



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**RIESGO DE SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA EN
SOBREVIVIENTES A CÁNCER PEDIÁTRICO**

**RISK OF SECOND NEOPLASM IN PEDIATRIC CANCER
SURVIVORS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

AUTOR

ELILY DIANET APUMAYTA REQUENA

ASESOR

VLADIMIR VILLOSLADA TERRONES

LIMA – PERÚ

2023

RIESGO DE SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA EN SOBREVIVIENTES A CANCER PEDIÁTRICO

INFORME DE ORIGINALIDAD

24%

INDICE DE SIMILITUD

20%

FUENTES DE INTERNET

11%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	3%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	3%
3	Sisinni, Luisa, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva et al. "Desarrollo de neoplasias secundarias después del trasplante de progenitores hematopoyéticos realizado en edad pediátrica /", 2016 Fuente de Internet	3%
4	www.researchgate.net Fuente de Internet	2%
5	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	2%
6	www.cancer.gov Fuente de Internet	1%

7	www.analesdepediatria.org Fuente de Internet	1 %
8	www.socacorr.org.ar Fuente de Internet	1 %
9	repositorio.tec.mx Fuente de Internet	1 %
10	revistaneurocirugia.com Fuente de Internet	1 %
11	Manuel Soto-Delgado, Gema Pedrero-Márquez, José Miguel Arroyo-Maestre, Pastora Beardo-Villar. "Cáncer de testículo bilateral metacrónico. Aportación de un caso y revisión de la literatura", Revista Internacional de Andrología, 2014 Publicación	1 %
12	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1 %
13	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	1 %
14	www.old2.sac.org.ar Fuente de Internet	1 %
15	hdl.handle.net Fuente de Internet	1 %
16	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	1 %

17	www.sap.org.ar Fuente de Internet	1 %
18	Carreño Bolaños David Antonio. "Características clínicas y moleculares en mujeres con cáncer de mama con sospecha de síndrome de predisposición a cáncer hereditario", TESIUNAM, 2022 Publicación	1 %
19	catalonica.bnc.cat Fuente de Internet	1 %
20	renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN

El número de sobrevivientes de cáncer pediátrico viene aumentando debido al mayor acceso a esquemas de tratamiento efectivos. Así se observa el desarrollo de una segunda neoplasia durante el seguimiento, en probable relación con la exposición a diferentes tratamientos.

Objetivo: Determinar el riesgo de segunda neoplasia primaria en sobrevivientes a cáncer pediátrico tratados entre los años 1990 a 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Metodología: Se desarrollará un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles anidado en una cohorte. Se incluirá a todos los pacientes con segunda neoplasia confirmada por patología; y en relación 1:3 por muestreo aleatorio simple se seleccionará a los controles que cumplan los criterios de selección. Se utilizará el programa SPSS para Windows. Se analizarán las variables cualitativas usando la prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda. De igual manera, las variables cuantitativas serán analizadas utilizando la prueba T de Student o U de Mann Whitney, según su distribución previo empleo del test de Shapiro. Se considerará como nivel de significancia estadística 5% ($\alpha < 0,05$). Se empleará el modelo de regresión de Cox, HR con intervalo de confianza del 95%.

Palabras clave: Segunda neoplasia; Sobrevivientes a cáncer; Factores de riesgo

I. INTRODUCCION

El cáncer infantil comprende diversas neoplasias malignas con diferente modo de presentación, tratamiento y sobrevida. Los más frecuente son la leucemia (28%), tumores del sistema nervioso central (26%) y linfomas (11%) (1). A pesar que el cáncer infantil representa menos del 1% de todos los tumores malignos, causa más de 11 millones de años de vida perdidos a nivel mundial (2,3).

En Perú, se estima 1800 nuevos casos de cáncer infantil cada año, de los cuales el 70% tendrá una enfermedad avanzada al diagnóstico. Por ello, constituye una prioridad en salud pública y se vienen sumando esfuerzos en mejorar los resultados a largo plazo en esta población (4). Actualmente, las nuevas terapias han contribuido a mejorar la sobrevida, la cual supera el 80% a los 5 años en países de altos ingresos (1), a diferencia de un 63% para aquellos de bajos ingresos (5).

Los sobrevivientes a cáncer infantil están en riesgo de desarrollar un segundo tumor primario de 3 a 6 veces más en relación a quienes no han cursado con una neoplasia infantil, debido a que su propio tratamiento constituye factores carcinógenos como la radioterapia y quimioterapia (6). Otro ejemplo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos que incrementa este riesgo hasta 36 a 45 veces (7). De esta manera se observa una incidencia acumulada de segunda neoplasia maligna a los 20 años de 3.2% y 7.9% a los 30 años (8).

Las segundas neoplasias malignas en sobrevivientes de cáncer infantil son principalmente cáncer de mama, riñón, tiroides, tracto gastrointestinal, piel (melanoma y no melanoma) y sarcomas de partes blandas (9–12). La edad media de presentación es entre los 8.5 a los 25 años de edad con una latencia entre 1.3 hasta 11.9 años (12). Entre ellos, el 48% ha recibido quimioterapia sin radioterapia

como parte de su tratamiento, el 8% radioterapia sin quimioterapia, 33% la combinación de ambos y un 6% trasplante de células hematopoyéticas (10).

Se han descrito múltiples factores de riesgo. El factor genético está presente en el 33% de casos, como retinoblastoma hereditario, neurofibromatosis tipo I, síndrome de Gorlin, síndrome de Turcot, esclerosis tuberosa, entre otros (13). Los factores relacionados al diagnóstico primario son el Linfoma de Hodgkin, neoplasia del sistema nervioso central, cáncer renal, sarcoma, radioterapia, alta dosis de antraciclinas, agentes alquilantes, e historia de otra segunda neoplasia (9).

En nuestro medio, el número de sobrevivientes a cáncer pediátrico ha aumentado debido al mayor acceso a esquemas de tratamiento efectivos. Por lo que las evaluaciones de seguimiento deberían incluir además de detectar oportunamente una posible recurrencia de enfermedad, también una segunda neoplasia. Conocer su incidencia y factores de riesgo ayudará a elegir adecuadamente las herramientas a emplear durante los controles. Por lo expuesto, se pretende determinar el riesgo de una segunda neoplasia primaria en sobrevivientes a cáncer pediátrico, que fueron atendidos por el cáncer primario durante los años 1990 a 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

II. OBJETIVOS

II.1. Objetivo General

Determinar el riesgo de segunda neoplasia primaria en sobrevivientes a cáncer pediátrico

II.2. Objetivos Específicos

- Especificar la incidencia acumulada de neoplasia maligna secundaria

- Detallar la incidencia acumulada de neoplasia maligna secundaria según tipo de neoplasia
- Identificar el tiempo de latencia entre el diagnóstico de la primera y segunda neoplasia maligna
- Precisar los factores de riesgo para el desarrollo de una neoplasia maligna secundaria

III. MATERIAL Y METODO

III.1. Diseño de estudio

Estudio no experimental, analítico, retrospectivo, de casos y controles anidado en una cohorte

III.2. Población

Pacientes menores a 19 años con neoplasia maligna primaria tratada entre los años 1990 a 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

III.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer, sólido o hematológico, durante los años 1990 a 2012
- Pacientes menores a 19 años al momento del diagnóstico del tumor primario
- Pacientes con seguimiento mínimo de 10 años desde el diagnóstico del tumor primario

III.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes sin datos completos en sus historias clínicas
- Pacientes enrolados en protocolos de investigación en quienes no se haya especificado el tratamiento recibido

- Pacientes sin confirmación anatómico patológica de neoplasia maligna secundaria

III.3. Muestra

Debido a lo infrecuente que es este fenómeno y el interés por hallar su incidencia, se incluirá a toda la población de sobrevivientes a cáncer pediátrico que hayan sido diagnosticados entre los años 1990 a 2012 en el INEN, que hayan presentado una segunda neoplasia maligna, como casos. Se seleccionará a los pacientes del grupo control entre aquellos sobrevivientes a cáncer pediátrico que no hayan presentado una segunda neoplasia maligna, que cumplan los criterios de selección, en una razón de 1:3 por muestreo aleatorio simple.

III.4. Definición operacional de variables

Ver Tabla de operacionalización de variables (Anexo 1)

III.5. Procedimientos y técnicas

Una vez aprobado el proyecto, se solicitará al departamento de estadística del INEN la relación de pacientes menores a 19 años que hayan recibido el diagnóstico de cáncer entre los años 1990 a 2012. Con base en los criterios de selección descritos, a partir de esta población, se identificará a todos los casos a través de la revisión de historias clínicas; y se seleccionará por muestro aleatorio simple a los controles. Se utilizará una ficha de recolección de datos (Anexo 2). Los datos obtenidos, serán ingresados al programa SPSS versión 22, donde serán analizados y posteriormente expresados en tablas y gráficos en el reporte final. Todas estas acciones serán realizadas por la autora de la investigación durante el periodo consignado en la tabla de la Sección V sobre presupuesto y cronograma.

III.6. Aspectos éticos del estudio

Será previamente evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y por el Comité de Ética del INEN. Por ser un estudio observacional de cohorte retrospectiva, no se intervendrá en la elección del tratamiento a someter a los pacientes en estudio. Tampoco se afectará la anonimidad de éstos; por lo cual, no se solicitará consentimiento informado para su inclusión. El archivo de la base de datos estará sujeto a una contraseña para acceso que únicamente estará a disposición de la autora con el fin de salvaguardar la privacidad de los datos.

III.7. Plan de análisis

El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico IBM-SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 22.0 para Windows. En la primera tabla se describirán las características clínico epidemiológicas de la población estudiada utilizando medias y desviación estándar o medianas con rangos intercuartiles para las variables cuantitativas; y frecuencias o porcentajes para las variables categóricas. En la segunda tabla, se plasmará el análisis bivariado comparando ambos grupos de pacientes, aquellos que desarrollaron segunda neoplasia maligna y los que no. Para las variables cualitativas se empleará la prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda. Las variables cuantitativas se evaluarán con la prueba de Shapiro y de acuerdo a su distribución se analizarán con la prueba T de Student o U de Mann Whitney, según corresponda. Aquellas variables que demuestren ser estadísticamente significativas se incluirán para el análisis multivariado utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox, HR con intervalo de confianza del 95%. Se considerará como nivel de significancia estadística 5% ($\alpha < 0,05$). Se empleará un análisis de sobrevida considerando como

evento de interés el diagnóstico de una segunda neoplasia maligna, considerando el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la primera neoplasia hasta la fecha de diagnóstico de la segunda neoplasia.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 1 de abril de 2021;71:101662.
2. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* 1 de abril de 2021;71:101733.
3. Schüz J, Roman E. Childhood cancer: A global perspective. *Cancer Epidemiol.* abril de 2021;71(Pt B):101878.
4. Vasquez L, Maradiegue E, Rojas N, Montoya J, Zapata A, Ugaz C, et al. Catalyzing Childhood Cancer Care in Peru After One Year of the Global Initiative for Childhood Cancer. *JCO Glob Oncol.* febrero de 2021;7:187-9.
5. Buendía-Hernández A, Loboguerrero-Compagnoli J, Lozano-León JM. Resultados de tratamiento para cáncer infantil en una población de recursos limitados en Bogotá, Colombia. *Bol Méd Hosp Infant México.* diciembre de 2010;67(6):518-35.
6. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Henderson TO, Gibson TM, Leisenring W, et al. Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the

- Childhood Cancer Survivor Study Cohort. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de diciembre de 2019;37(34):3310-9.
7. Sisinni L, Gich I, Torrent M, Badell I. Neoplasias malignas secundarias después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos en edad pediátrica. An Pediatría. 1 de marzo de 2019;90(3):157-64.
 8. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Morton LM, et al. Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de julio de 2018;36(21):2145-52.
 9. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol. 2009;27(14):2356-62.
 10. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de julio de 2017;35(20):2288-98.
 11. Youlden DR, Baade PD, Green AC, Valery PC, Moore AS, Aitken JF. Second primary cancers in people who had cancer as children: an Australian Childhood Cancer Registry population-based study. Med J Aust. febrero de 2020;212(3):121-5.

12. Ju HY, Moon EK, Lim J, Park BK, Shin HY, Won YJ, et al. Second malignant neoplasms after childhood cancer: A nationwide population-based study in Korea. PloS One. 2018;13(11):e0207243.
13. Kruseova J, Vicha A, Feriancikova B, Eckschlager T. Possible Mechanisms of Subsequent Neoplasia Development in Childhood Cancer Survivors: A Review. Cancers. 10 de octubre de 2021;13(20):5064.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de recursos materiales como material de escritorio y recursos humanos como soporte estadístico especializado. La fuente de financiación de dichos costos será la autora de la tesis, quien declara la inexistencia de conflictos de intereses.

CRONOGRAMA

Pasos	2023											
	Abril		Mayo				Junio				Julio	
	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Aprobación del plan de tesis	X	X										
Recolección de datos			X	X	X	X	X					
Procesamiento y análisis de datos						X	X					
Elaboración del informe							X	X	X			
Revisión y aprobación de la tesis										X	X	X

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	De razón		Historia clínica
Sexo	Diferenciación sexual biológica	Cualitativa	Excluyente	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Neoplasia maligna primaria	Primer diagnóstico oncológico	Cualitativa	Clasificación internacional del cancer pediátrico	Nominal	Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales Neoplasias intraespiniales, intracraneales y del SNC Nerublastoma y otros tumores de nervios periféricos Retinoblastoma Tumores renales Tumores hepáticos Tumores óseos malignos Sarcomas de partes blandas y otros extraóseos TCG, trofoblásticos y neoplasias de gonadas Neoplasias malignas epiteliales y melanomas Neoplasias inespecíficas	Historia clínica
Neoplasia maligna secundaria	Segundo diagnóstico oncológico	Cualitativa	CIE10	Nominal		Historia clínica
Tiempo de latencia	Tiempo en meses entre el diagnóstico de la neoplasia primaria y secundaria	Cuantitativa	Meses	De razón		Historia clínica
Comorbilidad	Presencia de otra enfermedad además de las estudiadas	Cualitativa	CIE10	Nominal	Cardiovascular Respiratoria Inmunológica Renal Neurológica	Historia clínica

Tipo de tratamiento oncológico	Uso de terapias para encoger o detener la progresión de un cáncer, individual o combinado	Cualitativa		Nominal	Cirugía Quimioterapia Radioterapia Inmunoterapia Terapia target Transplante de progenitores hematopoyéticos	Historia clínica
Quimioterapia	Fármaco de quimioterapia recibido	Cualitativa		Nominal	Alquilantes Compuestos de Platino Antimetabolitos Alcaloides de origen vegetal Inhibidores de topoisomerasa Antibióticos antitumorales Otros	
Campos de radioterapia	Área del cuerpo humano en donde se enfoca el haz de radioación	Cualitativa		Nominal	Pelvico Torax Retroperitoneal Extremidades Encefalo	Historia clínica
Dosis de radioterapia	Tipo de dosis administrada de radioterapia	Cualitativa	Excluyente	Nominal	Convencional Hipofraccionada	Historia clínica
Síndrome genético	Predisposición genética confirmada	Cualitativa		Nominal		Historia clínica

Anexo 2. Ficha de Recolección de Datos

HC : _____ Edad : _____ años Sexo : _____

Sd Genético : _____ Anormalidad del cariotipo : _____

Comorbilidades : _____

Antec. oncológico familiar I° : _____

PRIMERA NM Fecha Dx : _____ (Expuesto) (No expuesto)

Dx : _____ EC: _____ Tipo histológico : _____

Quimioterapia: Esquema : _____ Ciclos : _____ Periodo : _____

Fármaco : _____ Familia : _____ Dosis : _____

Fármaco : _____ Familia : _____ Dosis : _____

Fármaco : _____ Familia : _____ Dosis : _____

Fármaco : _____ Familia : _____ Dosis : _____

Cirugía: _____ Fecha : _____

Inmunoterapia : _____ Dosis : _____ Periodo : _____

Terapia target : _____ Dosis : _____ Periodo : _____

TPH : _____ Fecha : _____

Radioterapia: Campos : _____ Dosis: _____ cGy Tipo : _____

Recurrencia/Progresión: (No) (Sí) _____ Fecha : _____

Tratamiento : _____

Estado 1° NM al diagnóstico de 2° NM : (Controlada) (Progresión) (Recurrente)

SEGUNDA NM Fecha Dx : _____

Dx : _____ EC: _____ Tipo histológico : _____

Tratamiento : _____

Fecha Último control : _____ Fecha Muerte : _____