamida para afecciones no neoplásicas, como la artritis reumatoide o la granulomatosis de Wegener, también se ha relacionado con la mayor incidencia de leucemia. Se ha demostrado que dosis intensas de ciclofosfamida son más leucemogénicas que las dosis más bajas en el cáncer de mama adyuvante. Las nitrosureas también se han asociado con leucemias secundarias.^{5,16,17} Las epipodofilotoxinas, etoposido y tenipósido, también aumentan el riesgo de leucemia, ya sea directamente o en combinación con otros agentes químicos, aunque la evidencia de una respuesta a la dosis no ha sido demostrada. Las epipodofilotoxinas se unen directamente a la topoisomerasa II lo que lleva a la rotura de los cromosomas y la muerte celular. Se ha sugerido que los agentes alquilantes y las epipodofilotoxinas pueden interactuar sinérgicamente para causar leucemia relacionada con la terapia. Las leucemias relacionadas con la epipodofilotoxina difieren de las leucemias relacionadas con el agente alquilante ya que tienen una latencia más corta, implican translocaciones en lugar de deleciones a nivel molecular y tienen un mejor pronóstico. Otros agentes quimioterapéuticos que inhiben la ADN-topoisomerasa II, como doxorubicina, epirrubicina y mitroxantrona pueden causar leucemia especialmente en combinación con agentes alquilantes.^{5,6,8,}

Los eventos genéticos que conducen a LMA-t y SMD-t se han estudiado utilizando diversas técnicas citogenéticas y moleculares. Históricamente, las deleciones del cromosoma 5q o 7q se han asociado con agentes alquilantes, mientras que las translocaciones recíprocas se han asociado con inhibidores de ADN-topoisomerasa II. Los modelos revisados han diferenciado adicionalmente la LMA-t basada en alteraciones genéticas citogenéticas y asociadas. Las deleciones en el cromosoma 7q se han asociado con aberraciones

secundarias específicas, que incluyen t(3; 21), activación de RAS, mutaciones de AML1 y p15 metilado, mientras que las deleciones del cromosoma 5q están altamente correlacionadas con cariotipos complejos y mutaciones p53. Varias translocaciones se han descrito en t-LMA. Las translocaciones de 11q23 conducen a un reordenamiento quimérico del gen MLL con uno de muchos genes asociados.

Cuadro 3. Neoplasias Malignas Subsecuentes, asociadas con el uso de quimioterapia antineoplásica

CANCERES ASOCIADOS A LA QUIMIOTERAPIA		
QUIMIOTERAPIA	NEOPLASIA PRIMARIA	NEOPLASIA SUBSECUENTE
alquilantes	Sarcoma, linfomas	Síndrome mielodisplásico, leucemia
etoposido	Sarcoma, linfoma Hodgkin	Leucemia
antraciclinas	Sarcoma, linfomas, cáncer de mama	Síndrome mielodisplásicos, leucemia
platinos	Hepatoblastoma, leucemia	leucemia

La t(8; 21) e inv (16) conducen a una alteración en los genes del factor de unión central AML1 (CBFA) en 21q22 y CBFb en 16q22, mientras que t(15; 17) conduce a la reorganización entre los genes PML y RARA. Aproximadamente del 10% al 15% de las personas que desarrollan LMA después de la quimioterapia tienen un cariotipo normal. Esta subcategoría no se ha asociado con ningún agente quimioterapéutico específico y puede representar una enfermedad de novo. Pronosticadamente, las deleciones en 5q y 7q se han asociado con resultados pobres, translocaciones 11q23 y cariotipos normales con pronósticos intermedios, mientras que t(8; 21) y t(15; 17) se han asociado con las mejores tasas de respuesta con quimioterapia intensiva. Es difícil, si no imposible, desentrañar los efectos separados de la dosis acumulada, la intensidad de la dosis y la duración de la administración, porque estas medidas están tan intercorrelacionadas; por ejemplo, los pacientes que reciben grandes exposiciones acumulativas suelen tener largas duraciones de tratamiento. La duración del tratamiento se ha propuesto como un factor adicional, con exposición continua de células madre a una corriente de agentes citotóxicos que posiblemente mejora la progresión de una célula transformada. Tratamiento para el cáncer de mama con ciclofosfamida de corta duración, alta dosis y alta intensidad; dosis estándar de doxorubicina; y el factor estimulante de colonias de granulocitos ha sido implicado en la aparición de exceso de leucemias de latencia corta. El período de riesgo de t-LMA generalmente ocurre de 2 a 10 años después del tratamiento inicial. Se observa una latencia más corta con los inhibidores de la topoisomerasa II que con los agentes alquilantes. La importancia del sexo y la edad en el riesgo futuro de LMA no está clara. Algunas series han indicado que las mujeres pueden estar en mayor riesgo que los hombres para el segundo desarrollo de cáncer en algunas series, pero no en otras. La quimioterapia para el cáncer

infantil también parece conllevar un alto riesgo de leucemia que con adolescentes en mayor riesgo que los pacientes más jóvenes en una cohorte. Debido a que la radioterapia a menudo se administra en combinación con la quimioterapia, es importante determinar si las dos modalidades juntas podrían potenciar la acción leucemogénica de cualquiera de las dos modalidades. La radioterapia a menudo se administra en dosis altas a pequeños volúmenes de tejido, resultando más en la muerte celular que en la transformación celular. El efecto leucemogénico de la radioterapia es generalmente mucho más bajo que el observado después de los agentes alquilantes.

Trasplante de Celulas Progenitoras Hematopoyéticas

Los pacientes sometidos a trasplantes de células madre alogénicas están en riesgo de una serie de malignidades secundarias. La incidencia acumulada para todos los tumores varía de 2.1 a 5.1 y el riesgo actual a los 4 años para el trastorno linfoproliferativo postrasplante (*PTLD por sus siglas en ingles*) es 1.6% mientras que el riesgo a los 15 años para los tumores sólidos varía de 6.7% a 11%. Los segundos tumores después del trasplante de células madre alogénicas a menudo se dividen en PTLD y tumores sólidos. Los factores de riesgo de malignidad después del trasplante incluyen el estado inmune, la radiación utilizada en el acondicionamiento y la exposición a virus oncogénicos, como el virus de Epstein-Barr (VEB). El PTLD sigue patrones de otros tumores malignos relacionados con el trasplante de órganos y está relacionado con el estado inmune del receptor y el VEB. El PTLD puede ocurrir varios meses después del trasplante y la latencia generalmente es menos de 4 años. Los tumores sólidos tienen una latencia más prolongada y el riesgo está relacionado con la radiación y la inmunosupresión. Los cánceres de la piel, la cavidad bucal, la tiroides y el cerebro tienen los tumores más comunes. Sin embargo, no se ha definido una asociación entre la quimioterapia previa y los segundos tumores. En un estudio de casos y controles, los tumores sólidos después de trasplantes de células madre alogénicas no se asociaron con quimioterapia previa.^{2, 13,14,18}

Radioterapia

Los datos sobre el potencial carcinogénico de la exposición a la radiación ionizante del tratamiento del cáncer, el tratamiento de otras enfermedades y las causas ambientales han estado disponibles durante varias décadas. Estos datos han demostrado que los órganos difieren en su sensibilidad para SNM y la dosis necesaria para inducir malignidad y que la latencia y la edad en el momento de la exposición siguen siendo factores de riesgo importantes. El riesgo de SNM de la radioterapia parece ser proporcional al número de células madre premalignas y el número de células que sobreviven a la radioterapia, que a

su vez están relacionadas con la muerte celular, la repoblación celular que ocurre entre fracciones y después de la última fracción, y la proporción de tasa de proliferación de células premalignas a normales. El tipo y la energía de la radiación y el transcurso del tiempo durante el cual ocurre la exposición, todos afectan el riesgo para las SNM. La radiación de baja transferencia de energía lineal, como los rayos X y los rayos gamma, es escasamente ionizante y generalmente es menos eficiente en la inducción tumoral que la radiación de transferencia de alta energía lineal de ionización densa (p. Ej., Partículas α y neutrones), para los cuales la eficacia carcinogénica no disminuye a altas dosis y puede aumentarse con el fraccionamiento y la prostración. El riesgo está relacionado con la edad al tratamiento; en general, una edad más joven se asocia con un aumento del riesgo, la dosis total y el modo de administración de radioterapia. Los períodos de latencia son largos, y el riesgo parece aumentar sin una meseta clara durante décadas después de la radioterapia.

Muchos de los datos sobre SNM en cáncer infantil provienen del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), que evalúa los resultados a largo plazo en sobrevivientes de cáncer infantil tratados entre 1970 y 1987 que sobrevivieron al menos 5 años después del diagnóstico inicial. En esta cohorte, se examinó el riesgo de SNM con respecto a las exposiciones terapéuticas, que se documentaron bien mediante la extracción del cuadro para cada participante. Además, se evaluó la dosis de la radiación para algunos análisis en profundidad del riesgo de radiación. El informe más reciente sobre neoplasmas subsecuentes del CCSS, entre 14.359 sobrevivientes, 1402 individuos tuvieron un total de 2703 neoplasmas subsecuentes, que incluyeron 802 segundos neoplasias malignas, 159 meningiomas no malignos, 169 neoplasmas benignos o in situ, y 1574 Cánceres de piel no melanoma. En el análisis multivariable, el riesgo de cualquier neoplasia subsiguiente aumentó 2,7 veces con la exposición a la radioterapia. Las relaciones dosis-respuesta también parecen diferir entre órganos con respecto al riesgo de SNM en sobrevivientes de cáncer infantil, como lo demuestra el trabajo realizado dentro del CCSS y revisado por Armstrong. Entre 116 sobrevivientes con una neoplasia subsecuente del SNC, en comparación con sujetos control que no tenían una neoplasia subsecuente del SNC, la radioterapia se asoció con un mayor riesgo de cualquier neoplasia maligna del SNC posterior, y específicamente para el glioma (odds ratio [OR] = 6,78) y meningioma (OR = 9,94). Además, se identificaron las relaciones lineales dosis-respuesta entre la dosis de radiación y el glioma secundario y el meningioma. El riesgo de cáncer de mama después de la radioterapia de tórax es ahora bien establecido. SIR (evaluación observada / esperada) para el cáncer de mama fue de 24.7 en mujeres tratadas con radioterapia de tórax en el CCSS en comparación con una SIR de 4.8 para las mujeres que no fueron tratadas con

radioterapia de tórax. En particular, la recepción de radiación ovárica redujo las tasas de cáncer de mama (RR, 0.6). En los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin que fueron tratados con radiación de tórax, la incidencia acumulada de cáncer de mama a la edad de 40 años fue de 12.9%.¹⁹

Para evaluar la relación dosis-respuesta entre la radioterapia de tórax y el desarrollo de cáncer de mama, se combinaron 120 casos confirmados de cáncer de mama con sujetos control y se identificó una relación lineal entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la dosis de radiación. En una dosis de 40 Gy en el pecho, se encontró un riesgo once veces mayor de desarrollar cáncer de mama. La pendiente de la curva dosis-respuesta se alteró cuando se consideró la dosis de radiación a los ovarios, porque la exposición a la radiación ovárica de 5 Gy o más disminuyó el riesgo de cáncer de mama.

El riesgo de SNM relacionado con la radioterapia entre los adultos tratados por cáncer difiere claramente del de los niños. En un informe de SEER, en pacientes ≥ 20 años que fueron diagnosticados con cáncer primario entre 1973 y 2002, un análisis comparó el riesgo de SNM entre los tratados con o sin radioterapia. En este grupo de 647.672 pacientes con cáncer, se desarrolló una segunda neoplasia de órgano sólido en 60.271 (9%). Para cada uno de los primeros sitios de cáncer, el RR de desarrollar una SNM asociada con radioterapia fue elevado y fue más alto para los órganos que normalmente recibieron más de 5 Gy. Como se observó en los estudios de supervivientes de cáncer infantil, el riesgo disminuyó al aumentar la edad al momento del diagnóstico y aumentó con el tiempo desde el diagnóstico. Se estimó que 3266 SNM en exceso de órganos sólidos podrían estar relacionados con la radioterapia, y 15 años después del diagnóstico, hubo un exceso de cánceres por cada 1000 pacientes tratados con radioterapia.^{16,17,18}

CAMPO RADIADO	NEOPLASIA PRIMARIA TRATADA	NEOPLASIA SUBSECUENTE
cerebro	SNC, leucemia	Tumor de SNC
cuello	Linfoma de Hodgkin	Tumor tiroideo
toracico	Linfoma de Hodgkin, wilms, sarcomas	Pulmon y mama
abdominal	Sarcomas, tumor de Wilms, hodgkin, gastrointestinal, gonadal	gonadal
Tejidos blandos	sarcomas	sarcomas
hueso	Sarcoma, retinoblastoma	sarcoma

Cuadro 4. Neoplasias malignas asociadas con el uso de Radioterapia

4.- Planteamiento del problema

El número de sobrevivientes de cáncer continúa creciendo debido a los avances en la terapia antineoplásica. Esto refleja un número creciente de nuevos diagnósticos de neoplasias malignas subsecuentes. Se estima que aproximadamente uno de cada 500 adultos jóvenes en los Estados Unidos es un sobreviviente de cáncer pediátrico y según los datos actuales de SEER, las segundas neoplasias representan el 16% (1 en 6) de los cánceres informados. Las investigaciones han demostrado que los tratamientos contra el cáncer contribuyen de manera importante al riesgo de una neoplasia subsecuente. En Mexico no existen reportes en relación a NMS, por lo que desconocemos la incidencia, características y resultado en el tratamiento de los pacientes que desarrollan neoplasias malignas subsecuentes en pacientes pediátricos con antecedente de cáncer en nuestra población.

5. Pregunta de investigación

¿ Cual es la incidencia, características y resultado en el tratamiento de los pacientes que desarrollan neoplasias malignas subsecuentes en pacientes pediátricos con antecedente de cáncer tratados en el HIMFG durante los últimos 25 años?

6. Justificación

Las neoplasias subsecuentes representan un problema creciente en los sobrevivientes de cáncer, siendo indispensable conocer sus características y aspectos epidemiológicos para entender la patogénesis y características específicas de cada NMS, con el fin de desarrollar estrategias de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento encaminadas a reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con estas NMS. Se necesitan modelos de predicción de riesgo de NMS para la toma de decisiones iniciales del tratamiento, equilibrar las posibilidades de curación de la primera neoplasia con el desarrollo de NMS e identificar los subgrupos de supervivientes de alto riesgo elegibles para el cribado.

7. Objetivos

General

1. Describir la incidencia, características y resultados del tratamiento de las neoplasias malignas subsecuentes en pacientes pediátricos con cáncer que fueron tratados en nuestro hospital durante los últimos 25 años.

Específicos

1. Calcular la incidencia anual y acumulada de neoplasias malignas subsecuentes en un periodo de 25 años.
2. Describir las características de las neoplasias subsecuentes en lo que respecta a tipo histológico, latencia, datos demográficos, tratamiento previamente administrado.
3. Identificar posibles factores de riesgo en cada caso como síndromes de cáncer familiar, antecedente de radioterapia, uso de agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II u otros agentes carcinogénicos.
4. Calcular dosis totales de agentes alquilantes y de inhibidores de topoisomerasa II utilizados para el tratamiento del cáncer primario.
5. Calcular la supervivencia de las neoplasias subsecuentes por el método de Kaplan-Meier.

8. Hipótesis

No aplica

9. Material y metodos

Diseño : Estudio retrospectivo, descriptivo de serie de casos.

Población: Pacientes sobrevivientes de cáncer que fueron tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante los últimos 25 años y desarrollaron neoplasias subsecuentes.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Edad menor de 18 años al diagnóstico de la primera neoplasia.
- Tratamiento de la primera neoplasia en el HIMFG.
- Diagnóstico confirmado de 2ª neoplasia por aspirado de médula ósea en el caso de leucemias o estudio histopatológico para tumores sólidos.

Criterios de exclusión

- Ninguno

10.- Consideraciones éticas

Este estudio se clasifica como sin riesgo, ya que se trata de un estudio retrospectivo en el que únicamente se toman datos de los expedientes clínicos, omitiendo el nombre y datos personales.

11. Plan estadístico

-Se utilizará estadística descriptiva (Medidas de dispersión y tendencia central) e inferencial con curvas de Kaplan-Meier.

Para el análisis de supervivencia, la información se analizará a través del paquete estadístico SPSS V 22.0

12. Descripción de variables:

Variables:

Edad:

Definición conceptual: edad desde el nacimiento a la fecha del diagnóstico.

Definición operacional: años y meses; tipo de variable: cuantitativa continua

Sexo:

Definición conceptual: condición orgánica que distingue masculino o femenino.

Definición operacional: masculino y femenino; tipo de variable: cualitativa nominal.

Latencia (Tiempo entre neoplasias).

Definición conceptual: Lapso de tiempo entre el diagnóstico de la primera neoplasia y el diagnóstico de la segunda neoplasia.

Definición operacional: años y meses, tipo de variable: cuantitativa continua.

Exposición a factores de riesgo:

Definición conceptual: La quimioterapia y radioterapia previa son los principales factores descritos para presentar una SN, Se debe considerar que en el caso principal de los tumores sólidos pudieran coexistir otros factores que hacen al huésped susceptible a presentar dicha patología, entre los factores que se han descrito 4 Estilo de Vida, Ambientales, Factores del Huésped y Factores de interacción.

Definición operacional: probables factores de riesgo; tipo de variable: cualitativa nominal.

Tiempo entre exposición y segunda neoplasia:

Definición conceptual: El periodo de tiempo que transcurrió entre la exposición a factores de riesgo previamente mencionados y el diagnóstico de la segunda neoplasia.

Definición operacional: meses y años; tipo de variable: cuantitativa continua.

Tratamiento para Neoplasia Sólida:

Definición conceptual: Método por el cual se trató su tumor sólido entre los cuales se encuentran Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Paliativo, Yodo radioactivo, o combinación de ellos.

Definición operacional: método de tratamiento utilizado; tipo de variable: cualitativa nominal

Radioterapia:

Definición conceptual: La radioterapia es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa.

Defición operacional: Gy; tipo de variable: numerica.

Tipo de Neoplasia secundaria:

Definición conceptual: Cualquier otra histología a la primaria con diferente código CIE.

Defición operacional: histologia encontrada; tipo de variable: cualitativa nominal

13.- Resultados

De un total de 6534 neoplasias malignas tratadas en el servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo de 25 años comprendido de enero de 1993 a diciembre de 2017, identificamos 35 NMS en 34 pacientes, lo que representa una incidencia acumulada de 0.53%.

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de estos 34 pacientes con NMS. La distribución por sexo fue: 17 mujeres y 17 hombres. La edad media al diagnóstico de la primera neoplasia fue de 4 años. Las neoplasias primarias más comunes fueron retinoblastoma (8), leucemia aguda linfoblástica (8), tumores de sistema nervioso central (4), histiocitosis de células de Langerhans (3), linfoma no Hodgkin (2), tumor de Wilms (2), tumores germinales (2), tumores de tejidos blandos (2), osteosarcoma (2) y sarcoma de Ewing (1). El tiempo promedio de latencia entre el diagnóstico de la primera y la segunda neoplasia fue de 27.2 meses con un rango de 0 a 175 meses. (Tabla 1 muestra las características generales de estos pacientes)

Las NMS incluyeron: leucemia aguda mieloide representada con el 32.4%, sarcomas de tejidos blandos 17.6%, tumores cerebrales 11.8%, osteosarcoma 8.8%, 5.9% de sarcoma de Ewing 5.9%, carcinomas mucoepidermoides 5.9%, 2.9% linfoma de Hodgkin, 2.9% leucemia aguda linfoblástica, 2.9% linfoma linfoblástico, 2.9% carcinoma de tiroides, 2.9% caso de adenocarcinoma y 2.9% caso de hepatocarcinoma. La paciente con retinoblastoma que desarrolló leucemia aguda mieloide como tercera neoplasia fue trasplantada y falleció por complicaciones relacionadas con el TCPH.

Se observó que el retinoblastoma fue el tumor primario que con mayor frecuencia desarrolló neoplasias malignas subsecuentes y la leucemia mieloide aguda fue la NMS más frecuente. Los 11 pacientes con LMA secundarias habían recibido altas dosis de etoposido, ciclofosfamida o derivados del platino para el tratamiento de la primera neoplasia y 11 de los tumores sólidos recibieron radioterapia.

De los 11 pacientes con leucemia aguda mieloide secundaria todos fallecieron por complicaciones relacionadas al tratamiento (infecciones graves). De los 6 pacientes con sarcomas de tejidos blandos 5 pacientes fallecieron, de los cuales 4 fueron por complicaciones del tratamiento y uno por progresión de la enfermedad, solo hay un paciente vivo.

En el grupo de pacientes con tumores de SNC que presentaron NMS solo sobrevivió el paciente con meningioma, mientras que los dos casos con GBM y el paciente con neurocitoma central fallecieron por progresión tumoral. Se describen solo en 4 casos la susceptibilidad genética representada por 11q23, monosomía 5 y 7, BCR-ABL positivo, mutación del exón 6 de P53 representando el 11.7% de la población, 1 era portador de rhabdomyosarcoma, otro glioblastoma multiforme, leucemia aguda linfoblástica y LNH. 11 de 22 pacientes con tumores sólidos recibieron radioterapia con una dosis promedio de 20 Gy y un rango de 0 a 60 Gy.

La curva de supervivencia de los pacientes con NMS se realizó por el método de Kaplan-Meier con los siguientes resultados: la supervivencia media fue de 49,147 meses con un rango de 22,44 y 75,8 meses. La mediana de supervivencia fue de 10 meses. La supervivencia acumulada fue de 24.7% en los pacientes con NMS. El tiempo de seguimiento fue de 165 meses. (ver grafica 1).

Se observa en la curva de Kaplan-Meier para las leucemias agudas mieloides se describe una supervivencia media de 10,8 meses con un rango de 0 a 22,6 meses. La mediana de supervivencia fue de 28 meses y siendo la supervivencia acumulada de 0%. El seguimiento de estos pacientes fue de 72 meses.(ver grafica 2)

La supervivencia en los sarcomas de tejidos presentó una supervivencia media de 29.6 meses con un rango de 5 y 54,1 meses. La mediana de supervivencia fue de 28 meses y la supervivencia acumulada fue de 22.2%. En este grupo de NMS el tiempo de seguimiento fue de 72 meses.

14. Discusion

La etiología de las NMS es multifactorial. En nuestra serie encontramos una incidencia acumulada de 0.53%, que es baja comparada con otras series. De Vathaire, et al y Kony han reportado en estudios de cohorte que 5-10% de los niños tratados para una primera neoplasia desarrollan NMS. Lo anterior puede ser en parte debido a que hace 15 o 20 años nuestras tasas de supervivencia eran más bajas y los niños fallecían antes de desarrollar una segunda neoplasia, de hecho las segundas neoplasias empiezan a aparecer en los últimos 10 años de nuestro estudio, otro factor que puede explicar esta baja incidencia es el hecho de que las tasas de abandono antes de 2005 (antes de que el Seguro Popular cubriera el tratamiento del cáncer en niños y adolescentes) alcanzaban el 30%. También es cierto que entre más largo sea el seguimiento, se encontrará un mayor número de casos de NMS. El riesgo relativo de una NMS aumenta entre menor sea el paciente al diagnóstico

de la primera neoplasia y disminuye conforme avanza la edad al momento del inicio del tratamiento antineoplásico. De hecho, en adultos se ha descrito que el riesgo acumulado a 15 años de presentar una NMS es de 11.2% con un mayor número de casos de cáncer de pulmón (2.8%, leucemia (1.5%), cáncer colorrectal (1.5%) y Ca de mama (1.2%)

En este estudio encontramos que la NMS más común fue la LMA, la cual se ha identificado como la NMS más frecuente después del tratamiento de LLA, debido al papel leucemogénico de las epipodofilotoxinas y otros inhibidores de topoisomerasa II, incluyendo doxorrubicina y mitoxantrona. La LMA secundaria conlleva un muy mal pronóstico en relación a la alta tasa de mortalidad debido tanto a complicaciones relacionadas con la intensidad del tratamiento como con la resistencia intrínseca que característicamente acompaña a la LMA secundaria.

En series pediátricas, los tumores cerebrales ocupan el tercer lugar en frecuencia como NMS, como ha sido descrito en las series de Little M et al y Walter AW, et al. En nuestra serie los tumores del SNC ocuparon el tercer lugar, precedidos por los sarcomas de tejidos blandos

La literatura describe al Osteosarcoma como una de la NMS más comunes en sobrevivientes de cáncer pediátrico y aproximadamente 25% de ellos son secundarios de Retinoblastoma, con periodos de latencia que van de 6 a 20 años. En nuestra serie no el OS ocupó el 4º sitio en frecuencia, a pesar de que el HIMFG es un centro de referencia para el tratamiento de Retinoblastoma y tuvimos un mayor número de casos de STB y 3 de los casos estaban asociados a retinoblastoma. Mientras que 2 de 3 casos de osteosarcoma estuvieron asociados a retinoblastoma.

15. Conclusión

Los sobrevivientes de cáncer corren un riesgo sustancial y creciente de NMS, los profesionales de la salud deben comprender la magnitud de estos riesgos para proporcionar a las personas el asesoramiento y el seguimiento adecuados. Los pacientes con retinoblastoma tienen un riesgo aumentado de NMS a pesar del decremento del uso de RT. La distribución de los diagnósticos primarios en la población del registro es comparable a la de otros registros de la literatura internacional. Sería de gran utilidad la creación de guías clínicas relacionadas con recomendaciones para el cribado y tratamiento de los efectos tardíos resultantes de exposiciones terapéuticas utilizadas durante el tratamiento de tumores malignos pediátricos.

16. Limitación del estudio

Debido al largo periodo del estudio hay expedientes incompletos. Por otra parte no contamos con seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes ya que muchos de ellos se dan de alta por mayoría de edad.

17.- Cronograma de actividades

ETAPA	DURACION	ACTIVIDAD
1. Planeación	4 semanas	Recabar la información general del proyecto
2. Elaboración de proyecto de investigación	12 semanas	Revisión bibliográfica del tema escogido.
3. Elaboración de metodología de la investigación		Elaboración de criterios de metodología de investigación
4. Inicio	1 año	Identificación de pacientes y toma de muestras
5. Recolección	6 semanas	Recolección y análisis estadístico de datos
6. Finalización del proyecto	2 semanas	Realización de conclusiones y resultados
7. Presentación de tesis	2 semanas	Elaboración del proyecto final de tesis

18. Referencias bibliográficas

- 1.- Goldfarb M, Rosenberg A, Li Qian et al, Impact of Latency Time on Survival for Adolescents and Young Adults With a Second Primary Malignancy. *Cancer*, 124: 1260-1268.
- 2.- Fornier DM, Bazzell, AF. Second Primary Malignancies in Cancer Survivors. *The journal for practitioners*. Volume 14, issue 4, April, 2018.
- 3.- Howe HL. A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings From December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003.
- 4.- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *A cancer journal for clinicians* 2016; 66:271-289.
- 5.- Marees T, Moll AC, Imhoff SM, et al Risk of Second Malignancies in Survivors of Retinoblastoma: More Than 40 Years of Follow-up. *Journal Natl Cancer institute* 2008;100:17771-1779.
- 6.- Tamboli D, Topham A, Singh N, Singh AD, Retinoblastoma: A SEER Dataset Evaluation for Treatment Patterns, Survival, and Second Malignant Neoplasms, *American Journal of Ophthalmology* (2015), doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.037.
- 7.- Travis LB, Rabkin CS, Morris L, et al, Cancer Survivorship — Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations. *Journal Of the National Cancer Institute*, vol 98, No.1, January 4, 2006.
- 8.- Michael C, Parry: *The chemotherapy source book*. 4ed, Lippincott Williams& Wilkins. Philadelphia 2008.
9. Lee JS, Dubois SG, Coccia PF, Bleyer A, Olin RL, Goldsby RE. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer*. 2016 Jan 1;122(1):116-123
- 10.- Ng A.K., Kenney L.B., Gilbert E.S., Travis L.B. Secondary Malignancies Across the Age Spectrum (2010) *Seminars in Radiation Oncology*, 20 (1) , pp. 67-78.
- 11.- Goldfarb M, Rosenberg A, Li Qian et al, Impact of Latency Time on Survival for Adolescents and Young Adults With a Second Primary Malignancy. *Cancer*, 124: 1260-1268.
- 12.- Schneider U, Walsh L, Risk of secondary cancers: Bridging epidemiology and modeling. *European Journal Of medical Physics*, 42(2017) 228-231.

13. Michelis FV, Kotchetkov R, et al, Long-Term Incidence of Secondary Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *iol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 945–951.
- 14.- Ghelani D, Saliba R, Lima de M, Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 56 (2005) 115–126.
- 15.- Zong X, Pole JD, Grundy PE. Second malignant neoplasms after childhood non-central nervous system embryonal tumors in North America: A population-based study. *European Journal of Cancer* 84 (2017) 173- 183.
- 15.- Morton LM, Swerlow AJ, Schaapveld M et al, Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. *ejc supplements* 12 (2014) 5-17.
- 16.- Behjati S, Gundem G, Wedge DC, Roberts ND, Tarpey PS, Cooke SL, et al. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun* 2016;7:12605.
- 17.- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, World Health Organization International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2000.
- 18.- Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, et al Second Solid Cancers After Radiation Therapy: A Systematic Review of the Epidemiologic Studies of the Radiation Dose-Response Relationship. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 86, No. 2, pp. 224e233, 2013.
- 19.- Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2272–2279.
- 20.- Travis LB, Wahnefried WD, Allan JM et al, Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 10, 289–301 (2013).
- 21.- Lee, Jean S. et al. “Second Malignant Neoplasms among Children, Adolescents and Young Adults with Wilms Tumor.” *Pediatric blood & cancer* 62.7 (2015): 1259–1264.

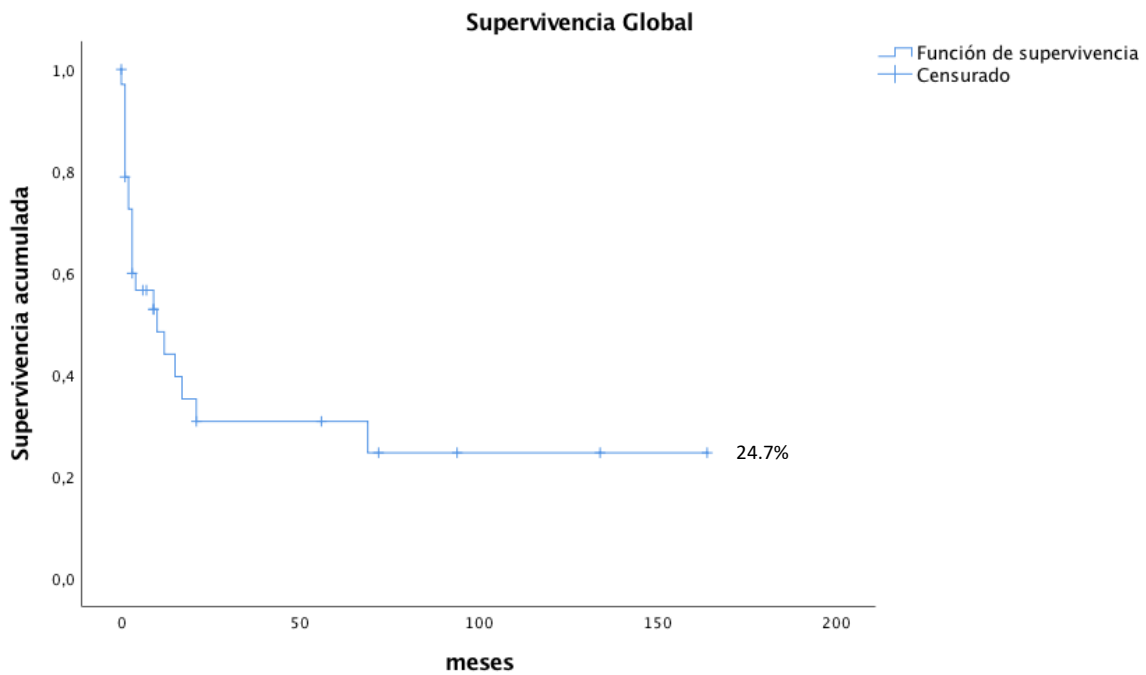
19. Anexos

TABLA 1. Características generales de los 34 pacientes neoplasias malignas subsecuentes.

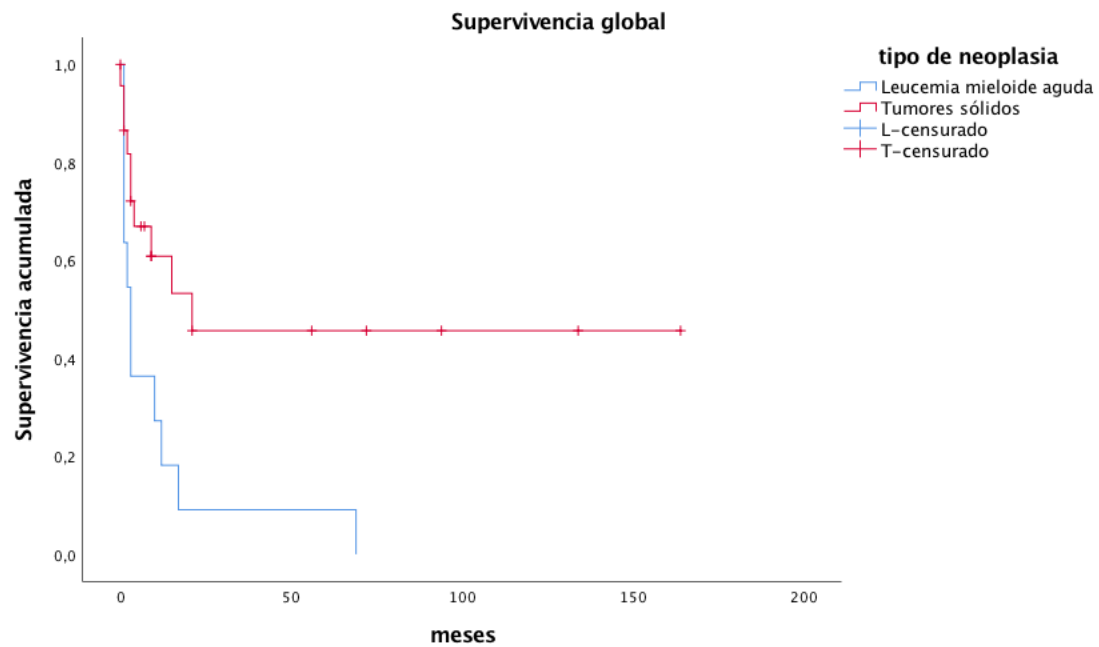
Paciente	género	Edad Diagnostico 1	Neoplasia primaria	Edad diagnostico 2	Neoplasia subsecuente	Latencia neoplasia subsecuente (meses)	radioterapia
1	M	9ª 4m	OS	11ª1m	LMA	1	no
2	M	4ª4m	LLA	8ª6m	Neurocitoma	4	si
3	M	2ª 5m	RB	8ª9m	SE	175	si
4	F	2a	RB	6ª2m	OS	7	si
5	F	3m	HCL	4ª6m	LMA	12	no
6	M	5ª3m	STB	11ª5m	LMA	3	si
7	M	9m	LNH	11ª7m	LH	164	no
8	M	8ª5m	LLA	9	STB	1	no
9	M	6ª5m	TCG	10ª1m	GBM	9	no
10	F	4	RB	7a	STB	2	si
11	F	9ª1m	LLA	18a	HCC	134	no
12	M	11ª1m	EP	14ª5m	LMA	69	si
13	M	4m	RB	11ª8m	STB	72	no
14	F	9ª3m	LLA	14ª3m	LMA	2	si
15	F	1ª5m	RB	STB 4ª6m	STB	3	si
16	M	14ª1m	OS	16ª5m	LMA	1	no
17	M	2ª2m	HCL	14ª3M	LMA	17	no
18	F	10ª5m	STB	12ª7m	LMA	2	si
19	M	12ª3m	LLA	18a	CME	94	si
20	M	3m	RB	5ª4m	OS	15	no
21	F	12ª3m	GBM	13ª3m	ADC	1	si

22	M	13ª5m	EP	15ª9m	Meningioma	21	si
23	M	3a	HCL	5ª5m	LMA	1	no
24	F	2ª3m	LNH	7ª1m	GBM	0	no
25	F	7ª5m	TCG	8ª7m	LMA	1	no
26	F	13ª3m	LLA	23a	caT	56	si
27	F	2a	RB	14ª3m	LNH	9	no
28	F	6m	RB	13ª1m	SE	6	no
29	F	10ª9m	SE	12ª1m	LLA	1	no
30	F	6a	TW	14ª2m	STB	21	si
31	M	10a	MB	15ª5m	LMA	10	no
32	F	9ª2m	TW	10ª2m	OS	2	no
33	F	3ª1m	LLA	6a	STB	3	si
34	M	1ª1m	LLA	13ª6m	CME	9	si

M=masculino F= femenino LMA= leucemia mieloide aguda OS= osteosarcoma LLA= leucemia aguda linfoblastica RB= retinoblastoma HCL= histiocitosis de células de Langerhans STB= sarcomas de tejidos blandos LNH= linfoma no Hodgkin TCG= tumor de células germinales EP= ependimoma GBM= glioblastoma multiforme SE=sarcoma de Ewing TW= tumor de wilms MB= meduloblastoma LH=linfoma Hodgkin HCC=hepatocarcinoma CME= carcinoma mucoepidermoide ADC= adenocarcinoma CaT =cáncer de tiroides



Gráfica 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global



Gráfica 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de acuerdo al tipo de neoplasia: leucemias mielodea agudas vs. Tumores sólidos