

Incidencia de segundas neoplasias de naturaleza no hematológica en pacientes con mieloma múltiple

Incidence of second non-hematologic malignancies in patients with multiple myeloma

Sr. Editor:

La aparición de segundas neoplasias hematológicas, en especial leucemias agudas, en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con mieloma múltiple (MM) supone un evento ampliamente documentado, en cuya etiopatogenia ha sido implicado, entre otros factores, el potencial oncogénico de diversos fármacos alquilantes^{1,2}. La incidencia de segundas neoplasias de órgano sólido en esta población, más infrecuente, ha recibido una atención limitada en la literatura, constituida en su mayor parte por series antiguas³⁻⁶. Resulta necesario caracterizar esta asociación en la actualidad, una vez generalizada la utilización de regímenes de poliquimioterapia seguidos del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), traducida en una mayor supervivencia de los sujetos afectos de MM. Con este objetivo realizamos un análisis retrospectivo de la incidencia y características clínicas de las segundas neoplasias de naturaleza no hematológica en una cohorte de pacientes con diagnóstico previo de MM.

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2002 fueron diagnosticados en nuestro centro 72 pacientes con MM (40 mujeres; edad media:

$69,8 \pm 11$ años). El componente monoclonal fue de tipo inmunoglobulina (Ig) G en 36 casos (50%), Ig A en 16 (22,2%) e Ig D en uno (1,4%); el MM fue productor exclusivamente de cadenas ligeras en 9 pacientes (12,5%). Según el sistema internacional de estadificación (International Staging System)⁷, la cohorte fue clasificada en estadio I (37,5%), estadio II (25%) o estadio III (26,4%), respectivamente; ocho pacientes carecieron de los datos analíticos necesarios para su aplicación. La primera línea de tratamiento consistió en la combinación de melfalán-prednisona en 11 casos (15,3%), o bien en esquemas de quimioterapia alternante (vincristina, carmustina, adriamicina, dexametasona/vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona) en 39 (54,2%). Posteriormente se llevó a cabo terapia mieloablativa soportada con TAPH en 27 pacientes (37,5%). Al cabo de un seguimiento medio de 35,4 meses (rango: 0,1-90,9), 34 pacientes (47,2%) habían fallecido. La supervivencia media fue de $17,8 \pm 3,3$ meses. Tras analizar de forma retrospectiva la aparición de segundas neoplasias malignas no hematológicas en la cohorte, encontramos cuatro casos, lo que supone una frecuencia global del 5,6%. En todos ellos existió confirmación histológica de dicho diagnóstico y se cumplieron los criterios de neoplasia primaria múltiple establecidos por Warren y Gates. Sus características clínicas y evolutivas quedan detalladas en la tabla 1. El intervalo diagnóstico estuvo comprendido entre 1 y 22 meses, con una mediana de 14. La densidad de incidencia para segundas neoplasias no hematológicas fue de 1,88 casos por cada 100 pacientes por año de seguimiento.

La frecuencia de aparición de segundas neoplasias de órgano sólido en pacientes con MM oscila, según la serie clínica analizada, entre el 3,2 y el 6,2%^{1,5,6}. En una serie necrópsica, Oshima et al⁸ demostraron una prevalencia superior, cercana al 8%. Nuestros hallazgos resultan concor-

Tabla 1 Características clínicas y evolución de los casos de segunda neoplasia no hematológica en la serie de 72 pacientes con MM

Paciente	1	2	3	4
Sexo y edad (años) ^a	Mujer, 71	Varón, 73	Mujer, 60	Varón, 60
Hábito tabáquico ^a	Ex fumadora	Fumador activo	No	Fumador activo
Tipo de MM	IgA lambda	IgG kappa	IgG kappa	IgA lambda
Estadio ISS ^a	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio II
Tratamiento y evolución del MM	VAD (x6) → RP → TAPH	MP (x6) → RC → VAD (x1)	VBAD/VBMCP (x4) → RP → TAPH → talidomida	VBAD/VBMCP (x3) → DCEP (x1) → bortezomib
Tipo y localización de la segunda neoplasia	Melanoma de extensión superficial (nivel IV de Clark)	Carcinoma broncogénico de células grandes	Adenocarcinoma colorrectal (B2 de Astler-Coller)	Adenocarcinoma broncogénico (tumor de Pancoast)
Intervalo entre diagnósticos	10 meses	1 mes	22 meses	18 meses
Tratamiento de la segunda neoplasia	Resección quirúrgica	Sintomático	Resección quirúrgica	Radioterapia con finalidad paliativa
Evolución	Éxitus por progresión del melanoma	Éxitus por progresión del MM	Éxitus por shock séptico en el periodo post-operatorio	Éxitus por progresión del MM

DCEP: dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino; Ig: inmunoglobulina; ISS: International Staging System; MM: mieloma múltiple; MP: melfalán, prednisona; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; VAD: vincristina, adriamicina y dexametasona; VBAD/VBMCP: vincristina, carmustina, adriamicina, dexametasona/vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona.

^aAl diagnóstico del MM

dantes con la literatura, al obtener una frecuencia global para esta asociación del 5,6%. En su etiopatogenia han sido involucrados diversos factores, que van desde la existencia de un potencial oncogénico intrínseco al MM hasta la naturaleza de su abordaje terapéutico, en especial si incluye la administración de agentes alquilantes (melfalán o carmustina) o radioterapia a dosis acumulativas elevadas^{2,3,6}. Si bien parece demostrado el efecto leucemógeno de las mostazas nitrogenadas, su impacto sobre el desarrollo de neoplasias no hematológicas es cuestionable^{1,2}. Stegman et al⁵ demostraron hace tres décadas que la incidencia o la localización de segundos tumores en 628 pacientes con MM sometidos a tratamientos basados en melfalán no diferían de las esperables en la población general. Posteriormente, un estudio cooperativo finlandés¹, constituido por 432 pacientes tratados con esquemas tipo melfalán-prednisona (28%) o vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona (72%) y sometidos a un seguimiento medio de 16 años, obtuvo resultados similares, lo que permitió a sus autores concluir que el empleo prolongado de alquilantes no parece incrementar el riesgo de neoplasias no hematológicas. La reciente indicación de un abordaje terapéutico intensivo en pacientes jóvenes con MM, basado en esquemas de poliquimioterapia libres de melfalán y posterior consolidación mediante TAPH, podría condicionar un riesgo aumentado de segundas neoplasias a largo plazo, particularmente si en su etiopatogenia se ve implicado cierto grado de inmunosupresión². Forrest et al⁹ estudiaron la incidencia de segundos tumores en 800 pacientes sometidos a un TAPH (incluyendo 123 casos con diagnóstico de MM) y comunicaron un exceso de riesgo, respecto a la población general, cercano a una *odds ratio* de 2 para el desarrollo de segundas neoplasias de órgano sólido; el pulmón y el tracto digestivo fueron las localizaciones más frecuentes, mayoritariamente en sujetos con carga tabáquica elevada. En este sentido, dos de los cuatro pacientes de nuestra serie habían recibido un TAPH (frente al 37,5% de la cohorte global), y tres de ellos presentaban antecedentes de tabaquismo o hábito activo. La introducción de nuevos agentes terapéuticos con actividad antimieloma (bortezomib o lenalidomida), además de ofrecer nuevas expectativas de supervivencia, obligará a investigar su potencial toxicidad a largo plazo, incluyendo su impacto sobre este fenómeno. La mediana del intervalo diagnóstico entre el MM y el segundo tumor en nuestra serie es prácticamente idéntica a la comunicada por Stegman et al⁵ (15 meses) y algo superior a la de un estudio similar realizado en nuestro medio⁶. Las localizaciones primarias de órgano sólido más frecuentemente descritas por otros autores (el pulmón, el colon y el tracto genitourinario) coinciden con las de la experiencia aportada (carcinoma broncogénico en dos casos y adenocarcinoma colorrectal en uno) y se superponen a las más prevalentes en nuestro entorno^{1,3,5}. Se ha sugerido, no obstante, la existencia de determinadas asociaciones específicas entre el MM y otras neoplasias, como el sarcoma de Kaposi o el carcinoma de células renales^{5,6}. Así, Choueiri et al¹⁰ comunicaron que la frecuencia de asociación entre el MM y el carcinoma de células renales excede a la que sería esperable en la población general, si bien no pudieron demostrar la existencia de un factor patogénico común a ambas entidades.

En conclusión, y si bien están condicionados por el tamaño de la muestra analizada, nuestros resultados confirman que la aparición de segundas neoplasias no hematológicas constituye un evento relativamente frecuente en sujetos con MM, con una frecuencia global del 5,6% y una densidad de incidencia de 1,88 casos por cada 100 pacientes por año de seguimiento. Esta asociación, cuya incidencia puede verse incrementada en el futuro tras la generalización del TAPH como tratamiento de elección en el MM, obliga a un seguimiento estrecho y prolongado de estos pacientes, en particular si asocian otros factores de riesgo, como el hábito tabáquico.

Bibliografía

1. The Finnish Leukaemia Group. Acute leukaemia and other secondary neoplasms in patients treated with conventional chemotherapy for multiple myeloma: A Finnish Leukaemia Group study. Eur J Haematol. 2000;65:123-7.
2. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53,159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: A search for common mechanisms. Br J Cancer. 2001;85:997-1005.
3. Law IP, Blom J. Second malignancies in patients with multiple myeloma. Oncology. 1977;34:20-4.
4. Mohindra RK, Al-Sarraf M. Monoclonal gammopathy, multiple myeloma and cancer. Oncology. 1978;35:107-11.
5. Stegman R, Alexanian R. Solid tumors in multiple myeloma. Ann Intern Med. 1979;90:780-2.
6. Todolí Parra JA, Campo López C, Segura Huerta A, Alonso Estellés R, Saro Pérez E, Torrego Jiménez A, et al. Asociación de mieloma múltiple y neoplasias sólidas: Análisis de trece casos. Rev Clin Esp. 1999;199:725-8.
7. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412-20.
8. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. Am J Hematol. 2001;67:1-5.
9. Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ, et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: Incidence and risk factor analysis. Bone Marrow Transplant. 2003;32:915-23.
10. Choueiri TK, Baz RC, McFadden CM, Khasawneh M, Karam MA, Kelly M, et al. An association between renal cell carcinoma and multiple myeloma: A case series and clinical implications. BJU Int. 2008;101:712-5.

M. Fernández-Ruiz^{a,*}, J.M. Guerra-Vales^a, J. Llenas-García^a y F. Colina-Ruiz Delgado^b

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bRegistro Hospitalario de Tumores, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mario_fdezruiz@yahoo.es
(M. Fernández-Ruiz).