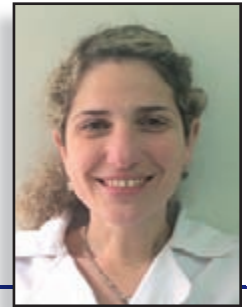
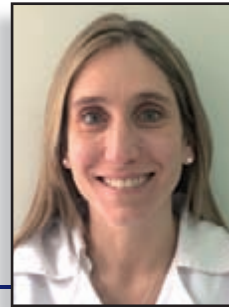


Segundas neoplasias en Leucemia Linfoide Crónica

Dra. Ana Carolina Oliver Solimano*
Dra. María Victoria Irigoín Costa**

* Asistente de la Cátedra de Hematología
Hospital de Clínicas. Universidad de la República.
Hospital Británico.
Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

** Asistente de la Cátedra de Hematología
Hospital de Clínicas. COSEM.



Resumen: la Leucemia Linfoide Crónica asocia un aumento de riesgo de segundas neoplasias presumiblemente vinculado a la inmunosupresión inherente a la enfermedad subyacente y al efecto de los agentes utilizados en su tratamiento.

Esta situación constituye la segunda causa de muerte por complicaciones después de las infecciones, y se asocia con una menor supervivencia global tanto de la leucemia linfocítica crónica como de la neoplasia asociada.

Si bien no existen guías de screening de las mismas, teniendo en cuenta la mayor supervivencia de estos enfermos como resultado de las nuevas terapias, es importante su conocimiento, sospecha y tratamiento precoz.

Abstract: chronic Lymphocytic Leukemia is associated with an increased risk of second malignancies, presumably related to the inherent immunosuppression of chronic lymphocytic leukemia and to the effect of treatment agents.

This represents the second most frequent cause of death due to complications after infections and is associated with a worse prognosis of both chronic lymphocytic leukemia and the second malignancy.

Even though there are no specific guidelines for second cancer screening in this population it is important to know this possibility in order to make a prompt diagnosis and treatment.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica, segundas neoplasias, pronóstico.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, second malignancies, prognosis.

Introducción

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente del adulto⁽¹⁾. Tiene una incidencia en Estados Unidos de 4,6/100.000 habitantes por año, en Europa de 4,92/100.000/año y en Uruguay de 5,65/100.000/año según datos de la Sociedad de Hematología del Uruguay⁽²⁻⁴⁾. Es una enfermedad maligna de etiología desconocida caracterizada por la acumulación de linfocitos B en sangre periférica, médula ósea y órganos linfoides. Es un tipo de Linfoma No Hodgkin (LNH) indolente, incurable, con una supervivencia media 10 años.

El riesgo de desarrollar una neoplasia sólida o hematológica es mayor en personas que presentan una LLC.

E-mail: carolinaoliver80@gmail.com

El riesgo comparado con población de igual sexo y edad, es 3 veces mayor para todos los cánceres, 8 veces mayor para cáncer de piel y 2 veces mayor para todos los cánceres excluyendo el cáncer de piel.

Los cánceres con mayor incidencia reportada son:

- cáncer de piel no melanoma,
- melanoma,
- pulmón,
- cavidad oral y faringe,
- próstata,
- riñones y
- linfoma.

Su incidencia varía de acuerdo al país donde se realice el registro^(5,6).

Mecanismo de desarrollo

Se postula que los mecanismos que determinan aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de segundas neoplasias en pacientes con LLC derivan de:

- la inmunosupresión asociado a la propia LLC,
- el rol carcinogénico de algunas de las drogas usadas en el tratamiento,
- el sinergismo con la exposición al sol, el tabaco y la quimioterapia,
- una predisposición hereditaria a enfermedades malignas y
- el efecto de la vigilancia aumentada en este grupo con respecto a la población general.

Todo esto asociado a una más larga expectativa de vida en pacientes con LLC comparado con otras enfermedades malignas^(7,8).

Riesgo de segundas neoplasias en LLC

Si bien es sabido desde la década del 70 que el riesgo de 2° neoplasias está aumentado en portadores de LLC, en los últimos años se han publicado trabajos que intentan definir cuál es el riesgo real y en qué población en particular.

En 2011 Royle J y col publicaron un estudio en una cohorte de 13580 pacientes con LLC entre los años 1983 y 2005. Con un seguimiento medio de 4,3 años 1793 pacientes desarrollaron una 2° neoplasia (13,1%). El riesgo de 2° neoplasias general fue de 2,17 (*Intervalo de confianza, IC: 2,07-2,27*) comparado con población ajustada por sexo y edad sin LLC y permaneció elevado por al menos 9 años luego del diagnóstico de leucemia. La mayor incidencia de neoplasias según su tipo fue: neoplasia de labio, cavidad oral, faringe, laringe, colorecto, pulmón, melanoma, tejido conectivo, mama, endometrio, próstata, riñón, vejiga, tiroides y Linfoma de Hodgkin. Este aumento de riesgo fue similar en ambos sexos y en todos los grupos etarios, con mayor riesgo en edades jóvenes permaneciendo constante en el tiempo⁽⁹⁾.

En un estudio realizado en Manitoba, Canadá en 612 pacientes con LLC se observó un aumento de riesgo de segundas neoplasias de 1,8 veces (*IC: 1,3-3,74*). Los cánceres más frecuentes fueron: cáncer de piel no melanoma (37%), cánceres digestivos (16%), próstata (12%), mama (10%) y pulmón (9%). Comparada la distribución con linfoma folicular y población general tienen el mismo patrón de aumento⁽⁸⁾.

Un estudio Danés confirma el aumento del riesgo, en 12373 pacientes con LLC, Odds Ratio (OR): 1,59 (*IC: 1,5-1,69*)⁽¹⁰⁾.

Riesgo según tipo de cáncer

- **Piel:** riesgo aumentado de carcinoma basocelular y escamoso, siendo el escamoso más frecuente. Ambos tienen un curso más agresivo⁽¹¹⁾. Melanoma: riesgo 2,3 veces mayor, planteándose como causas la inmunosupresión y alteraciones genéticas compartidas. La sobrevida de los pacientes con melanoma y tumor de Merkel es peor en pacientes con LLC comparado con no LLC.
- **Pulmón:** 2% de las LLC mueren por este neoplasma pero el 85% asocian hábito tabáquico por lo que la relación causal de la LLC con esta neoplasia no es clara. Podría haber un rol de la sobreexpresión de HER-2/neu ya que intervendría en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón en LLC^(12,13).
- **Riñón:** el riesgo es 2,8 veces mayor en hombres y 3,6 en mujeres con LLC.
- **Mama:** el aumento de riesgo en LLC es controversial.
- **Neoplasias hematológicas:** Leucemia Aguda, Leucemia Mieloide Crónica y Mieloma Múltiple presentan mayor incidencia y en general se desarrollan en clones diferentes a la LLC.
- **Síndrome de Richter (SR):** es el desarrollo de un Linfoma No Hodgkin (LNH) agresivo en pacientes con LLC. Conlleva un mal pronóstico con una sobrevida media de 1 año. Dado el origen linfocítico común de LLC y el LNH Difuso de Grande Células B (DGCB) se cuestiona si el DGCB representa una neoplasia maligna de novo o una evolución a una transformación del clon LLC. De acuerdo a diferentes trabajos el 80% de los casos de SR se producen como resultado de la evolución del clon LLC, mientras que el resto representa un LNH DGCB de novo.

Mortalidad asociada a segundas neoplasias

La mortalidad general de la LLC es 2,5 veces superior a la de la población general. La mortalidad por neoplasia en esta patología corresponde al 64,8% según datos del trabajo publicado por Royle y col en 8246 pacientes.

Excluyendo las causas vinculables a la LLC o su transformación a un LNH, la mortalidad por 2° neoplasias es de 14,8%⁽⁹⁾.

Evolución de segundas neoplasias en LLC

A pesar de que el riesgo de segundas neoplasias está establecido, es poco conocida la evolución de estas neoplasias en los pacientes con LLC comparado con los pacientes no portadores de LLC.

Es generalmente aceptado que las neoplasias de piel no melanoma tienen un peor pronóstico en LLC.

En un estudio reciente de Solomon y col se realizó un análisis de sobrevida de pacientes con cáncer, comparando pacientes LLC versus población sin esta enfermedad tomando los datos del registro SEER. Luego de ajustar por edad, sexo, raza y estadio de enfermedad, la sobrevida global **fue inferior** en:

- pacientes con LLC y cáncer de mama (*HR 1,7; IC: 1,51-1,91; p=0,001*),
- colorectal (*HR 1,65; IC: 1,53-1,79; p=0,001*),
- riñón (*HR 1,54; IC: 1,29-1,84; p=0,001*),
- próstata (*HR 1,92; IC: 1,73- 2,13; p=0,001*) y
- pulmón (*HR 1,19; IC: 1.12-1.27; p=0,001*).

La sobrevida global **no difirió** basado en la presencia de LLC en cáncer de ovario (*HR 1,04; IC: 0,78-1,38; p=0,81*) o páncreas (*HR 0,97; IC: 0,81-1,18; p=0,78*)⁽¹⁴⁾.

En el 2009 se publicó un reporte de 2028 pacientes con LLC que fueron tratadas en el *MD Anderson Cancer Center* entre 1985-2005 donde se evaluó el impacto de la presencia de una 2° neoplasia en la evolución y sobrevida global (SG) de la LLC. La mediana de edad de la población fue 58 años (*rango 17 - 90*). Con una mediana de seguimiento de 4,14 años (*0-20,5*), la mediana de SG fue 10,9 años para pacientes sin historia previa de 2° neoplasia versus 7,6 años para quienes tenían historia de la misma. Como causas de muerte se presentaron: progresión LLC: 24%, infecciones: 24,4%, segundas neoplasias: 14,6%, insuficiencia cardíaca: 3,5%, insuficiencia renal: 2,4%, desconocida: 28,5% y otras: 2,7%. En total, 625 cánceres fueron observados en 551 pacientes. El 88,4% tuvieron 1 tumor, 10,9% 2, 0,5% 3 y 0,02% 4 tumores. El riesgo de 2° neoplasia fue 2,2 veces mayor de lo esperado, los sitios comprometidos fueron: piel: 30%, próstata: 13%, mama: 9%, gastrointestinal: 9%, melanoma: 8%, linfoma: 8%, pulmón: 6% y otros: 17%. La tasa de respuesta al tratamiento de LLC fue de 86% versus 92% (*p=0,04*) en pacientes con y sin historia de 2° neoplasias respectivamente. Los factores predictores para el desarrollo de 2° neoplasias encontrados en el análisis multivariado fueron: edad avanzada, sexo masculino, B2-microglobulina, LDH y creatinina elevada. El régimen de tratamiento recibido no afectó el riesgo de 2° neoplasia en este estudio⁽¹⁵⁾.

Desarrollo de segundas neoplasias según tratamiento realizado para LLC

El uso de quimioterapia se ha propuesto como uno de los mecanismos de predisposición para el desarrollo de 2° neoplasias.

El clorambucil es una de las drogas más ampliamente utilizadas, desde la década del 50 hasta la actualidad donde se reserva para pacientes unfit o no aptos para el protocolo de tratamiento estándar para pacientes jóvenes y sin comorbilidades que es FCR (*Fludarabina,*

Ciclofosfamida, Rituximab), el que produce mejores tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y en algunos casos mejor SG.

Los agentes alquilantes en LLC no han demostrado una clara evidencia de que su uso se asocie a un más alto riesgo de 2° neoplasias comparado con pacientes no tratados. La ciclofosfamida en dosis bajas es un carcinogénico débil pero en dosis elevadas aumenta el riesgo.

El trabajo de Cheson y col publicado en 1999 en 724 pacientes con LLC tratados con Fludarabina evaluó el rol de la Fludarabina en el desarrollo de 2° neoplasias. Con una mediana de seguimiento de 7,4 años, se observó un OR para 2° neoplasias de 1.65 (*95% CI, 1.04-2.47*); si bien es significativo, la incidencia es equivalente a reportes previos no tratados⁽¹⁶⁾.

El estudio de Benjamini y col publicado en 2015 es un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center*. De 234 pacientes con LLC tratados con FCR, 68% tuvieron una 2° neoplasia: 40% previo a recibir FCR y 28% posteriormente. En este estudio se estableció que hay 2,38 veces mayor riesgo de cáncer (*excluyendo piel y S. Richter*) en las LLC que reciben FCR. Comparado con datos del SEER, la SG a 5 años de los que desarrollaron una 2° neoplasia luego de uso de FCR es de 48% versus 74% para pacientes con una historia de cáncer previo al diagnóstico y 92% para los que no tienen historia de cáncer⁽¹⁷⁾. En este reporte las neoplasias que demostraron un riesgo incrementado en comparación con población general de igual sexo y edad fueron: Leucemia Aguda Mieloblástica (*LMA*) y Síndrome Mielodisplásico (*SMD*), riesgo observado versus esperado OR 240 (*IC 124.08 - 420*). El riesgo de cáncer de pulmón es 1,17 (*IC 0,24 a 3,4*), cáncer de colon 1,45 (*IC 0,17 a 5,23*) y cáncer de próstata 0,7 (*IC 0,08 a 2,53*), sin diferencias estadísticas.

Un estudio publicado por Chávez y col en 2015 realizado en *Moffitt Cancer Center* en 1269 pacientes con LLC determinó que la prevalencia de 2° neoplasias mieloides está aumentada en esta población. Hubo un 2,4% de SMD/LAM, 86% de los cuales habían recibido tratamiento para LLC. La mediana de tiempo desde el tratamiento de LLC al desarrollo de SMD fue 4,19 años. No hubo relación entre los factores pronósticos de LLC y el desarrollo de SMD. El riesgo de SMD en esta cohorte fue mayor en quienes recibieron Fludarabina o alquilantes. La SG de los pacientes con SMD versus no fue de 7,1 años versus 11,9 (*p=0,001*)⁽¹⁸⁾.

El trabajo de Maddocks-Christianson y col de 2007 evalúa el riesgo de la quimioterapia en el desarrollo de 2° neoplasias linfocíticas. De 962 pacientes con LLC de la Clínica Mayo, 2,7% tuvieron una 2° neoplasia linfocítica con una mediana de seguimiento de 3,3 años. Comparando pacientes tratados versus no, la prevalencia

es de 4% vs 2% ($p=0,053$). En orden de frecuencia se observan DGCB, Manto, Linfoma T cutáneo, Linfoma de Hodgkin, Folicular, linfoma linfoplasmocítico y MALT. En este estudio se determinó que el tratamiento previo con análogos de las purinas aumenta el riesgo de 2° neoplasia linfoide 5,2% versus 1,9% en quienes no lo recibieron ($p=0,007$)⁽¹⁹⁾.

Screening de 2° neoplasias

No hay pautas universales de seguimiento de LLC con respecto a la evaluación de 2° neoplasias.

La Sociedad Americana de Hematología propone que se realice un screening apropiado ajustado a cada edad para mama, próstata y colon y estimular el cese del tabaquismo. Dado el riesgo de rápida progresión del cáncer de piel no melanoma recomiendan un seguimiento anual con dermatólogo para todo paciente con LLC⁽²⁰⁾.

Conclusiones

La Leucemia Linfoide Crónica (LLC) es una enfermedad que si bien es incurable tiene una larga expectativa de vida.

Las 2° neoplasias ocurren por lo menos 2 veces más frecuentemente que en población que no tienen LLC y su evolución en general es más agresiva. Son la segunda causa de muerte en LLC, 15%.

El tratamiento influye en su desarrollo.

Si bien no hay un screening estandarizado en el seguimiento de pacientes con LLC con respecto al monitoreo de 2° neoplasias, se recomienda control anual con dermatólogo y vigilancia de los cánceres más frecuentes según edad, sexo y epidemiología local.

Recibido: 16/09/2016
Aprobado: 20/04/2017

Bibliografía

- Johnston JB GS. Wintrobe's Clinical Hematology. Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol (Greer JP, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Rodgers GM GB, ed.). Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore; 2009.
- Chronic Lymphocytic Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. SEER Cancer Stat Rev 1975-2008. 2011. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010; 116(19): blood - 2010-05 - 282632. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
- Registro de Sociedad de Hematología del Uruguay. 2015. http://www.shu.com.uy/info_util_registro_leucemias.html.
- Manusow D WB. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 1975;232:267-269.
- Wiernik PH. Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2004; 5(3): 215-223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115650>. Accessed August 30, 2016.
- Molica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: Are case-group studies useful? *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(11): 2265-2266. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10428190600901500>.
- Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, Pitz MW, Banerji V, Griffith EJ, et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients?: a Canadian population-based study. *Br J Cancer*. 2013; 109(5): 1287-1290. doi:10.1038/bjc.2013.381.
- Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011; 105(7): 1076-1081. doi:10.1038/bjc.2011.313.
- Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007; 121(1): 151-156. doi:10.1002/ijc.22672.
- Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996; 74(11): 1847-1850. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=207722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Parekh, K., Rusch, V, Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1999; 86: 1720-1723.
- Potti, A., Ganti, A.K., Koch, M., Mehdi, SA., Levitt R. Identification of HER-2/neu overexpression and the clinical course of lung carcinoma in non-smokers with chronic lymphocytic leukemia. *Lung Cancer*. 2001; 34: 227-232.
- Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, Brewer JD, Cerhan JR, Shanafelt TD. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: A SEER population-based study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(7): 930-937. doi:10.1200/JCO.2012.43.4449.
- Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda W, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(6): 904-910. doi:10.1200/JCO.2008.17.5398.
- Cheson BD, Vena DA, Barrett J, Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2454-2460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561309>.
- Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom S, Lerner S, et al. HHS Public Access. *Leuk Lymphoma*. 2016; 56(6): 1643-1650. doi:10.3109/10428194.2014.957203. Second.
- Chavez JC, Dalia S, Sandoval-Sus J, Kharfan-Dabaja M, Al-Ali N, Komrokji R, et al. Second Myeloid Malignancies in a Large Cohort of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15 Suppl (June): 514-518. doi:10.1016/j.clml.2015.03.013.
- Maddocks-Christianson K, Slager SL, Zent CS, Reinalda M, Call T, Habermann T, et al. Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007; 139(3): 398-404. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06801.x.
- Shanafelt TD, Kay NE. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 2002(1): 324-331. doi:10.1182/asheducation-2007.1.324.