

Segundas neoplasias primarias en los pacientes con leucemia linfocítica crónica

Second primary neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia

Yusleidy Concepción Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yuribet Caridad Borges Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0002-6555-144x>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 02/11/2021

Aceptado: 02/01/2022

Al Director:

La leucemia linfocítica crónica (LLC) constituye la más común de las leucemias diagnosticadas en los adultos,⁽¹⁾ con una evolución favorable en la mayoría de los pacientes y una supervivencia a los 5 años del 85 %.^(1,2) Un gran número de pacientes con LLC nunca requerirán tratamiento medicamentoso y solo se mantendrá la vigilancia continua de la enfermedad,⁽³⁾ pero en cualesquiera de los casos, los pacientes pueden verse afectados por otros problemas de salud, y aquellos que utilizan tratamiento de quimioterapia, su mayor preocupación es volver a enfrentar la actividad de la enfermedad.^(3,4)

Si una neoplasia regresa después del tratamiento, se le denomina recaída, pero se puede desarrollar una nueva neoplasia y a esto se le llama segunda neoplasia primaria (SNP).

En el 1932 Warren y Gates,⁽⁵⁾ definieron que la SNP es aquella que se produce con al menos 2 cm de distancia al tumor primario y con al menos 5 años de diferencia en el tiempo entre uno y otro, además no debe ser una metástasis del primero y ambos deben tener confirmación histológica. Aunque la idea original se relacionaba con cánceres primarios de la cavidad oral y orofaríngea, el concepto de SNP se ha modificado y expandido a todo tipo de histologías, ubicaciones y relaciones temporales entre la primera y SNP, siendo hoy en día un concepto muy amplio.⁽⁵⁾

En la actualidad el término se emplea para hacer referencia a los cánceres ocurridos en sobrevivientes de cáncer, asociados a las propias terapias oncológicas o debido a la persistente exposición a factores de riesgo o carcinógenos como: tabaco, alcohol, carcinógenos ambientales, a la presencia de alteraciones génicas o de la función inmune que se relacionan con la aparición de SNP llegando a ser muy frecuentes, hasta un 16 % de la incidencia total de cáncer, según los datos publicados por la SEER (siglas del inglés Surveillance, Epidemiology and End Results).⁽²⁾

Luego de varios años de estudio se conoce que la LLC es una malignidad asociada a una larga supervivencia, donde el riesgo de SNP es significativo, tanto de tumores sólidos como de neoplasias hematológicas y así lo reportan estudios realizados en Francia y Australia.^(6,7,8) Los pacientes con LLC pueden tener cualquier tipo de SNP, pero tienen mayor riesgo de: cáncer de piel, melanoma, cáncer de laringe, de pulmón, colorrectal, sarcoma de Kaposi y de tejidos blandos.^(9,10)

En cuanto a la segunda neoplasia primaria de estirpe hematológica que con mayor frecuencia se presentan en los pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento medicamentoso se encuentran los linfomas no Hodgkin. Estos resultados han sido publicados por Kumar y otros,⁽⁸⁾ en estudio que se extendió durante 15 años utilizando como fuente de información las bases de datos estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América y por Tsimberidou y otros,⁽¹¹⁾ en otro estudio realizado en el Instituto del cáncer de Estados Unidos de América (MD Cancer Center Institute) en el período 1985 - 2005.

En el caso de pacientes que han sido tratados con esquemas de inmunquimioterapia fundamentalmente FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab) se ha asociado con un riesgo 2,38 veces mayor de desarrollo de SNP.⁽¹²⁾ En estudio realizado por Benjamini y otros,⁽¹³⁾ demostraron, que las SNP más frecuentes son: la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico posiblemente por el efecto cancerígeno ya comprobado de los citostáticos

La etiología de la segunda neoplasia primaria entre pacientes con LLC, parece ser multifactorial, incluido un sistema inmunológico desregulado, factores de riesgo genéticos y ambientales, daño del ADN en las células madres hematopoyéticas a lo largo del tiempo y sesgo de detección debido a una mayor vigilancia en los pacientes con un diagnóstico de cáncer primario.⁽¹⁴⁾ Los mecanismos de carcinogénesis pueden variar para los diferentes grupos de edades, incluidos los factores etiológicos y las interacciones gen-ambiente y gen-gen.^(14,15) El tratamiento del cáncer para personas más jóvenes es más agresivo e involucra quimioterapia, radioterapia o ambas, y pueden tener un mayor carcinopotencial génico.⁽¹⁵⁾

Por todas estas razones los SNP constituyen un área creciente de interés en la investigación, y a los autores les motivó reflexionar sobre este tema con la finalidad de realizar, en un futuro más cercano, un análisis de las SNP en los pacientes con LLC que asisten a las consultas.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. DOI: <https://3322/caac.21442>
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Program Populations (1969-2016). National Cancer Institute, Surveillance Research Program. 2020 [acceso 25/07/2021]; Disponible en: <https://seer.cancer.gov/popdata>
3. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K, Geisler C, Hjalgrim H, Niemann CU et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. Blood Cancer J. 2016 Nov 11;6(11):e499. DOI: <https://10.1038/bcj.2016.105>

4. Concepción Fernández Y, Quintero Sierra Y, Romero González A. Actualidades terapéuticas en leucemia linfocítica crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021 Sep [acceso 07/10/2021];37(3):e1344. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300003&lng=es.
5. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal J, Snow GB, Brakrathoff RH. Second primary tumours and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. Head Neck 2002;24(2):198-206.
6. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Arnold MA, Hammond S, Howell RM et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970-2015. JAMA. 2017 Feb;317(8):814-24. DOI: <https://10.1001/jama.2017.0693>
7. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM et al. Second cancer incidence in chronic lymphocytic leukemia (cLL) patients receiving BTK inhibitors. Leukemia. 2020 Dec;34(12):3197-3205. DOI: <https://10.1038/s41375-020-0987-6>
8. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. Blood Cancer J. 2019 Sep;9(10):75 DOI: <https://10.1038/s41408-019-0237-1>
9. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB et al. Cancer survivorship genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J. Natl Cancer Inst. 2006;98(1):15-25.
10. Brewer JD, Shanafelt TD, Call TG, Cerhan JR, Roenigk RK, Weaver AL et al. Increased incidence of malignant melanoma and other rare cutaneous cancers in the setting of chronic Lymphocytic Leukemia. Int J Dermatol. 2015 Aug;54(8):e287-93 DOI: <https://10.1111/ijd.12564>
11. Tsimberidou, AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J. Clin. Oncol. 2009;27(6),904-10.
12. Swaika, A, Frank RD, Yang D, Finn LE, Jiang L, Advani P et al. Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. Cancer Med. 2018 Feb;7(2):499-507. DOI: <https://10.1002/cam4.1266>

13. Benjamini, O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S *et al.* Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma.* 2015;56(6):1643-50.
14. Solomon BM, Chaffee MS, Moreira J, Schwager SM, Cerhan JR, Call TG *et al.* Risk of non-hematologic cancer in individuals with highcount monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia.* 2016 Feb;30(2):331-6. DOI: <https://10.1038/leu.2015.235>
15. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Aug;15(8):510-527. DOI: <https://10.1038/s41571-018-0037-8>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Yusleidy Concepción Fernández: Concepción del artículo, búsqueda de bibliografía actualizada, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión a publicarse.

Yamilé Quintero Sierra: Realizó aportes importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión a publicarse.

Yuribet Caridad Borges Moreno: Realizó aportes importantes a la concepción del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión a publicarse.