

TERÀPIA INDUCTORA DE MALALTIA: LES SEGONES NEOPLÀSIES

JOSEP FERRÍS, Ma. CARMÉ TORDERA, EMPAR VERDEGUER
i VICTÒRIA CASTEL

Secció d'Oncologia Pediàtrica. Hospital Infantil la Fe. València

Introducció

Amb el tractament antineoplàsic actual resulta paradoxal que la mateixa teràpia que utilitzem per guarir un càncer pugui esdevenir l'agent etiològic i/o inductor d'una segona neoplàsia (SN). Aquestes SN presenten en moltes ocasions una agressivitat biològica superior a la de les neoplàsies primitives.

L'efecte carcinogenètic és una de les seqüeles més alarmants per als supervivents a llarg termini de les neoplàsies pediàtriques. Els xiquets, en comparació amb els adults, tenen teòricament majors possibilitats de desenvolupar SN per:

1) Tumors primitius més fàcilment erradicables del tractament multidisciplinari (cirurgia + radioteràpia + quimioteràpia).

2) En guarir presenten una expectativa de vida molt més llarga que la dels adults.

En el present treball revisem els tres casos de SN que hem tingut a la secció d'Oncologia Pediàtrica de l'Hospital Infantil La Fe de València durant el període de 1971 a 1984.

Cas 1r. (M.J.M.A.)

Xiqueta que als 9 1/2 mesos d'edat fou diagnosticada de retinoblastoma en l'ull esquerre. Estava asimptomàtica i la tumoració li fou trobada en una revisió rutinària del fons d'ull per antecedents familiars de retinoblastoma (2 germans majors amb retinoblastoma bilateral). Fou tractada amb radioteràpia externa (4.000 rads) i crioteràpia, amb desaparició completa de la tumoració. Al cap de 5 anys presentà una massa parotídia esquerra que fou diagnosticada de rabdomiosarcoma. Tractada amb cirurgia + radioteràpia + quimioteràpia, es troba actualment sense evidència de tumors als 21 mesos d'evolució.

Cas 2n. (M.C.P.G.)

Xiqueta que fou diagnosticada de rabdomiosarcoma de regió inguinal dreta a l'edat de 3 5/12 anys. Fou tractada amb cirurgia + radioteràpia (3.750 rads) + quimioteràpia (Vincristina + Ciclofosfamida + Actinomicina-D) durant 18 mesos. Al cap de

5 3/12 anys presentà tumoració òssia de l'iliac dret que fou diagnosticada d'osteosarcoma. Tractada amb quimioteràpia (Methotrexate altes dosis + Vincristina + Adriamicina + Ciclofosfamida), evolucionà desfavorablement i morí per progressió tumoral als 15 mesos.

Cas 3r. (M.J.V.B.)

Xiqueta diagnosticada de leucèmia limfoblàstica aguda als 2 2/12 anys d'edat. Fou tractada amb quimioteràpia (Vincristina + Esteroides + L-Aspirraginasa + Methotrexate + 6-Mercaptopurina), i com inicialment tingué una infiltració meníngia, se li va irradiar l'eix cràneo-espinal amb 3.100 Rads. El tractament se suspengué als 2 1/2 anys de remissió completa. Al cap de 20 mesos fou diagnosticada d'una mieloide crònica i actualment segueix tractament amb 6-MP, amb una evolució estacionària de 12 mesos.

Discussió

Actualment, els criteris acceptats per a la definició d'una SN són els següents:

- 1) Tumoració maligna.
- 2) Tumor de diferent localització.
- 3) Temps de latència entre els dos tumors (període perllongat sense evidència de malaltia), oscil·la entre 2 anys i varies dècades.

- 4) Cal excloure la possibilitat de metàstasi.
- 5) Examen histològic sense irradiació prèvia.

La incidència, malgrat no estar suficientment analitzat aquest efecte carcinogenètic, oscil·la entre l'1-17 % dels supervivents a llarg termini de les tumoracions pediàtriques. Entre el 8-10 % d'aquestes SN són diagnosticades en les necròpsies.

Els principals factors que influeixen en el desenvolupament de les SN són:

- a) Modalitat i intensitat del tractament.
- b) Història natural de la neoplàsia primitiva.
- c) Fons genètic del pacient.

a) Modalitat-intensitat del tractament

Tant la RT com la QT tenen efecte carcinogenètic, però més del 70 % de les SN són post-RT que es produeixen tant a baixes com a altes dosis (la incidència és baixa per sota els 100 rads, després creix lentament, passa per un màxim i seguidament disminueix a mida que augmenta el total de rads). Això es basa en el fet que perquè una cèl·lula «transformada» done peu a un càncer cal que siga proliferant indefinidament i, en incrementar-se la dosi de RT, la proporció de cèl·lules transformades amb capacitat disminueix en ser destruïdes per les altes dosis de RT. A la mateixa quantitat de rads hi ha menys potencial carcinogenètic quan el cabal ha estat més xicotet i, per tant, la durada de la RT major.

També influeix la tècnica de la RT, car amb el megavoltatge s'han observat menys SN que amb la tècnica d'ortovoltatge.

La RT interna és menys cancerígena que l'externa per causa, segons pareix, del seu baix cabal.

Els teixits més sensibles als efectes de la RT són:

- t. hematopoietic
- tiroides

- mama
- pulmó
- glàndules salivals
- pell
- os
- estómac

En dosis de 200-600 rads hi ha major incidència en pacients que tenen més de 25 anys i menys de 55 anys.

L'associació de RT amb QT augmenta considerablement la freqüència de les SN. Ara per ara és impossible de saber si són efectes additius o fenòmens de co-carcinogènesis.

Al voltant del 5 % de les SN son post-QT. En l'home es difícil de valorar l'efecte carcinogenètic de la QT per:

1) Molts pacients moren del primer tumor abans que no transcórrega el període d'inducció o de latència per a la SN.

2) Les SN induïdes per la QT no sempre s'han reconegut i/o publicat.

3) L'ésser humà és pot ser menys sensible a la QT que els animals d'experimentació.

4) Avaluar la carcinogenicitat dels agents QT és complicat perquè la majoria d'aquests inhibeixen els tumors, fins i tot aquells que probablement hagen induït. A més a més hi ha la possibilitat que l'efecte oncogènic dels agents alquilants pugui ésser neutralitzat per altres agents QT com, per exemple, els antimetabòlits.

5) Avui dia la majoria dels tractaments son poli-QT i és molt difícil d'avaluar el paper de cada droga. Nogensmenys hi ha una hipòtesi no ben evidenciada que en les combinacions poli-QT la SN pot ser inhibida per intervencions metabòliques.

6) Les úniques drogues amb potencial oncogènic demostrat en l'home són els agents alquilants:

- ciclofosfamida
- chlorambucil
- mostassa nitrogenada
- bursufan
- thiotepan
- azathioprina
- melphalan

b) Història natural de la neoplàsia primitiva

S'ha observat en l'home que alguns tumors primaris predisposen a determinats tipus de SN, però això pot guardar relació amb el fet que, en tenir millor pronòstic i major percentatge de supervivents, s'hi pot desenvolupar i expressar l'agent oncogènic, mentre que en les neoplàsies primitives amb mal pronòstic, pel fet de no tenir quasi supervivents, apareixen menys SN.

Els tumors primitius més cancerigens són:

- malaltia d'Hodgkin
- mielomes
- carcinoma de mama
- leucèmia limfoide crònica
- carcinoma bronquial

En altres malalties tractades amb drogues alquilants també s'han originat neoplàsies, com passa en l'artritis i glomerulonefritis, principalment.

c) Fons genètic del pacient

En aquelles neoplàsies originades per causa genètica, l'aparició de les SN és un fet relativament freqüent. No obstant, tant la RT com la QT en potencien el desenvolupament.

En casuístiques amples de SN, el 25-30 % dels pacients tenen susceptibilitat genètica, i correspon als retinoblastomes més de la meitat dels casos.

El primer dels nostres casos fou una SN post RT que tenia, a més, predisposició genètica. El rabdomiosarcoma s'origina sobre el camp d'irradiació prèvia. En els retinoblastomes, a més a més del seu caràcter hereditari, s'ha observat la importància del factor genètic com a factor que predisposa a les SN, ja que aquestes apareixen en molts casos que no han demanat ni RT ni QT. Actualment està controlat el segon tumor, encara que el temps d'evolució és xicotet i duu medicació antimitòtica.

El segon cas també constitueix un exemple típic de SN post RT. S'ha originat sobre una zona òssia prèviament irradiada (l'osteosarcoma és el tumor d'os post-RT més freqüent). La ciclofosfamida (agent alquilant) pogué també influir molt secundàriament en la gènesi de l'osteosarcoma. En aquest cas no hi hagué fons genètic. El comportament biològic de l'osteosarcoma fou molt agressiu malgrat dur un tractament poli-QT molt intens.

El tercer cas, a causa de la meningosi, portà una irradiació més intensa i més extensa que en les LLA sense afectació neuro-meningia. En aquesta s'inclogueren zones amb capacitat hematopoètica importat (crani + raquis), i això influí sens dubte en el desenvolupament de la SN. Aquest cas no dugué agents alquilants i, malgrat no constituir un síndrome genètic reconegut, presentava antecedents cancerosos familiars. El curs evolutiu de la SN és lent, com correspon a una malaltia crònica.

Analitzant la nostra casuística veiem que el fet de disposar solament de tres casos de SN és una falsa referència respecte a la seua incidència, ja que si tenim en compte l'escàs temps de seguiment en relació al llarg temps de latència de les SN, no hi ha dubte que amb el pas del temps s'incrementaran els casos de SN entre els nostres supervivents.

Conclusions

- 1) Les SN constitueixen una de les seqüeles més alarmants per als supervivents oncològics.
- 2) Aquests supervivents deuen ésser controlats durant varies dècades.
- 3) El tractament antineoplàsic deu anar abandonant aquelles teràpies que a més a més d'altres efectes iatrogènics tinguen una capacitat oncogènica important (radioteràpia).
- 4) Cal investigar i consolidar altres teràpies sense tants riscos.

Bibliografia

1. DIANGIO, G.J. «Early and delayed complications of therapy». *Cancer* 51:2515-2518, 1983.
2. LI, F.P., CASSADY, J.R. and JAFFE N. «Risk of second Tumors in survivors of childhood cancer». *Cancer* 35:1230-1235, 1975.
3. LI, F.P. «Second malignant tumors after cancer in childhood». *Cancer* 40:1899-1902, 1977.
4. MEADOWS, A.T., DIANGIO, G.J., MIKE J. et al «Patterns of secondmalignant neoplasm in children». *Cancer* 40:1903-1911, 1977.

5. PEN, J. «Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer». *Am. J. Clin. Oncol.* 5:83-96, 1982.
6. SADOVE, A.M., BLOCK M., ROSSOF A.H. et al «Radiation Carcinogenesis in man: new primary neoplasm in fields of priori therapeutic radiation». *Cancer* 48:1139-1143, 1981.
7. SATRAN L., SKLAR, C., DHENER, L. et al. «Thyroid neoplasm after high-dose radiotherapy». *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 5:307-309, 1983.
8. SHAH, N.R., MILLER, D.R., STEINHERZ, P.G. et al «Acute monoblastic leukemia as a second malignant in metastatic neuroblastoma». *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 5:309-314, 1983.
9. SCHMÄHL, D., HABS, M., LORENZ, M. et al. «Ocurrence of second tumors in man after anti-cancer drug treatment». *Cancer Treat. Rev.* 9:167-194, 1982.
10. TUBIANA, M. «Cancers par nuisances therapeutiques: cancers et radiotherapie». *Bull Cancer* 70:47-54, 1983.
11. ZARRABI, M.H., ROSNER, F. and GRÜNWARD, H.W. «Second neoplasms in Acute Lymphoblastic Leukemia». *Cancer* 52:1712-1719, 1983.