

**SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER EN LA EDAD  
PEDIÁTRICA: UNA REVISIÓN EXPLORATORIA**



**UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA**

**AUTORES:**

**ANGELINA ÁLVAREZ LONDOÑO Y LAURA MORALES RAMÍREZ**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

**Oncología Radioterápica**

Director:

Amaranto Suárez

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA**

**BOGOTÁ, 4 DE FEBRERO 2020**

## SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA: UNA REVISIÓN EXPLORATORIA

Laura Morales R, Angelina Alvarez L, Alejandro Gonzalez M, Matha Isabel Cotes, Maria Teresa Vallejo, Amaranto Suarez

### RESUMEN

**laura morales ramirez**

11:07 (hace 44 minutos)

para mí

La supervivencia global de los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado de manera constante en los últimos 40 años; esto se ve reflejado en el aumento de la supervivencia a 5 años, la cual a mediados de los 70 era de un 58% y a principios del 2000 llegó a ser mayor del 80%.<sup>1</sup> Esto se debe principalmente a avances en los diferentes esquemas de tratamientos, los cuales han permitido que una gran proporción de pacientes alcancen la adultez. Sin embargo, este aumento en la supervivencia implica una serie de complicaciones a largo plazo, de las cuales el desarrollo de segundas neoplasias es la más preocupante. Se realizó una revisión exploratoria de la literatura siguiendo los lineamientos del manual de PRISMA-ScP para revisiones exploratorias. Se redactó un protocolo inicial siguiendo los lineamientos establecidos en el manual de revisiones sistemáticas del JBI. Debido al tipo de revisión, no fue posible registrar el protocolo en la plataforma PROSPERO. Como resultados del proceso de búsqueda, fueron identificados un total de 7696 artículos revisados. Posterior al proceso de revisión de títulos, resúmenes y criterios de elegibilidad, fueron incluidos 62 artículos, los cuales pertenecían a 18 cohortes de pacientes pediátricos supervivientes de cáncer reclutadas en diferentes países del mundo. Las cohortes abarcan 3 continentes y un total de 15 países. De estas 18 cohortes, 10 provienen de Norte América y 8 pertenecen exclusivamente a Estados Unidos. Al evaluar de forma individual las 6 cohortes que correspondían a registros nacionales se encontró que los 5 tumores secundarios más comunes en cada una de ellas encontramos que las neoplasias de SNC estuvieron dentro de los tumores más frecuentes en 5 de 6 cohortes nacionales, al igual que los tumores de piel, en 4 de 6 cohortes nacionales se encontró al cáncer óseo dentro de los más frecuentes, 3 cohortes reportaron la leucemia dentro de sus neoplasias secundarias más frecuentes, los carcinomas fueron reportados dentro de los más frecuentes en 2 cohortes nacionales al igual que los sarcomas de tejidos blandos, el cáncer de mama y el cáncer de tiroides. Solo la cohorte Alemana reporto los linfomas dentro de sus 5 tumores secundarios más frecuentes. En las 12 cohortes que correspondían a registros institucionales se encontró que el cáncer óseo estuvo dentro de los tumores más frecuentes en 9 de los 12 registros, las neoplasias de SNC se reportaron en 7 de los 12 registros institucionales dentro de los tumores más frecuente, al igual que los tumores de piel y el cáncer de tiroides, las leucemias, los sarcomas de tejidos blandos y el cáncer de mama fueron reportados dentro de los tumores secundarios más comunes en 4 de las 12 cohortes institucionales. Es relevante destacar que este artículo es el primero en recopilar todas las publicaciones disponibles hasta el momento acerca de

segundas neoplasias primarias en pacientes pediátricos; agrupando los diferentes artículos disponibles por cohortes encontrando así hallazgos más globales y brindando un punto de partida para desarrollar estudios que identifiquen los posibles factores de riesgo para desarrollar segundas neoplasias y así crear programas de seguimiento en estos pacientes.

## **INTRODUCCIÓN**

La supervivencia global de los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado de manera constante en los últimos 40 años; esto se ve reflejado en el aumento de la supervivencia a 5 años, la cual a mediados de los 70 era de un 58% y a principios del 2000 llegó a ser mayor del 80%.<sup>1</sup> Esto se debe principalmente a avances en los diferentes esquemas de tratamientos, los cuales han permitido que una gran proporción de pacientes alcancen la adultez. Sin embargo, este aumento en la supervivencia implica una serie de complicaciones a largo plazo, de las cuales el desarrollo de segundas neoplasias es la más preocupante.<sup>2</sup>

Las segundas neoplasias (SN) se definen como aquella neoplasia maligna de una histología distinta que se desarrolla dos meses después de la finalización de un tratamiento para el manejo de un tumor primario.<sup>3</sup> Estas son una entidad frecuente en pacientes pediátricos, con una incidencia global acumulada a 30 años del 20.5%. Asimismo, se ha observado que las muertes causadas por segundos tumores primarios exceden las originadas por el resto de causas, con una mortalidad a 5 años del 18.6%.<sup>4</sup>

Dado el gran volumen de evidencia disponible basada en publicaciones que exhiben múltiples enfoques acerca del tema, realizamos una revisión exploratoria que buscó identificar la literatura reportada por los registros de supervivientes de cáncer del mundo, y realizar una exploración inicial sobre las posibles diferencias en la distribución de las segundas neoplasias reportadas por dichos registros.

## **MÉTODOS**

Se realizó una revisión exploratoria de la literatura siguiendo los lineamientos del manual de PRISMA-ScP para revisiones exploratorias. Se redactó un protocolo inicial siguiendo los lineamientos establecidos en el manual de revisiones sistemáticas del JBI. Debido al tipo de revisión, no fue posible registrar el protocolo en la plataforma PROSPERO.

Con el fin de identificar los estudios relevantes se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE, LILACS). Las sintaxis fueron adaptadas para cada base de datos mediante el uso de términos controlados (MeSH, Emtree y DeCS), términos de lenguaje libre y operadores booleanos y de proximidad. (Mat Suplementario). No se realizaron restricciones de idioma, fecha de publicación ni por tipo de diseño. Como otras fuentes de búsqueda, se evaluaron referencias de estudios seleccionados, se consultó a expertos en el tema y se usó el metabuscador Google.

La revisión de títulos, resúmenes y la verificación de criterios de inclusión y exclusión fueron realizadas de manera independiente por dos autores; las inconsistencias fueron resueltas

por un tercer autor. Se consideraron como criterios de selección estudios observacionales o experimentales que hubieran realizado un análisis multivariado para evaluar la asociación de los factores de interés y la presencia de segundas neoplasias, que hayan evaluado al menos dos de los siguientes factores de riesgo, agrupados en las siguientes categorías: factores de riesgo propios del paciente, factores de riesgo propios del tratamiento primario, factores de riesgo propios de la enfermedad y factores de riesgo propios del medio ambiente. Se excluyeron los estudios que evaluaron factores de riesgo que pertenecían únicamente a una de las categorías propuestas. Asimismo, se excluyeron los resúmenes de congresos y publicaciones escritas en idiomas diferentes al español o inglés. La población de interés correspondió a pacientes que hayan padecido cáncer pediátrico según la clasificación de ICCO antes de los 21 años con una supervivencia de al menos de 3 años después de finalizar el tratamiento de la neoplasia maligna primaria. El desenlace primario evaluado fue el riesgo de segundas neoplasias, las cuales se definieron como neoplasia maligna de una histología distinta que se desarrolla 3 años después de la finalización de un tratamiento para el manejo de un tumor primario<sup>1,2</sup>. Los desenlaces secundarios evaluados se consideraron el tiempo de ocurrencia de la segunda neoplasia, la supervivencia asociada a la segunda neoplasia, el tipo de segunda neoplasia y el riesgo de segunda neoplasia maligna.

Este reporte corresponde a la descripción de los estudios encontrados en la búsqueda y las principales características de las diferentes poblaciones.

La extracción de la información fue realizada en un formato previamente diseñado para la revisión de forma independiente por un autor con posterior revisión de un segundo autor. Se extrajo información relacionada con las variables definidas [formulario de recolección de datos]. La información fue consolidada mediante síntesis textual narrativa.

## RESULTADOS

Como resultados del proceso de búsqueda, fueron identificados un total de 7696 artículos revisados. Posterior al proceso de revisión de títulos, resúmenes y criterios de elegibilidad, fueron incluidos 62 artículos, los cuales pertenecían a 18 cohortes de pacientes pediátricos supervivientes de cáncer reclutadas en diferentes países del mundo (Figura1). Las cohortes abarcan 3 continentes y un total de 15 países. De estas 18 cohortes, 10 provienen de Norte América y 8 pertenecen exclusivamente a Estados Unidos<sup>1-17</sup>. La cohorte del Childhood Cancer Survivor Study, que es la de mayor tamaño, fue desarrollada en Estados Unidos y Canadá<sup>19-35</sup>. Europa es el segundo continente en cuanto al número de cohortes con 7 en total. The British Childhood Cancer Research Group cuenta con 7 artículos<sup>37-43</sup> y fue realizado en Inglaterra, Gales, Irlanda y Escocia, estos datos se unieron con datos de Francia, cuya cohorte tiene una 1 publicación independiente<sup>44</sup>, creando la cohorte Franco Británica que cuenta con 2 publicaciones adicionales<sup>45-46</sup>. La unión de Noruega, Dinamarca Islandia, Finlandia y Suecia forma la cohorte de los países nórdicos que cuenta con 6 artículos<sup>47-52</sup>. En cuanto a Holanda, este país cuenta con dos cohortes y 4 artículos<sup>53-56</sup>. Por último Alemania tiene una cohorte y 5 artículos<sup>57-61</sup>. Asia se encuentra representada por 1 cohorte perteneciente a Japón de la cual se encontró 1 artículo<sup>62</sup>.

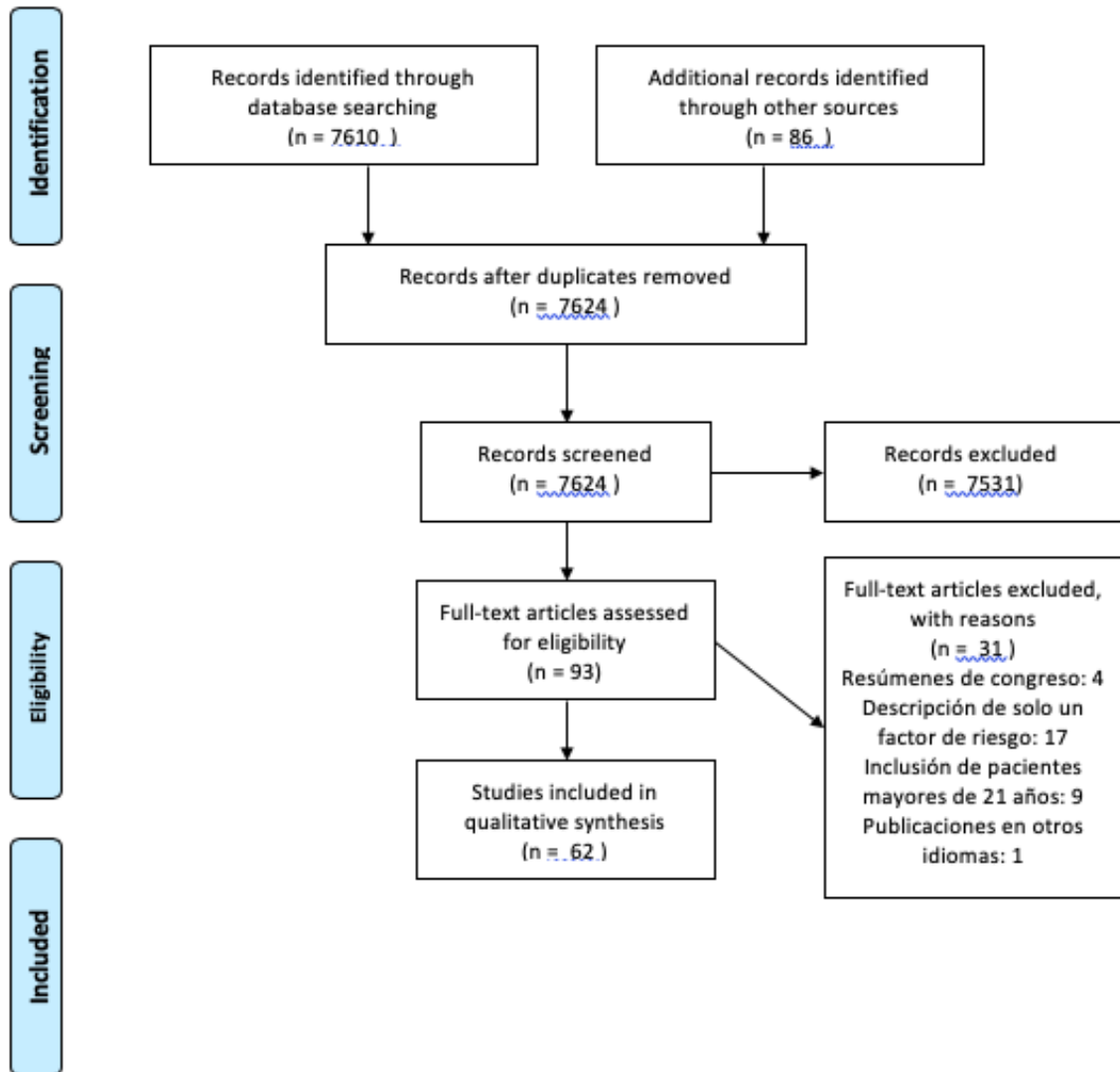


Fig 1

Seis de las cohortes fueron formadas a partir de registros nacionales<sup>36-43,47-61</sup>. Las 12 cohortes restantes fueron creadas a partir de registros institucionales, cinco de ellas conformadas por los registros de dos o más instituciones<sup>1-11, 18-24, 45,46, 62</sup>, y seis de ellas a partir de registros de un único centro<sup>12-18,44</sup>. La cohorte con más publicaciones es la del Childhood Cancer Survivor Study con un total de 17 publicaciones<sup>19-35</sup>; con seis publicaciones se encuentra la cohorte del British Childhood Cancer Research Group<sup>37-43</sup>; con tres la cohorte Holandesa de retinoblastoma<sup>54-56</sup>; con cuatro la cohorte del Late effect study<sup>8-11</sup>; la cohorte de NY-Boston para retinoblastoma cuenta con 6 publicaciones;<sup>1-6</sup> con cinco publicaciones la cohorte alemana<sup>57-61</sup> y la cohorte de los países nórdicos<sup>47-52</sup> con 6; la cohorte del Long Term Survivor study<sup>7</sup> cuenta con una publicación; el grupo del Childrens Cancer Research Foundation<sup>12,13</sup> con dos; la cohorte del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>14</sup> con una; Long Term Follow-up Project<sup>15</sup> con una; la cohorte de la Universidad de Minesotta<sup>16,17</sup> con dos; la cohorte canadiense<sup>36</sup> con una y la cohorte de retinoblastoma de Filadelfia<sup>18</sup> con una.

El rango de seguimiento de las cohortes fue de 1 a 63 años. Las cohortes con mayor seguimiento son la cohorte de NY-Boston para retinoblastoma con un seguimiento de 63 años<sup>1-7</sup>, la de los Países nórdicos con un seguimiento de 45 años<sup>46-51</sup> y la cohorte del Childhood Cancer Survivor Study con al menos 30 años de seguimiento<sup>25,27-35</sup>. Con un seguimiento reportado entre 10 y 20 años encontramos la cohorte del Late effect Study con 17 años<sup>8-11</sup>, la cohorte holandesa con 16 años<sup>53</sup>, la francobritánica con 15 años<sup>45,46</sup>, la de la Universidad de Minesotta con 14 años<sup>16,17</sup>, la del Childrens Cancer Research Foundation con 13 años<sup>12-13</sup>, la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con 12 años<sup>14</sup> y la del The British Childhood Cancer Research Group con 10 años<sup>37-43</sup>. Con un seguimiento menor de 5 años encontramos dos cohortes, la japonesa con 5 años<sup>61</sup> y la alemana con 4 años<sup>56-60</sup>. Por otro lado, se encontraron tres cohortes que no especifican su tiempo de seguimiento la cohorte holandesa de retinoblastoma<sup>54-56</sup> y la cohorte Long Term Follow-Up Project<sup>15</sup>.

En cuanto a los pacientes seleccionados cinco cohortes exigieron al mínimo 5 años de supervivencia para incluir a los pacientes en el estudio<sup>12,13,19-36,44,53</sup>, dos cohortes exigieron al menos 3 años de supervivencia para incluir a los pacientes<sup>37-43,45,46</sup>, otras dos cohortes exigieron al menos 1 año de supervivencia para incluir a los pacientes<sup>1-6,14</sup>, solo la cohorte de Universidad de Minesotta<sup>16,17</sup> exigió una supervivencia de al menos de 10 años luego del tratamiento para incluir a los pacientes, la corte de Japón<sup>62</sup> exigió al menos 2 meses de supervivencia, las cohortes restantes no reportaron o no informaron que hayan tenido un criterio en cuanto al tiempo de supervivencia. Al referirse al punto de corte para la edad solo el Childhood Cancer Survivor Study<sup>19-35</sup> puso como condición que los pacientes fuesen menores de 21 años, las cohortes de Canada<sup>36</sup>, Long Term Follow-Up Project<sup>15</sup> y la de países nórdicos<sup>47-52</sup> tuvieron en cuenta pacientes menores de 20 años, las cohortes que tuvieron en cuenta a los menores de 18 años fueron la del Childrens Cancer Research Foundation<sup>12,13</sup>, Long Term Survivors study<sup>7</sup> y la holandesa<sup>52</sup>, las cohortes francesa<sup>44</sup> y Franco británica<sup>45,46</sup> pusieron como punto de cohorte a los menores de 17 años, todas las demás cohortes incluyeron a los menores de 16 años.

Ninguna de las publicaciones evaluadas definió lo que es una segunda neoplasia. Con respecto a la direccionalidad de presentación de los tumores, 15 cohortes presentaron sus resultados partiendo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la presentación del tumor secundario<sup>1,3,4,8-11-18,36,47-56,58,61-62</sup> y 3 cohortes cuentan con publicaciones que presentan no solo desde el tumor primario hacia el secundario<sup>19,21,23,27,33,37,38,44,45</sup> sino que además desde el tumor secundario hacia el primario<sup>20,22,24,25,28-30,32,39,40,43,46</sup>. Las figuras 2 y 3 muestran la dinámica de evaluación entre la primera y segunda neoplasia de acuerdo al tipo de cohorte, en la figura 2 se ilustra los tumores secundarios más frecuentes según los tumores primarios y en la figura 3 se presentan los tumores primarios más frecuentes según los tumores secundarios.

#### 1. Estudios que presentan sus resultados desde el tumor primario al secundario

De las 18 cohortes que evaluaron la asociación partiendo del tumor primario al tumor secundario, se encontró que los segundos primarios más frecuentemente reportados fueron cáncer óseo (13 de 18 cohortes)<sup>1-6, 8-14, 16-18, 36-42, 44-45, 54-62</sup>, seguido de las neoplasias de sistema nervioso central (SNC) (12 de 18 cohortes)<sup>1-6, 16-19, 21, 23, 26,27, 29-31, 33-42, 45, 47-53, 57-62</sup>, los tumores de piel (12 de 18 cohortes)<sup>1-6, 8-13, 16-19, 21, 23, 26,27, 29-31, 33-42, 47, 52</sup>, el cáncer de tiroides (9 de 18 cohortes)<sup>8-13, 16-17, 19,21, 23, 26,27, 29-31, 33-36, 44,45,53, 62</sup>, la leucemia (9 de 18 cohortes)<sup>8-11, 14, 18, 37, 38, 41, 42, 53, 57-61, 62</sup>, el cáncer de mama (6 de 18 cohortes)<sup>8-13, 19,21, 23, 26,27, 29-31, 33-36, 45, 47-52</sup>, los sarcomas de tejidos blandos (6 de 18

cohortes) <sup>1-6, 44,45,53-56, 62</sup>, los linfomas (3 de 18 cohortes)<sup>14, 57-62</sup> y los carcinomas (3 de 18 cohortes)<sup>37, 38, 41, 42, 57-62</sup>.

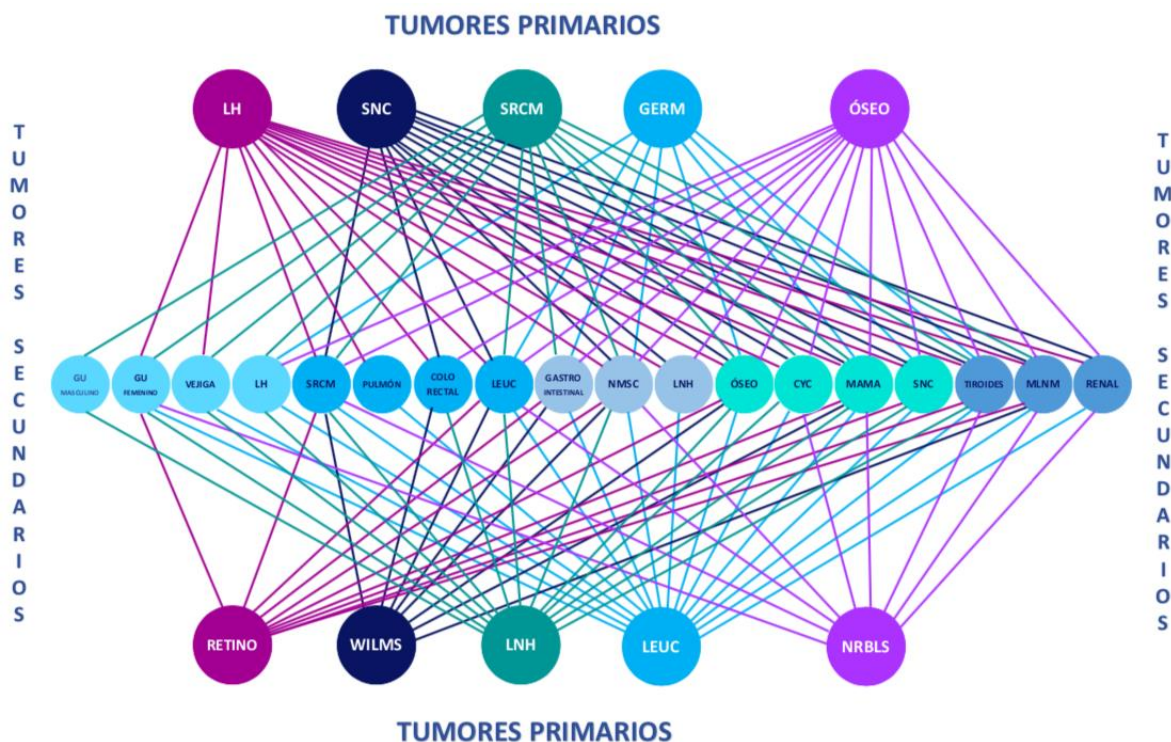


Figura 2 relación de tumor primario – tumor secundario en las cohortes incluidas.

### 1A. Registros Nacionales vs Registros institucionales

Al evaluar de forma individual las 6 cohortes que corresponden a registros nacionales y los 5 tumores secundarios mas comunes en cada una de ellas encontramos que las neoplasias de SNC estuvieron dentro de los tumores mas frecuentes en 5 de 6 cohortes nacionales <sup>36-38,41,42,47,48,53, 57-61</sup>, al igual que los tumores de piel <sup>36-38,41,42, 47-56</sup>, en 4 de 6 cohortes nacionales se encontró al cáncer óseo dentro de los mas frecuentes <sup>36-38,41,42, 54-57-61</sup>, 3 cohortes reportaron la leucemia dentro de sus neoplasias secundarias mas frecuentes <sup>37,38,41,42,53, 57-61</sup>, los carcinomas fueron reportados dentro de los mas frecuentes en 2 cohortes nacionales <sup>37,38,41,42,57-61</sup>, igualmente para los sarcomas de tejidos blandos<sup>53-56</sup>, el cáncer de mama<sup>36,47-52</sup> y el cáncer de tiroides<sup>36,53</sup>. Solo la cohorte Alemana<sup>57-61</sup> reporto los linfomas dentro de sus 5 tumores secundarios mas frecuentes, el grupo de Países Nórdicos <sup>47-52</sup> fue el único en reportar otros tumores y tumores gastrointestinales dentro de los mas frecuentemente registrados, la cohorte nacional de Retinoblastoma de Holanda fue la única en reportar el cáncer de pulmón y el de vejiga dentro de los mas frecuentes.

En los 12 cohortes correspondían a registros institucionales, dentro de estos al evaluar los tumores mas frecuentes se encontró que el cáncer óseo estuvo dentro de los tumores mas frecuentes en 9 de los 12 registros <sup>1-6, 8-14, 16-18,44,45</sup>, las neoplasias de SNC se reportaron en 7 de los 12 registros institucionales dentro de los tumores mas frecuentes <sup>1-6,16-19,21, 23, 26,27, 29-31, 33,34, 35, 44,45, 62</sup>, al igual que los tumores de piel <sup>1-6, 8-13, 16-19,21, 23, 26,27, 29-31, 33,34, 35, 44</sup> y el cáncer de tiroides <sup>8-13, 16-17, 19,21, 23, 26,27, 29-31, 33-35, 44,45, 62</sup>, las leucemias<sup>8-11,14,18,62</sup>, los sarcomas de tejidos blandos<sup>1-6,44,45,62</sup> y el cáncer de mama <sup>8-</sup>

13, 19,21, 23, 26,27, 29-31, 33,34, 35,45 fueron reportados dentro de los tumores secundarios mas comunes en 4 de las 12 cohortes institucionales , en 2 de 12 cohortes se reportaron los linfomas dentro de los tumores mas frecuentes<sup>14,62</sup> , solo la cohorte de Japón reporto a los carcinomas dentro de sus tumores mas frecuentes , el CCSS reporto otros tumores dentro de los mas frecuentes.

2. Estudios que presentan sus resultados de tumor secundario a tumor primario De las 3 cohortes que realizaron su evaluación a partir de los casos incidentes de segunda neoplasia que encontró que las condiciones evaluadas fueron las segundas neoplasias, al menos 2 de estas 3 cohortes evaluaron como segundos primarios los tumores de SNC<sup>25,43</sup> y leucemia<sup>39,46</sup> . Los tumores de piel no melanoma<sup>22</sup>, el cáncer de mama<sup>20</sup>, el cáncer de tiroides<sup>24</sup>, los sarcomas de tejidos blandos<sup>28</sup>, los carcinomas colorrectales<sup>32</sup> y el cáncer óseo<sup>40</sup> solo fueron estudiados en 1 de las 3 cohortes

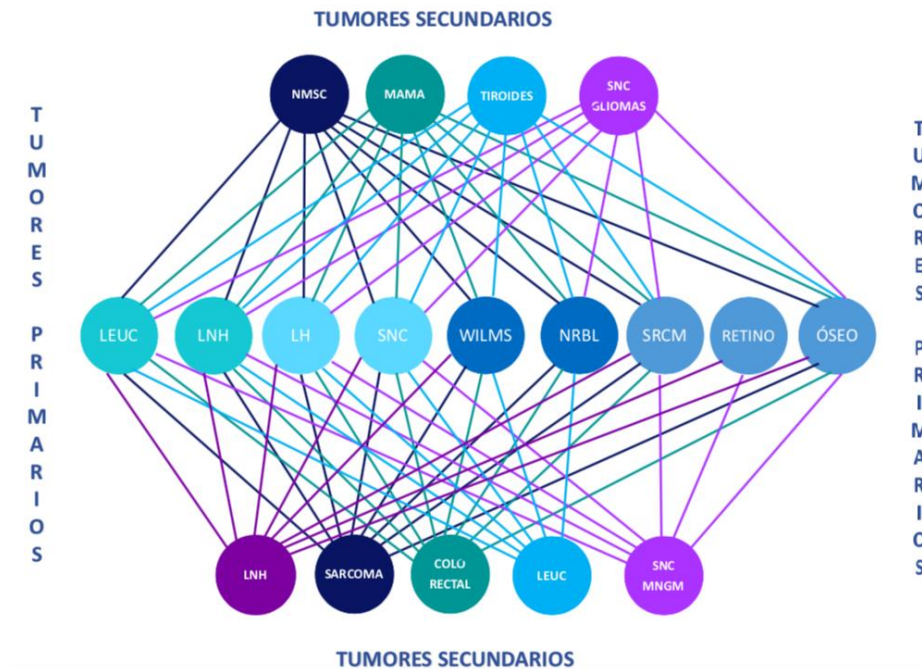


Fig 3 relación de tumor secundario – tumor primario en las cohortes incluidas

### 2 A. Registros Nacionales vs Registros institucionales

De las 3 estudios solo la Británica correspondía a un registro nacional y en ella los primarios más comunes fueron SNC, retinoblastoma , leucemia y linfoma <sup>37-43</sup> , los dos estudios restantes son el CCSS y la Franco Británica que corresponden a registros institucionales , los tumores primarios mas frecuentes para el CCSS fueron linfoma , leucemia, SNC, sarcoma de tejidos blandos y cáncer óseo <sup>19-35</sup> , la cohorte Franco Británica solo estudio la relación de secundario a primario teniendo en cuenta a la leucemia como tumor secundario, los tumores primarios mas frecuentemente reportados fueron tumor de wilms, linfoma , neuroblastoma y otros tumores<sup>46</sup>.

### 3 Comparación



Al evaluar la totalidad de estudios que hacen su evaluación desde primario a secundario encontramos que los tumores secundarios mas frecuentes son cáncer óseo, SNC, piel, tiroides y leucemia

En relación a las cohortes desarrolladas a partir de registros nacionales que van de primario a secundario, los segundos primarios más comunes reportados son SNC, cáncer óseo, piel y leucemias. Referente a las cohortes desarrolladas a partir de registros institucionales, que hacían la relación desde primario hacia secundario, los segundos primarios más frecuentes son cáncer óseo, SNC, tiroides y piel.

En cuanto a los estudios que hacían la evaluación de secundario a primario los tumores primarios mas frecuentemente, al tener en cuenta todos los estudios fueron los linfomas, leucemias, tumores de SNC y sarcomas de tejidos blandos.

## DISCUSION

Los pacientes supervivientes al cáncer en la edad pediátrica son una población de gran interés ya que ha medida que se han ido mejorando los tratamientos y aumentando los casos de supervivencia, han empezado a tomar mayor relevancia las condiciones crónicas o enfermedades nuevas que pueden presentar en relación a sus antecedentes oncológicos. Una de las condiciones más estudiadas en estos pacientes son, sin duda, los segundos tumores primarios. Estos son una entidad frecuente en pacientes pediátricos, con una incidencia global acumulada a 30 años del 20.5%. Asimismo, se ha observado que las muertes causadas por segundos tumores primarios exceden las originadas por el resto de causas, con una mortalidad a 5 años del 18.6%<sup>4</sup>. Es por esto que no resulta sorprendente que tantos países tengan sus propias cohortes de pacientes supervivientes al cáncer en la edad pediátrica y que se haya hecho un seguimiento con particular interés a los segundos tumores primarios. Aun así, la existencia de tantos tipos de registros (registros nacionales, registros institucionales) de diferentes países (al menos 15) con diferentes metodologías hacen que la información sea bastante heterogénea. Sin embargo, existen hallazgos en común que resultan bastante llamativos.

En primer lugar, llama la atención que ninguna de las 18 cohortes definió de forma exacta o describió los criterios para definir el diagnóstico de un segundo tumor primario. Otro elemento común que resulta bastante llamativo es que al evaluar la totalidad de cohortes que hacen su análisis de primario a secundario encontramos que los tumores más frecuentes son cáncer óseo<sup>1-6, 8-14, 16-18, 36-42, 44-45, 54-62</sup>, SNC<sup>1-6, 16-19, 21, 23, 26,27, 29-31, 33-42, 45, 47-53, 57-62</sup>, piel<sup>1-6, 8-13, 16-19, 21, 23, 26,27, 29-31, 33-42, 47, 52</sup>, tiroides<sup>8-13, 16-17, 19,21, 23, 26,27, 29-31, 33-36, 44,45,53, 62</sup> y leucemia<sup>8-11, 14, 18, 37, 38, 41, 42, 53, 57-61, 62</sup>. Estos mismos tumores siguen siendo los mas frecuentes al estudiar las cohortes nacionales y los registros institucionales por separado; esto sugeriría que podrían llegar a ser las principales neoplasias a tener en cuenta en el momento de hacer el seguimiento a la totalidad de los pacientes supervivientes.

Cuando evaluamos los estudios que su relación va de secundario a primario el número de pacientes incluidos se ve notoriamente disminuido ya que únicamente partieron de los pacientes que como tumores secundarios tuvieron neoplasias de SNC<sup>25,43</sup>, leucemia<sup>39,46</sup>, tumores de piel no melanoma<sup>22</sup>, cáncer de mama<sup>20</sup>, cáncer de tiroides<sup>24</sup>, sarcomas de tejidos blandos<sup>28</sup>, carcinomas colorrectales<sup>32</sup> o cáncer óseo<sup>40</sup>. Al tomar solo estos pacientes encontramos que por ejemplo en la cohorte Británica

que evalúa como segundos primarios las leucemias, el cáncer óseo y SNC tenemos como principales tumores primarios SNC, retinoblastoma, leucemia y linfoma<sup>37-43</sup>; mientras que en el CCSS que solo evalúa los pacientes que tuvieron como tumores secundarios cáncer de piel, mama, tiroides, SNC, sarcomas de tejidos blandos y carcinoma colorrectal los primarios más frecuentemente asociados fueron linfoma, leucemia, SNC, sarcoma de tejidos blandos y cáncer óseo<sup>19-35</sup>. Por último, en la cohorte Franco-Británica solo evaluó a los pacientes que como tumor secundario tuvieran leucemia, encontrando que los tumores primarios más frecuentemente asociados fueron tumor de wilms, linfoma, neuroblastoma y otros tumores<sup>46</sup>. Esto nos habla de cómo cada neoplasia secundaria puede tener un diferente riesgo de asociación dependiendo del tipo de tumor primario que se esté estudiando.

De igual forma es importante resaltar específicamente que para los retinoblastomas se describen 2 cohortes desarrolladas a partir de registros institucionales<sup>1-6,18</sup> y 1 registros nacionales<sup>54-56</sup>. Resulta interesante que en las cohortes desarrolladas a partir de registros institucionales<sup>1-6,18</sup> los segundos primarios más frecuentes fueron cáncer óseo, sarcoma de tejidos blandos, neoplasias de SNC y melanoma. Sin embargo, en la cohorte desarrollada a partir de registros nacionales<sup>54-56</sup> se plantean otros tumores secundarios como son pulmón y vejiga. Este hallazgo nos sugiere que los registros clínicos institucionales no abarcan la totalidad de la población por lo cual pueden quedar excluidos algunos segundos primarios que estos pacientes puedan presentar que si se ven reflejados en los registros nacionales. Esto es un punto importante a tener en cuenta en el momento de definir el seguimiento de los pacientes supervivientes.

Finalmente, es relevante destacar que este artículo es el primero en recopilar todas las publicaciones disponibles hasta el momento acerca de segundas neoplasias primarias en pacientes pediátricos; agrupando los diferentes artículos disponibles por cohortes encontrando así hallazgos más globales y brindando un punto de partida para desarrollar estudios que identifiquen los posibles factores de riesgo para desarrollar segundas neoplasias y así crear programas de seguimiento en estos pacientes.

## Bibliografía

1. Eng C, Li Fp, Abramson Dh, Et Al: Mortality From Second Tumors Among Long-Term Survivors Of Retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 85:1121-1128,1993
2. Wong Fl, Boice Jd Jr, Abramson Dh, Tarone Re, Kleinerman Ra, Stovall M, Et Al. Cancer Incidence After Retinoblastoma. Radiation Dose And Sarcoma Risk. *Jama* 1997;278:1262-7
3. Abramson Dh, Frank Cm: Second Nonocular Tumors In Survivors Of Bilateral Retinoblastoma: Apossible Age Effect On Radiation-Related Risk. *Oph-Thalmology* 105:573-579, 1998; Discussion 579-580
4. Kleinerman Ra, Tucker Ma, Abramson Dh, Et Al: Risk Of Soft Tissue Sarcomas By Individual Subtype In Survivors Of Hereditary Retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 99:24-31, 2007
5. Kleinerman Ra, Schonfeld Sj, Tucker Ma: Sarcomas In Hereditary Retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res* 2:15, 2012
6. Jeannette R. Wong, Lindsay M. Morton, Margaret A. Tucker Et Al Risk Of Subsequent Malignant Neoplasms In Long-Term Hereditary Retinoblastoma Survivors After Chemotherapy And Radiotherapy *J Clin Oncol* 32:3284-3290. © 2014 By American Society Of Clinical Oncology
7. Lisa B Kenney, Cheryl Medeiros Nancarrow, Julie Najita Et Al Health Status Of The Oldest Adult Survivors Of Cancer During Childhood Cancer January 15, 2010
8. Meadows At, Baum E, Fossati-Bellani F, Et Al. Second Malignant Neoplasms In Children: An Update From The Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3(4):532-8.

9. Tucker Ma, Meadows At, Boice Jd, Et Al: Leukemia After Therapy With Alkylating Agents For Child- Hood Cancer. *J Natl Cancer Inst* 78:459-464, 1987
10. Tucker Ma, Morris Jones Ph, Boice Jd Jr, Robison Ll, Stone Bj, Stovall M, Et Al. Therapeutic Radiation At A Young Age Is Linked To Secondary Thyroid Cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991;/51:/2885 8.
11. Bhatia S, Sather Hn, Pabustan Ob, Trigg Me, Gaynon Ps, Robison Ll. Low Incidence Of Second Neoplasms Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia After 1983. *Blood* 2002;99:4257-64.
12. Li Fp, Cassady Jr, Jaffe N. Risk Of Second Tumors In Survivors Of Childhood Cancer. *Cancer* 1975;35(4):1230-5.
13. Li Fp, Tucker Ma, Fraumeni Jf Jr. Childhood Cancer In Sibs. *J Pediatr* 1976; **88**: 419-23.
14. Kushner, B.H., Heller, G., Cheung, N.K., Wollner, N., Kramer, K., Bajorin, D., Polyak, T. And Meyers, P.A., High Risk Of Leukemia After Short-Term Dose-Intensive Chemotherapy In Young Patients With Solid Tu- Mors. *J. Clin. Oncol.*, **16**, 3016-3020 (1998).
15. Green, D.M., Hyland, A., Barcos, M.P., Reynolds, J.A., Lee, R.J., Hall, B.C. And Zevon, M.A., Second Malignant Neoplasms After Treatment For Hodgkin's Disease In Childhood Or Adolescence. *J. Clin. Oncol.*, **18**, 1492-1499 (2000)
16. Haselow Re, Nesbit M, Dehnen Lp, Khan Fm, Mchugh A, Levitt Sh. Second Neoplasms Following Megavoltage Radiation In A Pediatric Population. *Cancer* 1978;42: 1,185-1,191
17. Potish, R.A., Dehner, L.P., Haselow, R.E., Kim, T.H., Levitt, S.H. & Nesbit, M. (1985). The Incidence Of Second Neoplasms Following Megavoltage Radiation For Paediatric Tumours. *Cancer*, 56, 1534.
18. Turaka 2011 Retinoblastoma Philadelphia
19. Neglia Jp, Friedman Dl, Yasui Y, Et Al: Second Malignant Neoplasms In Five Year Survivors Of Child- Hood Cancer: Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 93:618-629, 2001
20. Lisa B. Kenney, Md; Yutaka Yasui, Phd; Peter D. Inskip, Scd; Sue Hammond, Md; Joseph P. Neglia, Md; Ann C. Mertens, Phd; Anna T. Meadows, Md; Debra Friedman, Md; Leslie L. Robison, Phd; And Lisa Diller, Md Breast Cancer After Childhood Cancer: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study *Ann Intern Med.* 2004;141:590-597.
21. Mertens Ac, Mitby Pa, Radloff G, Et Al: Xrcc1 And Glutathione-S-Transferase Gene Polymor- Phisms And Susceptibility To Radiotherapy-Related Malignancies In Survivors Of Hodgkin Disease: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 101:1463-1472, 2004
22. Perkins JI, Liu Y, Mitby Pa, Et Al: Nonmela- Noma Skin Cancer In Survivors Of Childhood And Ado- Lescent Cancer: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23:3733-3741, 2005
23. Bassal M, Mertens Ac, Taylor L, Et Al: The Risk Of Selected Subsequent Carcinomas In Survivors Of Childhood Cancer: A Report From The Childhood Can- Cer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24:476-483, 2006
24. Sigurdson Aj, Ronckers Cm, Mertens Ac, Et Al: Primary Thyroid Cancer After A First Tumour In Childhood (The Childhood Cancer Survivor Study): A Nested Case-Control Study. *Lancet* 365:2014-2023, 2005
25. Neglia Jp, Robison Ll, Stovall M, Et Al: New Primary Neoplasms Of The Central Nervous System In Survivors Of Childhood Cancer: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1528-1537, 2006
26. Ronckers Cm, Sigurdson Aj, Stovall M, Et Al: Thyroid Cancer In Childhood Cancer Survivors: A Detailed Evaluation Of Radiation Dose Response And Its Modifiers. *Radiat Res* 166:618-628, 2006
27. Bluhm Ec, Ronckers C, Hayashi Rj, Et Al: Cause-Specific Mortality And Second Cancer Inci- Dence After Non-Hodgkinlymphoma: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 111: 4014-4021, 2008
28. Henderson To, Whitton J, Stovall M, Et Al: Secondary Sarcomas In Childhood Cancer Survivors: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 99:300-308, 2007
29. Mulrooney Da, Dover Dc, Li S, Et Al: Twenty Years Follow-Up Among Survivors Of Childhood And Young Adult Acute Myeloid Leukemia: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 112: 2071-2079, 2008
30. Meadows At, Friedman Dl, Neglia Jp, Et Al. Second Neoplasms In Survivors Of Childhood Cancer: Findings From The Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2009; 27(14):2356- 2362. [Pubmed: 19255307]
31. Lucie M. Turcotte, John A. Whitton, Debra L. Friedman Et Al Risk Of Subsequent Neoplasms During The Fifth And Sixth Decades Of Life In The Childhood Cancer Survivor Study Cohort
32. Kerri Nottage, Joshua Mcfarlane, Matthew J. Krasin, Chenghong Li Et Al Secondary Colorectal Carcinoma After Childhood Cancer *J Clin Oncol* 30:2552-2558. © 2012 By American Society Of Clinical Oncology
33. Amanda M. Termuhlen, M.D. Jean M. Tersak, M.D., Qi Liu, M. Sc Et Al Twenty-Five Year Follow-Up Of Childhood Wilms Tumor: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study *Pediatr Blood Cancer.* 2011 December 15; 57(7): 1210-1216. Doi:10.1002/Pbc.23090.
34. Leslie L. Robison, Gregory T. Armstrong, John D. Boice, Eric J. Chow Et Al The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute-Supported Resource For Outcome And Intervention Research *J Clin Oncol* 27:2308-2318. © 2009 By American Society Of Clinical Oncology
35. Qi Liu, Wendy M. Leisenring, Kirsten K. Ness, Leslie L. Robison, Gregory T. Armstrong, Yutaka Yasui, And Smita Bhatia Racial/Ethnic Differences In Adverse Outcomes Amongchildhood Cancer Survivors: The Childhood Cancer Survivor Study *J Clin Oncol* 34:1634-1643. © 2016 By American Society Of Clinical Oncology
36. Macarthur Ac, Spinelli Jj, Rogers Pc, Goddard Kj, Phillips N, Mcbride Ml. Risk Of A Second Malignant Neoplasm Among 5- Year Survivors Of Cancer In Childhood And Adolescence In British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2007
37. Hawkins Mm, Draper Gj, Kingston Je. Incidence Of Second Primary Tumours Among Childhood Cancer Survivors. *Br J Cancer* 1987;56(3):339-47.
38. Hawkins M M Second Primary Tumors Following Radiotherapy For Childhood Cancer Inl. *J Rodumon Oncolo~v RIOI Phyr Vol.* 19, pp. 1291- 1301

39. Hawkins, M.M., Wilson, L.M., Stovall, M.A., Marsden, H.B., Potok, M.H., Kingston, J.E. And Chessells, J.M., Epipodophyllotoxins, Alkylating Agents, And Radiation And Risk Of Secondary Leukaemia After Childhood Cancer. *Brit. Med. J.*, 304, 951–958 (1992).
40. Hawkins Mm, Stevens Mc. The Long-Term Survivors. *Br Med Bull* 1996;52(4):898–923.
41. Hawkins Mm, Lancashire Er, Winter Df, Et Al: The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, Methods, Population Structure, Response Rates And Initial Descriptive Information. *Pediatr Blood Cancer* 50:1018-1025, 2008
42. Jenkinson Hc, Hawkins Mm, Stiller Ca, Winter Df, Marsden Mc, Stevens Mc. Long-Term Population-Based Risks Of Second Malignant Neoplasms After Childhood Cancer In Britain. *Br J Cancer* 2004;91(11):1905–10.
43. Aliko J. Taylor, Mark P. Little, David L. Winter, Elaine Sugden, David W. Ellison, Charles A. Stiller, Marilyn Stovall, Clare Frobisher, Emma R. Lancashire, Raoul C. Reulen, And Michael M. Hawkins Population-Based Risks Of Cns Tumors In Survivors Of childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study *J Clin Oncol* 28:5287-5293. © 2010 By American Society Of Clinical Oncology
44. De Vathaire F, Francois P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D, Et Al. Role Of Radiotherapy And Chemotherapy In The Risk Of Second Malignant Neoplasms After Cancer In Childhood. *Br J Cancer* 1989;59:792–6.
45. De Vathaire F, Hawkins M, Campbell S, Et Al. Second Malignant Neoplasms After A First Cancer In Childhood: Temporal Pattern Of Risk According To Type Of Treatment. *Br J Cancer* 1999;79(11–12):1884–93.
46. Nadia Haddy, Marie Cé cile Le Deley, Akhtar Samand Role Of Radiotherapy And Chemotherapy In The Risk Of Secondary Leukaemia After A Solid Tumour In Childhood *European Journal Of Cancer* 42 (2006) 2757–2764
47. Nygaard R, Garwicz S, Haldorsen T, Hertz H, Jonmundsson Gk, Lanning M, Et Al. Second Malignant Neoplasms In Patients Treated For Childhood Leukemia: A Population-Based Cohort Study From The Nordic Countries. *Actapaediatrscand* 1991;80:1220-8.
48. Olsen Jh, Garwicz S, Hertz H, Et Al: Second Malignant Neoplasms After Cancer In Child- Hood Or Adolescence: Nordic Society Of Paediatric Haematology And Oncology Association Of The Nordic Cancer Registries. *Bmj* 307:1030-1036, 1993
49. Sankila, R., Garwicz, S., Olsen, J.H., Do' lner, H., Hertz, H., Kreuger, A., Langmark, F., Lanning, M., Mo' ller, T. And Tulinius, H., Risk Of Subsequent Malignant Neoplasms Among 1,641 Hodgkin's Disease Patients Diagnosed In Childhood And Adolescence: A Population-Based Cohort Study In The Five Nordic Countries. *J. Clin. Oncol.*, **14**, 1442–1446 (1996)
50. Garwicz S, Anderson H, Olsen Jh, Et Al: Second Malignant Neoplasms After Cancer In Child- Hood And Adolescence: A Population-Based Case- Control Study In The 5 Nordic Countries—The Nordic Society For Pediatric Hematology And Oncology. The Association Of The Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 88:672-678, 2000
51. Gudrun Svahn-Tapper, Stanislaw Garwicz, Harald Andersonet Al Radiation Dose And Relapse Are Predictors For Development Of Second Malignant Solid Tumors After Cancer In Childhood And Adolescence: A Population-Based Case-Control Study In The Five Nordic Countries *Acta Oncologica*, 2006; 45: 438-448
52. Olsen Jh, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, Winther Jf, Rechnitzer C, Jonmundsson G, Christensen J, Garwicz S. Lifelong Cancer Incidence In 47,697 Patients Treated For Childhood Cancer In The Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst.* 2009; **101**:806–813.
53. Cardous-Ubbink Mc, Heinen Rc, Bakker Pj, Et Al. Risk Of Second Malignancies In Long-Term Survivors Of Childhood Cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:351–62.
54. Derkinderen Dj, Koten Jw, Wolterbeek R, Et Al: Non-Ocular Cancer In Hereditary Retinoblastoma Survivors And Relatives. *Ophthalmic Paediatr Genet* 8:23-25, 1987
55. Moll Ac, Imhof Sm, Schouten-Van Meeteren Ay, Et Al: Second Primary Tumors In Hereditaryretinoblastoma: A Register-Based Study, 1945-1997—Is There An Age Effect On Radiation-Relatedrisk? *Ophthalmology* 108:1109-1114, 2001
56. Marees T, Moll Ac, Imhof Sm, Et Al: Risk Of Second Malignancies In Survivors Of Retinoblastoma: More Than 40 Years Of Follow-Up. *J Natl Cancer Inst* 100:1771-1779, 2008
57. Kaatsch P Haaf G Michaelis J Childhood Malignancies In Germany—Methods And Results Of A Nationwide Registry. *Eur J Cancer*.31a1995993
58. Westermeier T Kaatsch P Schoetzau A Michaelis J Multiple Primary Neoplasms In Childhood: The Data From The German Children's Cancer Registry. *Eur J Cancer*.341998687
59. Kollmannsberger C, Hartmann Jt, Kanz L, Bokemeyer C. Therapy-Related Malignancies Following Treatment Of Germ Cell Cancer. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):860-3.
60. Lö ning, L., Zimmermann, M., Reiter, A., Kaatsch, P., Henze, G., Riehm, H. And Schrappe, M., Secondary Neoplasms Subsequent To Berlin-Frank- Furt-Munster Therapy Of Acute Lymphoblastic Leukemia In Childhood: Sig- Nificantly Lower Risk Without Cranial Radiotherapy. *Blood*, **95**, 2770–2775 (2000).
61. Gklein<sup>3</sup>jmichaelis<sup>3</sup>cspix<sup>3</sup>rwibbing<sup>3</sup>geggers<sup>3</sup>jritter<sup>3</sup>pkaatsch<sup>3</sup>, Second Malignant Neoplasms After Treatment Of Childhood Cancer *European Journal Of Cancer* Volume 39, Issue 6, April 2003, Pages 808-817
62. Yasushi Ishida, Dongmei Qiu, Miho Maeda Secondary Cancers After A Childhood Cancer Diagnosis: A Nationwide Hospital-Based Retrospective Cohort Study In Japan *Int J Clin Oncol* Doi 10.1007/S10147-015-0927-Z

