

Síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento de tumores sólidos

María Jesús Blanco Sánchez, Vanessa Pachón Olmos, M^a Pilar Garrido López

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Resumen

Las neoplasias hematológicas secundarias representan una complicación infrecuente pero grave del tratamiento oncológico. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, las alteraciones morfológicas y el estudio citogenético. Su pronóstico es ominoso, siendo la única terapia curativa en la actualidad el trasplante alogénico de médula ósea, con tasas de curación a los 5 años del 25-30%.

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes de carcinoma de cervix y adenocarcinoma de mama en respuesta completa que tres años después del diagnóstico desarrolla un síndrome mielodisplásico.

El interés del estudio de síndromes mielodisplásicos secundarios radica no sólo en el aumento de su incidencia, sino también en la dificultad de tratamiento y mal pronóstico a corto plazo.

Palabras claves: Síndrome mielodisplásico. Agentes alquilantes. Antraciclinas. Tratamiento.

Abstract

Secondary hematological malignancies represent an infrequent but severe complication of cancer treatment. Diagnosis is based on clinical suspicion, morphological alterations and cytogenetic studies. Prognosis is uniformly dismal, and nowadays the only curative therapy is allogenic transplantation of bone marrow, with recovery rates between 25 and 30% within 5 years.

We describe the case report of a patient with a history of antecedent carcinoma of the uterin cervix and breast carcinoma in complete response who has developed a myelodysplastic syndrome three years after her diagnostic.

The interest on the study of myelodysplastic syndromes is based not only on the increase of their incidence, but also on the difficulty of their treatment and short-term bad prognosis.

Keywords: Myelodysplastic syndrome. Alkylating agents. Anthracyclines. Treatment

Introducción

Las neoplasias hematológicas secundarias representan una complicación infrecuente pero grave del tratamiento en pacientes con cáncer. La incidencia real es desconocida dada la heterogeneidad de los tumores sólidos, su pronóstico y tratamiento.

La importancia de estas neoplasias secundarias ha ido en aumento en los últimos años debido al uso cada vez más frecuente de agentes dañinos para el ADN, el empleo de estos quimioterápicos en distintas combinaciones y en do-

sis cada vez mayores, y por el aumento de la supervivencia media de los pacientes oncológicos. Teniendo en cuenta las escasas perspectivas de curación con los tratamientos actuales, es necesario técnicas de prevención y de diagnóstico precoz de estas neoplasias así como optimizar e individualizar el tratamiento en los pacientes con tumores sólidos.

A continuación presentamos el caso de una mujer con antecedentes de cáncer de cervix y cáncer de mama en respuesta completa que padece tres años después de dichas patologías síndrome mielodisplásico secundario

Caso clínico

Paciente mujer de 63 años que es diagnosticada en 1994 de carcinoma epidermoide de cervix IIA, tratada mediante histerectomía total, radioterapia externa y braquiterapia endocavitaria.

En febrero de 2004 presenta recidiva del tumor, por lo que inicia quimioterapia con cisplatino 50mg/m² día 1 y topotecan 0,75 mg/m² día 1 al 3.

Posteriormente es diagnosticada de adenocarcinoma de mama estadio IIIC, recibiendo quimioterapia neoadyuvante con adriamicina 50mg/m² y Docetaxel 75 mg/m² durante seis ciclos. En junio de 2005 se realiza tumorectomía y linfadenectomía axilar derecha, completando el tratamiento con quimioterapia esquema CMF durante 6 ciclos y radioterapia.

La paciente pasa a revisión hasta octubre de 2007, fecha en la que presenta neutropenia GIII/IV y anemia GII/IV, motivo por el cual es ingresada en el servicio de oncología médica para completar estudio. Los análisis microbiológicos realizados son negativos y en las pruebas de imagen no se objetiva recidiva de la enfermedad, siendo diagnosticada mediante aspirado de médula ósea de síndrome mielodisplásico anemia refractaria con exceso de blastos tipo I con sideroblastos en anillo secundario. Es remitida a consultas de hematología, donde es tratada inicialmente con eritropoyetina y posteriormente azacitirina, progresando a leucemia mieloide aguda, por lo que se administra quimioterapia de inducción con citarabina e idarubicina, sin obtener remisión completa, motivo por el cual recibe un segundo ciclo con IDA/FLAG. Muy sintomática, pancitopénica, con múltiples infecciones respiratorias intercurrentes, fallece a los 9 meses del diagnóstico.

Discusión

Las neoplasias hematológicas secundarias (LMA/SMD) constituyen una complicación rara pero muy grave del tratamiento oncológico en pacientes con cáncer. Los síndromes mielodisplásicos secundarios suelen tener un comporta-

miento más agresivo que los primarios, así como tendencia a sufrir transformación a leucemia mieloide aguda de manera mucho más frecuente, alcanzando porcentajes del 55% al 84% en algunos trabajos. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar un síndrome mielodisplásico se incluyen agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa-II, radioterapia y tratamiento con factores de crecimiento.

Las neoplasias hematológicas secundarias a agentes alquilantes presentan un fenotipo clínico y morfológico característico: típicamente presentan una fase mielodisplásica previa que culmina en una leucemia mieloide aguda con un subtipo de la FAB poco frecuente (M6 y M7 con mielofibrosis acompañante). El pico de incidencia se da de 4 a 6 años después del tratamiento quimioterápico del tumor primario, aunque la latencia puede variar desde 12 meses hasta incluso 15-20 años. En estos procesos son frecuentes las alteraciones en los cromosomas 5 y 7, en forma de pérdidas cromosómicas. (Ver tabla 1)

Por otro lado, la asociación entre antraciclinas y síndromes mielodisplásicos es cada vez más importante dado que la quimioterapia basada en antraciclinas es el pilar del tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, el poder leucemogénico de estos agentes en solitario es muy bajo. Los procesos malignos hematológicos secundarios a antraciclinas suelen presentar un periodo de latencia corto (1 a 3 años de media), una presentación abrupta y sin fase mielodisplásica previa, con predominio de los subtipos de la FAB M4-M5. Como alteraciones cromosómicas características, estas neoplasias no suelen presentar alteraciones de los cromosomas 5 y 7, pero sí traslocaciones compensadas en las bandas 11q23 y 21q22. (Ver tabla 1)

El principal factor de riesgo para desarrollar neoplasias hematológicas secundarias a tratamiento quimioterápico es la dosis acumulada.

Con respecto a la radioterapia, el riesgo leucemogénico es muy bajo si tenemos en cuenta que con las técnicas actuales se irradian volúmenes pequeños.

Tabla 1: características diferenciales de las leucemias mieloides agudas secundarias

	LMA 2ª A ALQUILANTES	LMA 2ª A ANTRACICLINAS
Latencia (años)	4-7	1-3
Incidencia	1 a > 20%	2-12%
Citogenética	Del 5q,7q,-5,-7	Translocaciones 11q23, 21q22
Presentación	SMD previo	Abrupta
Fenotipo	M6 y M7	M5 y M6
Supervivencia	Escasa	Escasa

Tabla 2: índice pronóstico internacional y español

	Puntos					Grupo de riesgo	Puntuación
	0	0.5	1	1.5	2		
Español							
Blastos en MO(%)	<5		5-10		11-30	Bajo	0-1
Edad(años)	<60		>60			Intermedio	2-3
Plaquetas	>100000		51-100		<50000	Alto	4-5
Internacional (IPSS)							
Blastos en MO%	<5	5-10	11-20		21-30	Bajo	0
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre			Intermedio 1	0.5-1
Citopenias	0 a 1	2 a 3				Intermedio 2	1-2
						Alto	2,5-3

Cariotipo: Bueno: normal, del 5q aislada, del 20q aislada, -Y aislada;
intermedio: otra anomalía aislada, dos anomalías;
pobre: anomalías >2, del cromosoma 7.

Por último, el uso de factores de crecimiento parece que aumenta discretamente el riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico, algo que todavía no está confirmado.

En cuanto al tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, en la actualidad se basa en el Índice Pronóstico Internacional que tiene en cuenta los siguientes aspectos: porcentaje de blastos, citogenética y número de displasias (Tabla 2). Las medidas de soporte constituyen el pilar fundamental para la mayoría de los pacientes. Los diversos tratamientos de los que se disponen en la actualidad son: factores de crecimiento hematopoyético, agentes citotóxicos con capacidad diferenciadora (siendo la azacitidina el fármaco más usado), amifostina (en ensayo), ATG (en pacientes que precisan múltiples transfusiones periódicas) y quimioterapia intensiva cuando se cumplan los siguientes criterios: más de 5% de blastos en sangre periférica, infecciones graves por granulopenia severa, hemorragias graves. Se debe tener en cuenta que el único tratamiento curativo del que disponemos hasta el momento es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En conclusión, la asociación entre el tratamiento oncológico y el riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas se ha demostrado en varios estudios, si bien esta relación parece ser mucho más intensa según la literatura científica en mujeres con cáncer de mama. No obstante este riesgo es sólo parcial, por lo que debe existir una predisposición de algunos pacientes para el desarrollo de dichas patologías. Teniendo en cuenta estos aspectos y dado el aumento de la supervivencia de pacientes oncológicos, es preciso hacer un seguimiento exhaustivo de dichos pacientes así como optimizar el tratamiento de manera individualizada para disminuir la incidencia de síndromes mielodisplásicos secundarios.

Bibliografía

- Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1389-98
- Ono M, Watanabe T, Shimizu C, Hiramoto N, Goto Y, Yonemori K, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Therapy-related acute promyelocytic leukemia caused by hormonal therapy and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Aug;38(8):567-70. Epub 2008 Jul 10
- Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3871-6. Epub 2007 Jul 30
- Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, Wang J, Tsai WY, McBride R, Bennett CL, Grann VR. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;99(3):196-205.
- Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and Myelodysplastic syndromes secondary to Drug, Radiation and Environmental Exposure. *Semin Oncol* 1992; 19: 47-84.
- Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. Secondary Leukemias: Challenges and Research Directions. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 407-18.
- Curtis RE, Boice JD, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Eng J Med* 1992; 326: 1745-51.
- Fisher B, Rockette H, Fisher ER, et al. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: The NSABP experience. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1640-58.
- Cheson BD, Zweibel JA, Dancy J, et al. Novel therapeutic agents for the treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Oncol* 2000; 27: 560-77.
- Valagussa P, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M, Bonnadonna G. Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 803-8.
- Cheson BD. The Myelodysplastic Syndromes. *Oncologist* 1997; 2 (1): 28-39