



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PACIENTES
TRATADOS POR LEUCEMIA AGUDA
L I N F O B L Á S T I C A
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N:
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. MARÍA DE LOURDES GONZÁLEZ PEDROZA



TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO

MÉXICO, D.F.

2008

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PACIENTES TRATADOS POR
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:
DRA. MARÍA DE LOURDES GONZÁLEZ PEDROZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO

MÉXICO, D. F.

2008

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PACIENTES TRATADOS POR
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:
DRA. MARÍA DE LOURDES GONZÁLEZ PEDROZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

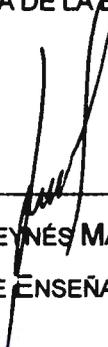
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO

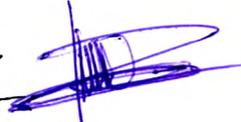
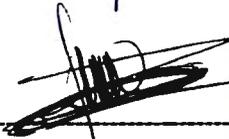
MÉXICO, D. F.

2008

NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PACIENTES TRATADOS
POR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA.



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO
CO-TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

AGRADECIMIENTOS.

Quisiera agradecerles a todas las personas que han contribuido durante mi formación como persona y como profesionista, desde mis abuelos, padres, hermanos, amigas, amigos y profesores, para lo cual no me alcanzarían las hojas para expresar a cada uno de ellos todo lo agradecida que estoy por ser parte de mi vida y haber contribuido de una manera u otra en mi formación y desarrollo profesional. Sólo quiero desearles de todo corazón que su vida este llena de salud, amor y felicidad y espero jamás defraudar el cariño y enseñanzas que me han proporcionado.

Sin embargo mi más grande agradecimiento es a **DIOS Y A LOS NIÑOS**, a **Dios** por darme la vida y haberme elegido como un instrumento en este camino y a los **Niños** por darme la oportunidad de atenderlos y vivir con ellos un poco de su dolor y fortaleza, porque ante cualquier problema que se me presenta siempre pienso "**nada se compara con el sufrimiento de ellos**". Gracias por ser un libro abierto y permitirme convivir y aprender de todos ustedes.

ÍNDICE

I. Resumen estructurado.....	2
II. Marco Teórico	3
II. 1 Antecedentes.....	3
II. 2 Clasificación inmunológica.....	5
II.3 Clasificación genética.....	6
II. 4 Terapia.....	7
II.5 Secuelas del tratamiento.....	7
III. Planteamiento del problema.....	8
IV. Justificación.....	9
V. Objetivos.....	9
V.1 Objetivo general.....	9
V.2 Objetivos específicos.....	9
VI. Material y métodos.....	10
VI.1 Tipos de estudio.....	10
VI.2 Tipos de participantes.....	10
VI.3 Características de los estudios incluidos.....	10
VI.4 Estrategias de búsqueda.....	10
VI.5 Métodos de la revisión.....	11
VII. Resultados	14
VII. 1 Reporte de caso.....	14
VII. 2 Casos y controles.....	19
VII. 3 Cohorte.....	22
VII. 4 Experimental.....	31
VII. 5 Revisión.....	35
IX. Conclusiones.....	38
X. Referencias bibliográficas.....	40

NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PACIENTES TRATADOS POR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA.

***ROGELIO A. PAREDES AGUILERA, **NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO, ***MARÍA DE LOURDES GONZÁLEZ PEDROZA**

* Jefe del Servicio de Hematología ** Hematólogo Pediatra Adscrito al Servicio de Hematología

***Residente de Hematología Pediátrica del INP.

I. Resumen estructurado

En las últimas décadas, las leucemias secundarias han sido el foco de atención de muchos investigadores y médicos alrededor del mundo, dada su incidencia y costos sociales, económicos, emocionales y familiares. Es por ello que en el presente trabajo se intenta hacer una revisión cualitativa de la bibliografía disponible a este respecto.

La leucemia aguda linfoblástica ocurre aproximadamente en el 33% de todos los niños con cáncer, el tratamiento con regimenes intensos resulta en un incremento en el número de sobrevivientes a largo plazo, sin embargo estudios de seguimiento han mostrado múltiples secuelas incluyendo el desarrollo de neoplasias malignas secundarias (NMS).

Las neoplasias malignas secundarias son una complicación tardía y devastadora en los niños tratados por leucemia aguda linfoblástica, el riesgo para desarrollar (NMS) en niños sobrevivientes a cáncer se ha estimado en seis a diez veces más que el riesgo de desarrollar un cáncer primario en el resto de la población. Li et al encontró que los niños sobrevivientes de cáncer tienen un 12% de probabilidad acumulada de desarrollar NMS en 5 a 24 años después del primer diagnóstico, la quimioterapia y radioterapia usadas en el tratamiento del cáncer primario parecen incrementar el riesgo. El uso intensivo de antimetabolitos antes y durante la irradiación craneal también acrecienta las posibilidades de desarrollar un tumor cerebral. La mediana de latencia para un tumor de alto grado es 9 años, pero de casi 20 años para los de bajo grado. Los pacientes con tumores de bajo grado tienen un pronóstico excelente, mientras que para los de alto grado el pronóstico es pobre. La leucemia aguda mieloblástica se ha asociado al tratamiento intensivo con epidofilotoxinas

(tenipósido y etopósido) y este riesgo parece depender del plan de tratamiento y el uso concomitante de otros agentes (L-asparaginasa, agentes alquilantes y quizá antimetabolitos). La supervivencia a largo plazo para estos pacientes es muy bajo incluso si reciben trasplante alogénico. No ha habido indicación de más incidencia de cáncer o malformaciones al nacimiento en los hijos de supervivientes adultos de leucemia aguda linfoblástica infantil.

Objetivo: revisión de la literatura de la incidencia y factores asociados en la presentación de neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica.

Metodología: En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos.

Resultados: Los artículos revisados fueron clasificados de acuerdo al diseño del estudio de la siguiente manera: estudio experimental, de cohorte, casos y controles, reportes de caso y artículos de revisión.

II. MARCO TEÓRICO

II. 1 ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad neoplásica que se origina de la mutación somática de un progenitor linfoide único en alguna de las fases diferenciadas de la maduración celular. El inmunofenotipo de las células neoplásicas, al diagnóstico, refleja el nivel de diferenciación alcanzado por el clon dominante. El origen clonal de la LLA ha sido comprobado por análisis citogenéticas y análisis de fragmentos de restricción en mujeres que son heterocigotas para genes polimórficos ligados al cromosoma X. El análisis del gen que codifica el receptor de la célula T o de los reordenamientos génicos de las inmunoglobulinas ha documentado la naturaleza monoclonal de la enfermedad. Las células leucémicas se dividen más lentamente y les cuesta más tiempo sintetizar el ADN que las otras células hematopoyéticas normales, pero se acumulan sin remisión, compitiendo con las células hematopoyéticas normales dando lugar a anemia, trombocitopenia y neutropenia. Al diagnóstico, las células no sólo han reemplazado a las normales en la médula sino que además se han diseminado a otros lugares extramedulares. La primera

descripción de una leucemia se acredita a Velpeau, en 1827, en 1847 Virchow acuñó el término leucemia aplicándolo a dos tipos de entidades, la esplénica y la linfática, que podían ser distinguidas por la esplenomegalia y las adenopatías engrosadas así como por las características morfológicas similares de las células leucémicas y aquellas normalmente residentes en la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Tras la definición de la leucemia como una enfermedad claramente reconocida, los médicos empezaron a usar sustancias químicas para paliarla. El primer avance provino del uso del antimetabolito 4-amino del ácido fólico (aminopterina) por la observación de Farber de que el ácido fólico podría haber acelerado la proliferación de las células leucémicas. Se observó que los niños habían alcanzado remisiones clínicas y hematológicas que duraban meses. Hidtchings y Elion sintetizaron antimetabolitos que interferían con la síntesis de purinas y pirimidinas, lo que permitió obtener la 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y el alopurinol para uso clínico. En 1950 y 1960 se introdujeron muchas drogas antileucémicas y curas ocasionales. Con la introducción de "terapia total" promulgada por Pincel en el St. Jude Children's Research Hospital, en 1962, consistía en un tratamiento en cuatro fases: inducción, remisión, consolidación o intensificación, tratamiento para la leucemia subclínica del sistema nervioso central (o tratamiento preventivo meníngeo) y una terapia prolongada de continuación. En los 70 se observó que alrededor del 50% de los pacientes podían ser curados con esta terapia innovadora. La tasa actual de curación en niños es del 80% y del 30 a 40% en los adultos.

La presentación clínica es variable, los síntomas pueden presentarse de forma insidiosa o aguda. La forma de presentación refleja el grado de afectación de la médula ósea y el grado de extensión de la enfermedad extramedular. La mayoría de los pacientes presenta fiebre causada por citocinas pirógenas liberadas por las células leucémicas, incluyendo interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral, un tercio de los paciente la fiebre proviene de una infección, pero independientemente del origen se resuelve en 72 hrs después de iniciar la terapia de inducción. La fatiga y la letargia son manifestaciones de la anemia, también se pueden presentar dolores óseos, mialgias, artralgias,

negarse a caminar, por infiltración del periostio, hueso o articulación o expansión de las células leucémicas en la cavidad medular. En algunos pacientes la necrosis de la médula puede dar un dolor óseo intenso, fiebre y valores altos de deshidrogenada láctica en suero. Otros síntomas menos frecuentes son cefalea, vómitos, alteraciones en las funciones mentales, oliguria y anuria.

Los hallazgos de laboratorio encontrados son la anemia, neutropenia y trombocitopenia y su severidad refleja el grado de infiltración de la médula por los linfoblastos. La elevación de DHL se correlaciona con el grado de infiltración leucémica y el pronóstico. La elevación del ácido úrico es frecuente en pacientes con gran masa celular leucémica que refleja un gran catabolismo acelerado de las purinas.

Es muy importante el examen cuidadoso de las células de la médula para establecer el diagnóstico de la leucemia, ya que hasta un 16% de los pacientes no tienen blastos en el frotis de sangre periférica. La fibrosis o una médula densamente empaquetada pueden dificultar el aspirado por lo que se hace necesaria una biopsia. En ocasiones se necesitan múltiples aspirados para obtener tejido diagnóstico en la necrosis medular.

II. 2 Clasificación inmunológica

Los anticuerpos que distinguen los grupos de diferenciación (CD) reconocen el mismo antígeno celular pero no necesariamente el mismo epítipo. La mayoría de los antígenos leucocitarios carecen de especificidad, por tanto, se requiere un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y para distinguir entre las diferentes subclases de células leucémicas. El panel empleado en el St Jude Children's Research Hospital incluye al menos uno de los marcadores de alta sensibilidad (CD19 para estirpe B, CD7 para estirpe T, CD13 o CD33 para las células mieloides) y un marcador altamente específico (como el CD79a citoplasmático para las células B, CD3 citoplasmático para las células T y la mieloperoxidasa citoplasmática para las células mieloides). Usando este método se puede esperar un diagnóstico de certeza en el 99% de

los casos. Se pueden subdividir de acuerdo al grado de maduración dentro del estirpe B (célula temprana pre-B, pre-B, pre-B transicional y B madura) y en el linaje T (temprano, medio y timocito tardío) La LAL pre-B (con inmunoglobulinas citoplasmáticas) ocurre en el 20% de los LA en la infancia y 10% en el adulto, se ha visto asociada a la presencia de t(1;19) con el gen de fusión E2A-PBx1. La LAL Pre-B de transición se caracteriza por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas de superficie tipo μ de cadenas pesadas sin cadenas ligeras κ o λ representa un 3% de las LAL infantiles y se asocia a recuentos leucocitarios bajos, hiperdiploidía y pronóstico favorable.

II.3 Clasificación genética

Aproximadamente un 70% de los niños y 60% de los adultos pueden ser fácilmente clasificables en grupos terapéuticos basado en el número modal de cromosomas (o el contenido de ADN estimado por citometría de flujo), reordenamientos cromosómicos específicos y los cambios genéticos moleculares. La hiperdiploidia >de 50 cromosomas y la hipodiploidia <45 cromosomas tiene relevancia clínica. La hiperdiploidia que se encuentra en un 25% de los casos en niños y el 6-7% de los adultos tiene pronóstico favorable que se refleja en una sensibilidad aumentada a la terapia con antimetabolitos o una marcada tendencia a la apoptosis. La hipodiploidia se asocia a un pronóstico desfavorable. Las traslocaciones recíprocas fenotipo-específicas son algunas de las características biológicas y clínicas más significativas en los cambios cariotípicos de las LAL. Estos reordenamientos pueden mover un elemento promotor/estimulador del gen de las cadenas pesadas o ligeras de las inmunoglobulinas o del receptor de antígeno de la célula T (TCR) beta o alfa/delta a sitios cercanos a una variedad de factores transcripcionales. Las principales translocaciones afectan a proteínas que tienen funciones críticas en la proliferación celular, diferenciación o supervivencia.

II.4 Terapia

Se han utilizado regímenes para el tratamiento de LAL-B que consisten en combinaciones de drogas que incluyen ciclofosfamida, metotrexate a (8 g/m²) citarabina (2g/m² por dosis) y agregación de etopósido en pacientes con gran masa celular leucémica en el protocolo del LMB 89 con una tasa de curación del 80%. Otros tratamientos exitosos desarrollados por el grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) en el que se emplea una combinación de agentes que incluyen ciclofosfamida fraccionada, metotrexate a 5g/m², etipósido, ifosfamida y citarabina 2g/m², así como el estudio del Pediatric Oncology Group donde se emplea ciclofosfamida fraccionada, vincristina, doxorubicina alternadas con altas dosis de metotrexate y citarabina. La terapia efectiva sobre SNC es un componente esencial de los regímenes de altas dosis para la LAL-B. El tratamiento para las leucemias de precursores B y la de células T requiere tres fases estándar: Inducción, intensificación (consolidación) y terapia continuada a largo plazo.^{1,2,3}

II.5 Secuelas del tratamiento

La complicación más devastadora es el desarrollo de un segundo cáncer, especialmente tumores cerebrales y leucemia mieloblástica aguda. Los niños que recibieron irradiación hasta los 6 años y los que presentan fusión ETV-CBFA2 son los más susceptibles de desarrollar tumores cerebrales. El uso intensivo de antimetabolitos antes y durante la irradiación craneal acrecienta la posibilidad de desarrollar un tumor cerebral. La mediana de latencia para un tumor de alto grado es de 9 años, pero de casi 20 años para los de bajo grado (meningiomas). Los pacientes con tumores de bajo grado tienen un pronóstico excelente, mientras que los que tienen alto grado es muy mala. La leucemia mieloblástica se asocia al tratamiento intensivo con epidofilotoxinas (tenipósido y etopósido) y esto depende del uso concomitante con L-asparaginasa, agentes alquilantes y antimetabolitos. La supervivencia a largo plazo para estos pacientes es muy baja incluso si reciben trasplante alogénico.

Se realizó un estudio retrospectivo de mayo de 1979 a agosto de 1988 en 786 niños con diagnóstico reciente de LLA en el St. Jude Children's Research Hospital, de los cuales 733 tuvieron remisión completa, de estos el 13% desarrolló leucemia mieloide aguda secundaria. La probabilidad acumulada de desarrollar LMA durante la primera remisión hematológica fue de 1.6% a los tres años y de 4.7% a los seis años. Las características asociadas en LAL de células T para desarrollar LAM secundaria fue la presencia de masa mediastinal, infiltración inicial a sistema nervioso central, inmunofenotipo T. El riesgo acumulado a seis años de desarrollar LMA en pacientes tratados por LAL de células T fue de 19.1% comparado con el 2.9% en pacientes tratados por LAL no T. En 12 de los 13 casos se presentaron alteraciones cromosómicas en el momento del desarrollo de la LMA, se encontraron 9 translocaciones, dos deleciones, dos inversiones y un isocromosoma. La anomalía estructural más comúnmente involucrada es el cromosoma 11, región 11q23 (8 casos), región 9p21 en dos casos y región 16p13 en dos casos. Las anomalías previas incluyen t(9;11)(p21;q23) en dos casos de M5 y inv(16)(p13q22) en los casos con eosinofilia en médula ósea.^{1,4,5}

III. Planteamiento del problema

En el marco teórico se describe que las NMS en la infancia representan un riesgo elevado estimado en 10 veces mayor que el riesgo de neoplasias malignas primarias para el resto de la población. Además de que el riesgo de desarrollar una nueva neoplasia incluyendo otro tipo de leucemias se eleva. Li y cols, encontraron que los niños sobrevivientes de cáncer presentan riesgo acumulado de 12% de desarrollar NMS en 5 a 24 años tras el diagnóstico de enfermedad neoplásica primaria; la quimioterapia y radioterapia empleadas para el tratamiento del cáncer primario parecen incrementar el riesgo. Por ello, considero de gran importancia buscar la información que a este respecto se está generando con la finalidad de ofrecer a los pacientes con estos problemas el mejor tratamiento posible y así evitar el daño secundario.

IV. Justificación

La leucemia aguda linfoblástica es el cáncer más frecuente en pediatría y los tratamientos intensivos resultan en un incremento en el número de supervivientes a largo plazo, sin embargo también se incrementa el riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias.

Esta revisión bibliográfica pretende analizar los resultados obtenidos en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica y la incidencia reportada del desarrollo asociado de neoplasias secundarias en los diferentes grupos de tratamiento, así como evaluar la asociación a algunos otros factores que contribuyen al desarrollo de estas neoplasias.

Ya que este tipo de malignidad se asocia a una alta morbi-mortalidad e incrementa la estancia intrahospitalaria y costo del tratamiento pues se ha observado una mala respuesta aún con trasplante de células hematopoyéticas.

V. Objetivos

V.1 Objetivo General:

Revisión de la literatura sobre la incidencia y factores asociados en la presentación de neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica.

V.2 Objetivos Específicos:

- Identificar la incidencia de presentación de neoplasias secundarias en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.
- Identificar la probabilidad acumulada de desarrollar neoplasia secundaria según la clasificación inmunológica.
- Identificar las alteraciones citogenéticas más frecuentemente encontradas en los pacientes quienes desarrollaron neoplasias secundarias al diagnóstico inicial y posterior al evento.

- Identificar el tiempo de desarrollo de las neoplasias secundarias posterior a la remisión completa.
- Identificar el pronóstico de los pacientes una vez desarrollada la neoplasia secundaria.

VI. Material y Métodos

VI.1 Tipos de estudio

Se incluyeron todos los diseños de estudios identificados que incluían a pacientes con Neoplasias Secundarias en pacientes tratados con leucemia aguda linfoblástica.

VI.2 Tipos de participantes

Los sujetos que conforman las diferentes poblaciones de los estudios incluidos, con neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica pertenecientes a distintos grupos de edad.

VI.3 Características de los estudios incluidos

Los artículos incluidos cuentan con información clínica sobre neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica.

VI.4 Estrategia de búsqueda

Los estudios incluidos son el resultado de la estrategia para la búsqueda general de neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica.

Búsqueda electrónica en varias bases de datos como fue MEDLINE, EMBASE, CINAHL, COCHRANE LIBRARY, LILACS, PubMed, OVID y ARTEMISA

1. Búsqueda en la lista de referencia de artículos relacionados con neoplasias secundarias en pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica. La fecha de búsqueda más reciente fue realizada en Febrero 2007.
2. El periodo de búsqueda fue del año 1980 a 2007.
3. Palabras clave: neoplasias secundarias y leucemia aguda linfoblástica.
4. Limitantes: Sólo se revisaron los artículos que se encontraban en inglés y/o español y aquéllos que se obtenían de revistas indexadas y disponibles en medios electrónicos o en bibliotecas localizadas en el Distrito Federal.

VI.5 Métodos de la revisión

Los métodos para realizar una revisión bibliográfica son diversos, entre ellos se encuentra la revisión por pares y las listas de evaluación de calidad metodológica de los estudios, ejemplos de ellos son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados y STROBE el cual se aplica a estudios observacionales. En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos, citándose a continuación:

1. Autores: se identificó al autor principal y por medio de la referencia original a los colaboradores de cada uno de los estudios revisados.

2. Año de realización: se registró el año de inicio del estudio, así como la duración del mismo.
3. Año de publicación: se registró el año en que fue aceptada la publicación y la fecha en que fue publicada.
4. País: se refiere al país de origen del estudio, así como al contexto en que se desarrolló.
5. Diseño del estudio: se refiere a la estructura metodológica del estudio, clasificándose en; cohorte, transversales, reporte de caso(s), experimentales, casos y controles y de revisión.
6. Características de los pacientes: se registró la edad de los niños, el género y características socioodemográficas.
7. Tamaño de la muestra: se refiere al número de pacientes estudiados.
8. Etiología sugerida: en caso de que se refiera en el artículo, se registra si se identificó alguna característica relacionada con la etiología.
9. Padecimientos asociados: se refiere a la coexistencia de alguna(s) enfermedad(es) a otros niveles.
10. Pruebas diagnósticas: se refiere a los estudios clínicos realizados y que permitieron llegar al diagnóstico de los pacientes.
11. Intervenciones: se refiere a las intervenciones o maniobras que fueron realizadas durante el estudio.
12. Tratamiento: se registran los tratamientos propuestos como causa de la leucemia secundaria en los pacientes estudiados.

13. Grado de evidencia: se evalúa este en cada estudio de acuerdo con el diseño del mismo, según la escala de Jovell:

- I. Adecuada: revisión sistemática con o sin metaanálisis.
- II. Adecuada: ensayo clínico controlado con muestra grande.
- III. Buena: ensayo clínico controlado con muestra pequeña.
- IV. Buena regular: ensayo clínico sin aleatorización.
- V. Regular: ensayo clínico retrospectivo no aleatorizado.
- VI. Regular: Estudio longitudinal.
- VII. Regular: Estudio de casos y controles.
- VIII. Pobre: Estudios transversales, series clínicas sin grupo control y casos clínicos; opinión de autoridades respetadas, comités de expertos.
- IX. Pobre: Experiencia y anécdotas clínicas.

VII. Resultados

VII. 1 Reporte de caso

Autores: Shimizu, De Vore, Hunger, Matsuzaki, Kubota, Sawatzki, Stein y Strojan.

Años de realización de los estudios: los trabajos fueron realizados desde 1986 hasta 1999.

Años de Publicación: los trabajos fueron aceptados desde 1986 hasta 2000, sólo uno de ellos no refiere este dato. Todos fueron aceptados un año previo o a principios del año de su publicación que va desde 1987 hasta 2000.

Países: tres de los trabajos fueron realizados en Japón, dos en Estados Unidos, uno en Alemania, otro en Israel y el último en Eslovenia, siendo los dos últimos países en vías de desarrollo y los primeros tres países del primer mundo.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: en total se estudiaron 14 pacientes, de quienes 13 eran niños de 3 a 11 años y un adulto de 32 años, más de la mitad de los pacientes son del género masculino (8 vs 6). En casi todos los casos los pacientes presentan leucemia secundaria y cuentan con el antecedente de tratamiento previo contra enfermedad neoplásica primaria, en el trabajo de Shimizu, se trata de una probable leucemia mielocítica crónica en un niño de 9 años.

Etiología Sugerida: en el primer estudio no se refiere una probable etiología de la leucemia crónica en el paciente reportado, para los demás trabajos se habla de la radioterapia y quimioterapia con diferentes agentes entre los que sobresale el etopósido y agentes alquilantes para el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias en los pacientes estudiados.

Padecimientos asociados: se presentó Diabetes insípida a consecuencia de la enfermedad primaria en un paciente con histiocitosis de Langerhans (Matsuzaki

y cols), en otro paciente con leucemia mieloide aguda secundaria se presentó falla cardíaca, renal y edema pulmonar que lo llevaron a la muerte por falla cardiopulmonar(Sawatzki y cols).

Clasificación utilizada: únicamente en tres de los 8 trabajos aquí revisados, hacen referencia al uso de la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB) y son Matsuzaki, Kubota y Sawatzki.

Pruebas diagnósticas: en todos los trabajos se realizó estudio citológico de médula ósea, la mayoría de ellos reportan también estudio citogenética y histoquímica en médula ósea y ocasionalmente en sangre periférica y el empleo de métodos radiológicos (TAC principalmente), en tres se realizaron pruebas inmunohistoquímicas (Matsuzaki, Sawatzki y Stein).

Intervenciones: en todos los trabajos, excepto el de Strojan y cols, se llevó a cabo aspirado de médula ósea para obtención de muestras de ésta, necropsia (Shimizu), biopsia de piel (Matsuzaki) y punción lumbar (Strojan). Las intervenciones terapéuticas fueron trasplante alogénico (Matsuzaki, Kubota y Sawatzki), orquiectomía (De Vore), tiroidectomía subtotal Hunger), craneotomía (Strojan), resección quirúrgica de masa tumoral (Stein y Strojan)) y finalmente, inyección intratecal de metotrexate (Hunger y Stein).

Tratamiento sugerido: los investigadores hacen referencia al uso de múltiples fármacos antineoplásicos en los pacientes estudiados, sin embargo, el uso de etopósido es un factor común en algunos de los casos que se reportan en los trabajos aquí revisados (Hunger, Matsuzaki , Sawatzki, Strojan).⁶⁻¹³

Grado de evidencia: el grado de evidencia para estos trabajos, según los criterios de Jovell es VIII Pobre.

TABLA I ARTÍCULOS DE DISEÑO DE
 REPORTE DE CASOS

Referencia	Autores, Año de realización, año de publicación. País	Número de pacientes	Diagnóstico inicial	Factores pronóstico	Cariotipo	Tratamiento inicial	Tiempo de inicio del tratamiento a la 2ª neoplasia	Etiología	Neoplasia secundaria.	EVOLUCIÓN	GRADO DE EVIDENCIA
6	Shimizu y cols. 1986 1987	uno	Leucemia aguda linfoblástica de células T	Masa mediastinal, carga tumoral de 329.500/mm ²	Normal en Noviembre de 1980 y Septiembre de 1981	PDN, VC, L-aspar, 6-MP, cicloclidina, Busulfán.	6 meses	Tratamiento antineoplásico previo	LGC, Leucemia mielomonocítica aguda	Falleció en abril del 82 por aspergilosis	VIII
7	De Vore y cols. Estados Unidos 1987 1989	uno	seminoma	_____	47XY q(11;19) (q23;p13)+21	Orquiectomía, Cisplatino, Etoposido, Bleomicina, Citarabina, Daunorubicina.	33 meses	Tratamiento antineoplásico con cisplatino y etoposido	Leucemia monocítica aguda	12 meses de remisión y posteriormente falleció	VIII
8	Hunger y cols Estados Unidos 1991 1992	Tres	Neuroblastoma, Tumor de Willms, Enfermedad de Hodgkin	1) Carga tumoral de 109,000/mm ³	1) 46 XY 2) No se hizo 3) No se hizo	Radioterapia, cisplatino, Teniposido, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etoposido	1) 42 meses 2) 10 años 3) 9 años	Tratamiento antineoplásico previo con radioterapia y quimioterapia.	1) LAL T 2) LAL B 3) LAL PRE B Temprana	1) Falleció x progresión del neuroblastoma 2) Falleció 3°. Recaída refractaria. 3) Falleció x 2ª recaída	VIII

Referencia	Autores, Año de realización, año de publicación. País	Número de pacientes	Diagnóstico inicial	Factores pronóstico	Cariotipo	Tratamiento inicial	Tiempo de inicio del tratamiento o a la 2ª neoplasia	Etiología	Neoplasia secundaria.	EVOLUCIÓN	GRADO DE EVIDENCIA
9	Matuzaki y cols. Japón, 1993, 1994	Uno	Histiocitosis de células de Langerhans	_____	46 XX, 11p-, 14q+, t(15,17)	Etopósido, prednisona DNR, Ara C, VCRm 6 MP, Mitoxantrona, Rágitman BMT, trasplante de Medula ósea	56 meses	Tratamiento previo con etopósido	Leucemia promielocítica aguda.	Falleció 6 meses posttrasplante por recaída de la leucemia promielocítica aguda.	VIII
10	Kubota y cols. Japón 1993 1994	Uno	Leucemia aguda linfoblástica de células B	_____	1°. 47XY,+7 t(8;14)(q24;q32)add(11)(q23)add(13)(q22),del(17)(p11). 2°.q(9;11)(p22;q23)	PDN, VCR, Vindesina, metotrexate, DXR, CFM, Ara C, Trasplante de medula ósea.	12 meses	Tratamiento antineoplásico previo	Sx mielodisplásico.	Se encontraba en remisión 4 meses después del trasplante.	VIII
11	Sawatzki y cols. Alemania 1994, 1995	Uno	Leucemia aguda linfoblástica pre-B común	Recaída a testículo 18 meses postcese. Recaída a médula ósea a los 18 meses de tratamiento de la recaída.	2° RT- PCR Fusión MLL/4AF4 t(4;11)q21,q23)	Quimioterapia con múltiples agentes, radioterapia y trasplante de medula ósea.	1°. 18/12 postcese recaído a testículo. 2°. 18/12 postcese recaído a MO y se trasplante. 3°. 69/12 posttrasplante recaído como LAMM1	Tratamiento quimio y radioterapéutico o antineoplásico previo y trasplante de MO.	Leucemia mielóide aguda M1	Fallece por insuficiencia cardíaca	VIII

Referencia	Autores, Año de realización, año de publicación. País	Número de pacientes	Diagnóstico inicial	Factores pronóstico	Cariotipo	Tratamiento inicial	Tiempo de inicio del tratamiento a la 2ª neoplasia	Etiología	Neoplasia secundaria.	EVOLUCIÓN	GRADO DE EVIDENCIA
12	Stein y cols. Israel 1994 1995	Uno	Leucemia aguda linfoblástica	Radioterapia profiláctica 2400 cGy	_____	VCR, PDN, 6 MP, metotrexate, radioterapia	16 años postcese	Radioterapia craneal y tratamiento antineoplásico.	Meningioma fronto-temporal derecho	Vivo después de la resección total	VIII
13	Strojan y cols Eslovenia 1999 2000	Cinco	1)Meduloblastoma 2)Meduloblastoma 3)Leucemia aguda linfoblástica. 4)Leucemia aguda linfoblástica. 5)Linfoma no Hodgkin	1)Radioterapia 30Gy. 2)Radioterapia 31Gy 3)Radioterapia profiláctica 10Gy, radioterapia profiláctica postrecada a 20.5 gy. 4) Radioterapia profiláctica SNC 18gy 5)Radioterapia 19.5gy, recaída en Tx, radioterapia 20gy, recaída con células tumorales en SNC, radioterapia 24 Gy.	_____	Múltiples agentes antineoplásicos, radioterapia, cirugía y tamoxifén en un caso.		Radiación craneal como tratamiento antineoplásico previo	Meningiomas	Los cinco pacientes viven al momento de la publicación.	VIII

VII.2 Casos y controles

Autores: Boyse y cols.

Año de realización y duración del estudio: no refiere el año en que se llevó a cabo la investigación ni la duración del mismo.

Año de Publicación: el trabajo fue aceptado para su publicación en septiembre de 1995 y fue publicado en 1996.

País: el estudio se llevó a cabo en Gran Bretaña que es un país desarrollado.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: la investigación se realizó en un total de 171 pacientes, los casos fueron 91 pacientes, de quienes 30 tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) y cuyas edades iban de los 0-11 años y 61 tratados en diferentes protocolos por LLA, cuyas edades iban de los 2 a los 26 años de edad. Para el caso del grupo control, se trató de 80 pacientes que se presentaron al laboratorio para exámenes de rutina, sus edades iban de 1 a 32 años. No se refieren datos acerca del género de los pacientes estudiados.

Etiología sugerida: se sugiere que la presencia de mutaciones en la glucoproteína A podrían ser un factor de riesgo para leucemia secundaria en niños tratados contra LLA.

Padecimientos asociados: no se hace referencia a la presencia de algún padecimiento agregado en los pacientes participantes de este estudio.

Clasificación utilizada: no se hace mención sobre la clasificación empleada en el presente trabajo.

Pruebas diagnósticas: se refiere la realización de estudio citológico y citogenético de muestras de sangre periférica y médula ósea.

Intervenciones: la única intervención que se menciona en el presente trabajo, es el aspirado de médula ósea para obtener la muestra de la misma y ser estudiada.

Tratamiento sugerido: no se especifican los nombres de los fármacos empleados en los diferentes protocolos de tratamiento de los pacientes, únicamente en uno de los casos se menciona el metotrexate.¹⁴

Grado de evidencia: para el presente trabajo, el grado de evidencia de acuerdo con los criterios de Jovell es VII Regular.

TABLA 4. ARTÍCULOS DE CASOS Y CONTROLES.

Autores Año de realización Año de publicación País	Número de pacientes estudiados	Variantes estudiadas	Intervenciones	Hallazgos en pacientes sanos	Hallazgos pretratamiento	Hallazgos al 1-2 años de tratamiento	Hallazgos al 2-5 años de tratamiento	Hallazgos a >5 años de tratamiento	Conclusiones.	Grado de evidencia
14 Boyse y cols. Gran Bretaña 1995 1996	91 casos y 80 controles, niños y adultos.	Medición de la frecuencia de mutaciones en el gen de la glicoforina A de células madre eritroides	Se midió la frecuencia de variación: pretratamiento, 1-2, 2-5 y >5años del diagnóstico y en pacientes sanos	NO Vf (1-31) 6 NN Vf (1-13) 6 Total de VF (1-44) 12	NO Vf (3-41) 7.5 NN Vf (1-26) 6 Total Vf (5-45) 14.5	NO Vf (7-281) 33.5 NN Vf (4-105) 26.5 Total VF (11-352) 56	NO Vf (4-85) 15 NN Vf(6-45) 21 Total VF (15-109) 37	NO Vf (1-54) 7 NN Vf(3-57) 8 Total VF (5-69) 16	Los tres pacientes que desarrollaron neoplasia secundaria tuvieron NO y MMVF arriba de percentila 95th	VII

VII.3 Cohorte

Autores: Ratian, Pui, Anderson, Bjergaard, Felix, Nichols, Boshoff, Archimbaud, Arnold, Kimball, Thomsen, Relling, Löning, Bhatia, Kojima, Kowalczyk, Mistry e Hijjya.

Años de publicación: los años de publicación de los trabajos revisados van desde 1987 a 2007.

País: los estudios fueron realizados en Estados Unidos, Dinamarca, Gran Bretaña, Francia, Alemania, Japón y Polonia, todos ellos países pertenecientes al primer mundo.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: de un total de 30293 pacientes estudiados en todos los trabajos revisados, 27883 fueron pacientes en edad pediátrica y 1027 adultos; en los estudios de Boshoff y Arnold se estudiaron 797 pacientes tanto en edad pediátrica como adultos; dos de los estudios no refieren las edades de los pacientes 586 pacientes (Mistry y Nichols). Con respecto al género se estudiaron a 9875 hombres y 6833 mujeres, la mayoría de los trabajos no reportan datos sobre el género del total de los pacientes estudiados, sino que se enfocan únicamente en los que presentaron la alteración en estudio como leucemias secundarias, otras neoplasias y alteraciones cromosómicas.

Etiología sugerida: en el 90% de los trabajos revisados, se sugiere al tratamiento oncológico previo como factor causal de leucemias secundarias y otras neoplasias. En el estudio de Pui y cols, se considera a la l-asparaginasa como potenciadora del efecto leucemógeno del etopósido. En el caso del estudio de Arnold y cols, se realizó un estudio de supervivencia post trasplante de médula ósea y se encontró que la edad del receptor y el intervalo entre el diagnóstico de leucemia y la realización del trasplante fueron 2 factores importantes de supervivencia, teniendo el primero menos del 40% de mortalidad relacionada con el trasplante en receptores menores de 18 años contra 81% en mayores de 35; mientras que en el intervalo entre el

diagnóstico y el trasplante, encontraron un 55% de días libres de la enfermedad si éste se llevó a cabo antes de 6 meses tras el diagnóstico, contra un 16% si el trasplante se llevó a cabo después de 12 meses del diagnóstico.

Padecimientos asociados: Ratain y cols reportan falla renal aguda en una paciente de 57 años con cáncer pulmonar en quien hubo que discontinuar el uso de cisplatino por esta razón.

Clasificación utilizada: en la mayoría de los trabajos se refiere el empleo de la clasificación FAB para las leucemias, también se menciona el empleo del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética en Humanos (INSC) para el caso de los estudios donde se realizaron pruebas citogenéticas, Boshoff y cols, citan además de la FAB, la clasificación histológica británica y el sistema de clasificación Royal Marsden, Kimball y cols citan únicamente criterios clínicos y radiográficos y otros autores no hacen referencia a algún tipo de clasificación empleado en su estudio.

Pruebas diagnósticas: en más del 90% de las investigaciones, se realizaron estudios de citoquímica y citogenética de médula ósea, en algunos casos también de sangre periférica, estudios de radiología, principalmente TAC, en los casos específicos de pacientes con neoplasias localizadas se realizaron los estudios pertinentes para el diagnóstico de la patología en cuestión como estudio de LCR y biopsia pulmonar. En los trabajos de Thomsen y Relling, se realizaron pruebas farmacológicas para determinar efectos de 6-mercaptopurina y etopósido respectivamente.

Intervenciones: en el 90% de los estudios se practicó aspirado de médula ósea para la obtención de las muestras de la misma, se llevaron a cabo también procedimientos específicos según las necesidades particulares tanto del estudio, como de los pacientes; por ejemplo, biopsia del sitio de neoplasia en el caso de pacientes con enfermedades neoplásicas de tipos diferentes al hematológico, punción lumbar en el caso de SNC, toracocentesis y biopsia pleural en Ca pulmonar, transfusión de eritrocitos y plaquetas; además de

procedimientos relacionados con el tratamiento como trasplante de médula ósea e inyección intratecal de metotrexate.

Tratamiento sugerido: el fármaco mayormente estudiado en los presentes estudios es el etopósido, en el cual se han encontrado relaciones estadísticamente significativas con su potencial carcinógeno en pacientes tratados con este medicamento como parte de su terapia antineoplásica. Pui y cols, refieren al tenopósido como otro fármaco carcinógeno en pacientes previamente tratados contra enfermedades neoplásicas.¹⁴⁻³⁸

Grado de evidencia: de acuerdo con los criterios de Jovell, el grado de evidencia para este diseño de estudio es VI Regular.

TABLA 5 ARTÍCULOS DE DISEÑO DE COHORTE

	Autores Año de realización Año de publicación País	Número de pacientes estudiados	Clasificación diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de evidencia
15	Ratian y cols. Estados Unidos 1981-84 1987	119 adultos	FAB	Punción lumbar, aspirado de médula ósea, toracocentesis, biopsia pleural	Falla renal aguda	BAAF pulmonar, TAC, análisis histopatológico y citogenético de médula ósea.	Alteraciones cromosómicas: 1 mosaico en cromosomas 5 y 7y 3 traslocaciones de los cromosomas 10 y X y 9 y 11.	Cisplatino, etopósido, vindesina, ciclofosfamida, doxiburina radioterapia laminectomía y plan de hidratación.	VI
16	Pui y cols. Estados Unidos 1979-88 1989	733 niños	FAB e ISCN	Punción intratecal e intravenosa y aspirado de médula ósea.	—	Estudio citoquímico, citogenético e inmunológico de médula ósea.	Anomalías cromosómicas 11q23, inmunofenotipo con células T.	Prednisona, vincristina, asparaginasa, metotrexate, mercaptopurina y radioterapia.	VI
17	Pui y cols. Estados Unidos 1962-88 1990	3365 niños	FAB e ISCN	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citogenético de médula ósea.	Tratamiento vs neoplasias sólidas, alteraciones cromosómicas en 4 casos.	Ciclofosfamida, procarbicina, mostaza nitrogenada, lomustina, melfalan, dacarbacina, tiotepa y radioterapia.	VI

TABLA 6 ARTÍCULOS DE DISEÑO DE COHORTE

18	Anderson y cols. Dinamarca 1984-86 1990	71 adultos	FAB	Resección quirúrgica, aspirado de médula ósea y biopsia de cresta iliaca.	—	Estudio citológico y citogenético de médula ósea.	Terapia antineoplásica.	Mastectomía, tumorectomía, radioterapia y diferentes fármacos antineoplásicos	VI
19	Bjergaard y cols. Dinamarca 1987-1989 1990	91 adultos	FAB e ISCN	Transfusión de eritrocitos y plaquetas y aspirado de médula ósea.	—	Estudio citogenético de médula ósea.	Tratamiento vs neoplasias sólidas, alteraciones cromosómicas diversas.	Azatioprina, radioterapia, citocin arabinósido, daunorubicin, alcarbiclín, amsacrina y etopósido.	VI
20	Bjergaard y cols. Dinamarca 1979-1989 1991	304 adultos	FAB	Aspirado de médula ósea.	—	Radiológicas, estudio citológico y citogenético de médula ósea.	Tratamiento con etopósido para cáncer no hematológico.	Cisplatino, bleomicina, vinblastina y etopósido.	VI
21	Pui y cols. Estados Unidos 1979-88 1991	734 niños	FAB e ISCN	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citoquímico, citogenético e inmunológico de médula ósea.	Inmunofenotipo de células T y tratamiento con tenopósido.	Diferentes regímenes de epidodoflotoxinas y radioterapia.	VI
22	Felix y cols. Estados Unidos 1986-92 1993	235 niños	FAB	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citoquímico y citogenético de médula ósea.	Translocación cromosómica 11q23 en un caso y quimioterapia con etopósido en otro.	Protocolo de Dallas-Forth que incluye etopósido como terapia de consolidación y mantenimiento.	VI

TABLA 7 ARTÍCULOS DE DISEÑO DE COHORTE

23	Nichols y cols. Estados Unidos 1982-91 1993	538	No especifica	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citogenético de médula ósea.	Terapia antineoplásica previa.	Distintos protocolos de quimioterapia.	VI
24	Bjegaard y cols. Dinamarca 1990-92 1993	115 niños	FAB e ISCN	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico y citogenético de sangre periférica y médula ósea.	Tratamiento antineoplásico previo.	Diferentes esquemas de quimioterapia.	VI
25	Boshoff y cols. Gran Bretaña 1979-92 1995	679 niños y adultos	FAB, clasificación histológica británica y sistema de clasificación Royal Marsden.	No especifica.	—	Estudio histológico de células germinales y estudio morfológico de médula ósea.	Tratamiento vs neoplasia primaria con dosis acumuladas de etopósido >2000mg/m ²	Diferentes regímenes de epipodofilotoxinas y radioterapia.	VI
26	Pui y cols. Estados Unidos 1991-94 1995	154 niños	No especifica	Inyección intratecal y punción lumbar.	—	Estudio citológico de LCR y estudio citogenético de médula ósea.	l-asparaginasa como potenciadora del efecto leucemogénico del etopósido.	Radioterapia, epipodofilotoxinas y l-asparaginasa.	VI
27	Bjegaard y cols. Dinamarca 1974-94 1995	137 niños	FAB e ISCN	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico y citogenético de sangre periférica y médula ósea.	Tratamiento previo con quimio y radioterapia.	Agentes alcalantes, DNA-topoisomerasa y radioterapia.	VI

28	Archiambaud y cols. Francia 1985-94 1998	442 adolescentes y adultos	FAB e ISCN	Aspirado de médula ósea y cirugía de trasplante de médula ósea.	—	Estudio citogenético de médula ósea.	Tratamiento antineoplásico y anomalías cromosómicas.	Diferentes protocolos de quimioterapia y trasplante alogénico de médula ósea.	VI
29	Arnold y cols. Gran Bretaña 1986-96 1998	118 niños y adultos.	FAB	Cirugía de trasplante de médula ósea y aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico de médula ósea.	La edad del receptor y el intervalo entre el diagnóstico y el trasplante fueron 2 factores importantes de supervivencia.	Quimioterapia con diferentes agentes y trasplante de médula ósea.	VI
30	Kimball y cols. Estados Unidos 1972-95 1998	1597 niños	Criterios clínicos y radiográficos.	Inyección intratecal, aspirado de médula ósea y biopsia.	—	Estudio citológico de médula ósea y estudio histopatológico.	Tratamiento antineoplásico previo.	Doxorubicina, asparaginasa, metotrexate y radioterapia craneal.	VI
31	Thomsen y cols. Dinamarca 1992-97 1999	439 niños	No específica	Inyección intratecal.	—	Determinación de TPMT, E-6TGN y E-MeMP intracelulares.	Tratamiento previo con 6-mercaptopurina.	Diferentes protocolos de quimioterapia.	VI
32	Relling y cols. Estados Unidos 1994-97 1998	154 niños	No específica	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico de médula ósea y estudios farmacológicos para etopósido y sus catecoles.	Tratamiento previo con etopósido.	Diferentes esquemas de quimioterapia que incluyan etopósido.	VI

TABLA 9 ARTÍCULOS DE DISEÑO DE COHORTE

33	Löning y cols. Alemania 1979-95 2000	5006 niños	No específica	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico de médula ósea.	Tratamiento antineoplásico con radioterapia.	Ciclofosfamida, antraciclina, metotrexate, ifosfamidato y radioterapia craneal.	VI
34	Bhatia y cols. Estados Unidos 1983-95 2002	8831 niños	No específica	Biopsia.	—	No específica	Radiación de la columna vertebral, recalda y género femenino.	Ciclofosfamida, antraciclina, metotrexate y radioterapia craneal.	VI
35	Kojima y cols. Japón 1992-97 2002	113 niños	No específica	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio citológico y citogenético de médula ósea y análisis de sangre periférica.	Terapia inmunosupresora.	ATG, ciclosporina, danazol y factor estimulador de colonias de granulocitos.	VI
36	Kowalczyk y cols. Polonia 1970-97 2004	3252 niños con varias formas de leucemia y 849 con enfermedad de Hodgkin.	No específica	Aspirado de médula ósea.	—	Estudio histopatológico de médula ósea.	Tratamiento antineoplásico previo.	Quimio y radioterapia.	VI
37	Mistry y cols. Gran Bretaña 2005	48	No específica	—	—	Estudio citogenético.	Terapia antineoplásica previa.	Mitoxantrona, dactinomicina, etoposido y radioterapia.	VI

TABLA 10 ARTÍCULOS DE DISEÑO DE COHORTE.

38	Hijjiya y cols. 1962-98 2007	2169 menores de 21 años.	No especifica	Aspirado de médula ósea y biopsia del sitio de neoplasia.	—	Estudio histopatológico.	Tratamiento antineoplásico previo.	Quimioterapia con antraciclinas y agentes alcalantes y radioterapia.	VI
----	------------------------------------	-----------------------------	---------------	---	---	-----------------------------	--	--	----

VII. 4 Experimental

Autores: Bjegaard, Winick, Chen y Relling.

Años de realización y duración de los estudios: los años de realización de los trabajos revisados fueron de 1991 a 1981, el estudio de Chen no refiere duración del mismo, en los casos de Bjegaard, Winick y Relling, la duración fue de 3, 5 y 6 años respectivamente.

Países: el primero fue realizado en Dinamarca y los cuatro restantes en Estados Unidos, ambos países desarrollados.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: se estudiaron a un total de 977 pacientes, de quienes 617 fueron niños y 360 adultos; en el caso del estudio de Chen y cols, no se trató de pacientes sino de células de pacientes con leucemia linfóide. En el trabajo de Bjegaard y cols, se estudió un grupo de 157 adultos con cáncer de mama a quienes se trató con 4-epidoxorubicina más cisplatino (74) o 4-epidoxorubicina sola (83), y un segundo grupo de 203 adultos con cáncer de mama avanzado tratado con 4-epidoxorubicina sola, de el total de 360 pacientes estudiados, 180 habían recibido radioterapia previa; en el trabajo de Winick, se incluyeron a 205 niños con leucemia linfoblástica aguda de células B, tratados con etopósido y finalmente Relling estudió a 164 niños recién diagnosticados con LLA tratados también con etopósido. Únicamente el trabajo de Relling y cols refiere el género del total de los pacientes investigados, 236 hombres vs 176 mujeres, de quienes 311 eran de raza blanca, 68 afroamericanos y 33 de otra raza. El resto de los trabajos no proporcionan información referente a éstos puntos.

Etiología sugerida: en el primero de los trabajos, se busca establecer una relación etiológica entre el desarrollo de leucemia secundaria y el tratamiento con 4-epidoxorubicina en combinación con cisplatino, en los cuatro estudios restantes la asociación se busca con el uso de etopósido como fármaco único o en combinación con otros antineoplásicos.

Padecimientos asociados: no se hace referencia respecto a este punto en ninguno de los trabajos aquí revisados.

Clasificación utilizada: en todos los trabajos, excepto el de Chen y cols, se cita la FAB para el caso de la leucemia, en el estudio de Bjegaard, se refiere también la INCS para el estudio citogenética.

Pruebas diagnósticas: las pruebas empleadas para el diagnóstico en los presentes estudios fueron, frotis de sangre periférica y médula ósea, estudio citoquímico, inmunológico y citogenética de médula ósea y estudios de citotoxicidad y citogenética de células con leucemia linfoide.

Intervenciones: en todos los trabajos se realizó aspirado de médula ósea para la obtención de las muestras de la misma y en el estudio de Winick y cols se practicó inyección intratecal de metotrexate como parte del tratamiento de algunos de los pacientes evaluados.

Tratamiento sugerido: en el primero de los estudios, se trató a los pacientes con 4-epidoxorubicina sola o en combinación con cisplatino, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el uso de la combinación de fármacos y el desarrollo de leucemia monocítica y mielomonocítica agudas con un valor de $p = 0.23$. Winick y cols, encontraron que 10 pacientes desarrollaron leucemia secundaria, ellos habían recibido tratamiento con etopósido tanto en la fase de consolidación, como en la de continuación del tratamiento antineoplásico primario, no especifica nivel de significancia, Chen y cols, encontraron que el tratamiento de las células con leucemia linfoide con dosis bajas de etopósido por periodos largos, tiene consecuencias similares al tratamiento con dosis altas por periodos cortos con este fármaco; ya que produce efectos citotóxicos y acumulativos con una significancia estadística de 0.0003. Finalmente Relling y cols observaron que 20 niños desarrollaron leucemia mieloide o mielodisplasia secundaria a tratamiento con etopósido más factor estimulante de colonias de granulocitos con un valor de 0.019.³⁹⁻⁴²

Grado de evidencia: de acuerdo con los criterios establecidos por Jovell, el grado de evidencia para este grupo de trabajos es II Adecuada.

TABLA 11 ARTÍCULOS DE DISEÑO EXPERIMENTAL.

	Autores Año de realización Año de publicación País	Número de pacientes estudiados	Diagnóstico inicial	Quimioterapia utilizada	Neoplasia secundaria	Tiempo entre el inicio del tratamiento y presentación de la 2a neoplasia	Cariotipo	Riesgo acumula do de NS	Evolución
39	Bjegaard y cols. Dinamarca 1987-90 1992	360 adultos	Cáncer de mama	4-epidoxorubicina sola, 4 epidoxorubicina mas cisplatino, 4- epidoxorubicina más alquilantes, radioterapia	5 Pacientes LAM M5(3) Y LAM M4(2)	33 meses	1)46xx t(9;11)(p22;q23) 2)46XXt(6;11)(q27;q23) 3)45XX -7=30 4)46XY(9;11)(p22;q23) 5)46XX- 7+t(1q7p)=16/50xx- 7,+8,9,14,21,t(1q7p)	16.0%+- 9.9%	Sobrevida después del diagnóstico de 1/12,27/12TMO, 1/12,4/12,7/12
40	Winick y cols. Estados Unidos 1986-91 1993	205 niños	Leucemia linfoblástica aguda de linaje B	Vincristina, L- asparaginasa, darunorubicina,PDN, Mtx, CF, 6-MP,VP- 16,ARA C	10 Pacientes M2 (4), M4(2), M5(2), Sx mielodisplásico(1), RAEBT (1)	23-68 meses	46XX,t(9;11)(p22;q23)3p acientes, 46XYt(11;17)(q23;q25de r(7)(7;?)q22;?) 46xt(X:10)(p11.1;p11.1) der(6)t(6;11)(p21.1;q13). 46xyt(2;11)(q37;	5.9%+3.2% . y 6.3%+4.0%	Finados
41	Chen y cols. Estados Unidos 1996	—	Leucemia linfoblástica aguda de linaje B	Quimioterapia, etopósido, radioterapia.	—	Estudio citogenético y de citotoxicidad de células con leucemia linfode.	Delección del exon (2 +3)		?
42	Relling y cols. Estados Unidos 1991-98 2003	412 niños	FAB	PDN, VCR, Daunorubicina, Asparaginasa,VP, ARA C, Metotrexate,6- MP, Radioterapia.	20 Pacientes. LMA(16),mielodi splasia(3), leucemia mielode crónica(1).	12-72 meses	t11q23(15) t(9;22)(1)	12.3%+- 5.3%Radiot erapia. 11%+-3.5% QxTx+G- CSF,	?

VII.5 Revisión

Autores: DiMartino y Cleary.

Año de realización del estudio: no se menciona el año de realización del trabajo.

País: el lugar donde fue llevado a cabo este trabajo es estados Unidos, que como bien se sabe pertenece a los países del primer mundo.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: este rubro no aplica para este estudio dado que se trata de un artículo de revisión.

Etiología sugerida: se describen mutaciones de tipo familiar y las que se asocian a leucemias secundarias que son principalmente las de tipo 11q23 y que se ha encontrado se relacionan con el uso de terapia previa con fármacos inhibidores de la DNA topoisomerasa II, radiaciones, agentes alquilantes y antraciclinas.

Padecimientos asociados: no se hace referencia a este respecto en el presente trabajo.

Clasificación utilizada: los autores citan la clasificación FAB para las leucemias.

Pruebas diagnósticas: se hace referencia al uso del cariotipo para la detección de anomalías cromosómicas familiares, en casos de leucemia, en caso de mutaciones para leucemia mieloide/linfoide o mixta sin leucemia y como factor pronóstico.

Intervenciones: no se realiza ningún tipo de intervención, ni se hace mención a este respecto.

Tratamiento sugerido: como ya se mencionó anteriormente, se ha encontrado que ciertos fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas se han asociado con la aparición de alteraciones cromosómicas en los pacientes expuestos a ellos; en el caso de leucemias infantiles, se han encontrado puntos de ruptura en 11q23 con la misma distribución que los encontrados en casos de leucemias secundarias, lo que sugiere que la exposición a etopósido in útero pudiera ser la causa de éstas alteraciones cromosómicas y de la leucemia en estos niños.⁴³

Grado de evidencia: de acuerdo con los criterios de Joyell, el grado de evidencia para este trabajo es adecuada.

TABLA 12. ARTÍCULOS DE DISEÑO DE REVISIÓN.

Autores Año de realización Año de publicación País	Diseño del estudio	Número de pacientes estudiados	Clasificación diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de evidencia
DiMartino y Cleary. Estados Unidos 2000	Revisión	708	Leucemias agudas mieloides, linfoides, SMD, LA s, SMD s,	Ninguna	—	Cariotipo.	Anomalías cromosómicas cromosómicas consecuencia de fármacos antineoplásicos.	Rearreglo 11q23	I

IX. Conclusiones

La información disponible sobre las NMS y más específicamente respecto a las leucemias secundarias es basta y en su mayoría corresponde a diseños de estudios con adecuada metodología, por lo que la información que aportan puede ser de gran utilidad. Una gran mayoría de los trabajos revisados, no reportan diferencias entre género de los pacientes estudiados, lo que sería un dato relevante, ya que de todos los estudios en los que se proporcionan datos a este respecto, la incidencia de leucemias secundarias es casi dos veces mayor en hombres que en mujeres (112 vs 57), lo que nos llevaría a la búsqueda de información con un enfoque de género en este terreno.

Las alteraciones en el cariotipo que se encontraron con mayor frecuencia fueron la $t(9;11)$, $t(11;23)$, $t(11;19)$ asociadas con mayor frecuencia a leucemias M4 y M5 de la clasificación de la FAB, el riesgo acumulado osciló entre 5.9% a 16% en los diferentes estudios. Se sugiere en algunos estudios la posibilidad de una mayor asociación entre inhibidores de la topoisomerasa II y presencia de leucemia secundaria de morfología M4 o M5 y al uso de alquilantes la morfología M1 o M2. El tiempo de presentación entre el inicio de la quimioterapia y la aparición de leucemia secundaria fue en promedio de 33 meses a diferencia del tiempo de presentación en neoplasias asociadas a radioterapia que fue de 30 años de las cuales las más frecuentes fueron meningiomas.

Pienso que sería productivo que se realizaran más estudios enfocados hacia la prevención de estas alteraciones, dado que la mayoría de los que se han elaborado hasta la fecha describen la incidencia, características clínicas, morfológicas, genéticas e inmunológicas; pero no aportan conocimiento sobre cómo evitar estos trastornos que como ya se mencionó anteriormente, resultan devastadores no sólo para la persona que los padece, sino para la familia en particular y para la sociedad en general. Un avance importante será el conocimiento de las secuencias genéticas para así poder actuar a ese nivel,

donde como se sabe se encuentran alteraciones muy específicas con gran frecuencia; aunque esto parece todavía difícil de lograr.

Otro punto de gran relevancia es el avance que día a día se observa en el aspecto farmacológico, por medio del cual, se han encontrado fármacos que pueden actuar sobre enzimas específicas, sin dañar el resto de la economía en los pacientes con enfermedades neoplásicas primarias.

X. Referencias bibliográficas

1. Pui CH, *Leucemia Linfoblástica Aguda: Williams Hematología*, Editorial.Marbán, 6ª.ed.Espeaña, 2005,pp.1141-1162.
2. Santana V.M, *Leucemia Linfoblástica Aguda: Hematología y Oncología Pediátrica*, Editorial Ergon,1ª.ed..España, 1997,pp.387-409.
3. McKenzie, SB. *Leucemia Aguda: Hematología clínica*, Editorial Manual Moderno,2ª ed. México, 2000, pp.453-482.
4. Pui CH. *Topoisomerase II Inhibitor-related acute myeloid leukaemia*. *Br. J. Haematol.*, 2000;109: 13-23.
5. Pui CH, Behm FG, Raimondl SC et.al. :*Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia*. *NEJM*, 1989; 321:136-142.
6. Shimizu J, et al. *T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing as acute myelomonocytic leukemia and possibly as chronic myelocytic leukemia*. *Am J Haematol* 1987; 24:199-205.
7. DeVore R et al. *Therapy-Related acute nonlymphocytic leukemia with monocytic features and rearrangement of chromosome 11q*. *Ann Int Med* 1989; 110:740-42.
8. Hunger S, et al. *Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: Report of three cases and review of the literature*. *J Clin Oncol* 1992; 10:156-63.
9. Mutsuzaki A, et al. *Acute promyelocytic leukemia in a patient treated with etoposide for Langerhans cell histiocytosis*. *Br J Haematol* 1994; 86:887-89.
10. Kubota M, et al. *Myelodysplastic syndrome with t(9;11 (p22;q23) after treatment for B-cell acute lymphoblastic leukemia without epipodophyl|otoxins*. *Acta Hamatológica* 1994; 92:33-35.
11. Sawatzki R, et al. *Secondary acute myeloid leukemia with translocation (4;11) and MLL/AF4 rearrangement in a 15-year-old boy treated for common acute lymphoblastic leukemia 11 years earlier*. *Ann Hematol* 1995; 70:31-35.
12. Stein M, et al. *Case report: Late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia*. *Br J Radiology* 1995; 68:1123-25.
13. Strojan P, et al. *Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: Report of five cases and review of the literature*. *Int. J. Radiol Onco Biol. Phys.* 2000; 48:65-73.
14. Boyse J, et al. *Glycophorin A mutations and risk of secondary leukaemia in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *Br J Haematol* 1996; 93:117-24.

15. Ratain M, et al. *Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Blood* 1987; 70:1412-17.
16. Pui CH, et al. *Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. NEJM* 1989; 321:136-42.
17. Pui CH, et al. *Myeloid neoplasia in children treated for solid tumors. The Lancet* 1990; 336:417-21.
18. Andersson M, et al. *High risk of therapy-related leukemia and preleukemia after therapy with prednimustine, methotrexate, 5-fluouracil, mitoxantrone, and tamoxifen for advanced breast cancer. Cancer* 1990; 65:2460-64.
19. Bjegaard J, et al. *Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. Blood* 1990; 76:1083-91.
20. Bjegaard J, et al. *Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. The Lancet* 1991; 338:359-63.
21. Pui CH, et al. *Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. The NEJM* 1991; 325:1682-87.
22. Nichols C, et al. *Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: Review of serial germ cell tumor protocols. JNCI* 1993; 85:36-40.
23. Felix C, et al. *Common region of ALL-1 gene disrupted in epipodophyllotoxin-related secondary acute myeloid leukemia. Can Res* 1993; 53:2954-56.
24. Bjegaard J, et al. *Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen Series. Leukemia* 1993; 7:1975-86.
25. Boshoff C, et al. *Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. Ann Oncol* 1995; 6:35-40.
26. Pui CH, et al. *L-asparaginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. Leukemia* 1995; 9:1680-84.
27. Bjegaard J, et al. *Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. Blood* 1995; 86:3542-52.
28. Archimbaud E, et al. *Clinical and biological characteristics of adult de novo and secondary acute myeloid leukemia with balanced 11q23 chromosomal anomaly or MLL gene rearrangement compared to cases with unbalanced 11q23 anomaly: confirmation of the existence of different entities with 11q23 breakpoint. Leukemia* 1998; 12:25-33.
29. Arnold R, et al. *Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. Bone marrow transplantation* 1998; 21:1213-16.

30. Kimball V, et al. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:2848-53.
31. Thomsen J, et al. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells. *Cancer* 1999; 86:1080-86.
32. Relling MV, et al. Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; 12:346-52.
33. Lönig L, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95:2770-75.
34. Bhatia S, et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99:4257-64.
35. Kojima S, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100:786-90.
36. Kowalczyk J, et al. Incidence and clinical characteristics of second malignant neoplasms in children: a multicenter study of a polish pediatric leukemia/lymphoma group. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10:CR117-22.
37. Mistry A, et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *NEJM* 2005; 352:1529-38.
38. Hijiya N, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297:1207-15.
39. Bjegaard J, et al. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1444-51.
40. Winick N, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol* 1993; 11:209-17.
41. Chen Ch, et al. Relationship between cytotoxicity and site-specific DNA recombination of leukemia cells to etoposide. *JNCI* 1996; 88:1840-47.
42. Relling M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101:3862-67.
43. DiMartino J y Cleary M. MLL rearrangements in haematological malignancies: lessons from clinical and biological studies. *Br J Haematol* 1999; 106:614-26.