

Segundas neoplasias inducidas por tratamientos oncológicos

A. BERROCAL JAIME, A. J. CUNQUERO-TOMÁS

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

Las tasas de curación del cáncer están aumentando, lo que se asocia a la descripción de toxicidades que aparecen a largo plazo. De ellas, la más devastadora posiblemente sea el desarrollo de segundas neoplasias. Este riesgo se estima en un 18% de los casos y es un valor que está en crecimiento. Es muy difícil separar el riesgo de desarrollo de una segunda neoplasia de los factores etiológicos y ambientales que se conocen como agentes etiológicos; sin embargo, la evidencia de que la radiación y los fármacos con capacidad genotóxica pueden contribuir a un aumento del riesgo es definitiva. Esto no solo ocurre con la quimioterapia clásica, sino que también lo estamos observando con tratamientos más actuales, como los inhibidores de PARP o las terapias dirigidas

PALABRAS CLAVE: Segunda neoplasia. Radioinducido. Leucemogénesis. Quimioterapia. Carcinogénesis.

INTRODUCCIÓN

Las segundas neoplasias o neoplasias inducidas por tratamiento constituyen en torno al 18% de los nuevos diagnósticos de cáncer en Estados Unidos, cifra que está en aumento (1).

Se definen como aquellas neoplasias que aparecen en un paciente tratado con cualquier aproximación terapéutica no quirúrgica (quimioterapia, radioterapia...) transcurrido cierto tiempo tras el tratamiento inicial (tiempo de latencia variable) y que no guarda relación con la neoplasia inicial. Además, suelen presentar un peor pronóstico que sus homólogos en pacientes *naïve* para tratamiento.

El aumento de la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas, fundamentalmente de niños y adultos

ABSTRACT

Cure rate of cancer is increasing but unfortunately this is associated to an increase in the long-term toxicities. One of the most devastating one is the development of second primary cancers. Risk of second primary cancer is estimated to be around 18% and this value is slowly increasing. It is very difficult to assess the contribution of treatment to the development of second primary cancer because many of the etiologic and environmental factors are coexisting. However, radiation and genotoxic drugs are clearly related to the development of second primary cancer. In fact, this increase in risk is not only related to conventional chemotherapy but also to new drugs as PARP inhibitors or targeted therapy.

KEY WORDS: *Second neoplasm. Radiation-induced. Leukemogenesis. Chemotherapy. Carcinogenesis.*

jóvenes, parece estar detrás del aumento de incidencia de estos tumores. Teniendo en cuenta que actualmente hasta el 4% (2) de la población oncológica son largos supervivientes, y suponiendo que esta cifra irá creciendo en los próximos años, estamos ante un reto diagnóstico, terapéutico y de prevención sin precedentes.

No obstante, factores como el estilo de vida, la predisposición genética, los tratamientos recibidos (tipos, esquemas, dosis...) y los procesos de carcinogénesis propios del paso del tiempo parecen ser factores etiopatogénicos a tener muy en cuenta (1).

En esta revisión, analizaremos en primer lugar qué agentes quimioterápicos se han relacionado con el desarrollo de segundas neoplasias y la influencia del abordaje radioterápico en este contexto; en segundo lugar, qué factores genéticos individuales pueden predisponer

al desarrollo de estos tumores, y, en tercer y último lugar, se revisarán los grupos de pacientes supervivientes de alto riesgo para el desarrollo de segundas neoplasias (neoplasias hematológicas, tumores testiculares, neoplasias de mama...), en los que habrá que poner especial énfasis en la detección precoz de estos potenciales efectos secundarios.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CLÁSICOS

Multitud de agentes quimioterápicos, ya sea en monoterapia o en combinación, están aprobados en distintos regímenes y en distintas indicaciones para el tratamiento de la práctica totalidad de las neoplasias sólidas y hematológicas.

Con diversas variaciones y particularidades en su mecanismo de acción, estos agentes básicamente interrumpen el correcto desarrollo del ciclo celular. En consecuencia, los procesos de replicación y transcripción génica se ven alterados. Si estos no son reparados a tiempo, o la célula es incapaz de depurar el fármaco, se desencadenan mutaciones de diversa índole que pueden llevar a la muerte celular o a potenciar los procesos de carcinogénesis, lo que genera segundas neoplasias.

Por su mecanismo de acción particular, han sido los agentes alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, los antimetabolitos y las antraciclinas los más relacionados con la generación de segundas neoplasias, fundamentalmente hematológicas. De hecho, la clasificación de la OMS para las neoplasias hematológicas contempla un subgrupo de tumores relacionados con los tratamientos, dentro de los que figuran fundamentalmente los síndromes mielodisplásicos (t-MDS) y su transformación a leucemia mieloide aguda (t-AML), ambos denominados en conjunto *therapy-related myeloid neoplasms*, tradicionalmente de peor pronóstico que aquellos que surgen *de novo* (3).

AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, nitrosureas o compuestos de platino, entre otros) conforman un grupo de sustancias de diversa índole y composición, pero con un mecanismo de acción conceptualmente común. Estos agentes inducen daño en el ADN mediante la transferencia de grupos alquilo (CH₃ y CH₂-CH₃) a los radicales de oxígeno y/o nitrógeno que conforman los nucleótidos, lo que generará compuestos de ADN altamente mutagénicos (*O*⁶-metil guanina y N³-metilcitosina) (4-6). Estos grupos alquilo, en la célula normal, son retirados a través del sistema reparación de bases y nucleótidos de la maquinaria celular. Por ejemplo, la *O*⁶-metil guanina se repara mediante la

enzima MGMT (metil guanina metil transferasa) (6-8). No obstante, la expresión de esta enzima es variable en las células tumorales, por lo que estos grupos alquilo generados por agentes alquilantes bifuncionales acaban generando dobles roturas de la hebra de ADN (9,10) que no reconoce el sistema del DNA *mismatch repair* (MMR, *reparación de desajustes de ADN*, en español), por lo que no pueden ser reparadas, lo que genera citotoxicidad y mutagenicidad (8).

Dentro de los agentes alquilantes, diferenciamos dos grandes grupos desde el punto de vista químico: los agentes monofuncionales, con un solo residuo reactivo que induce alteraciones de bases nitrogenadas (dacarbazina, procarbazina y temozolamida), y los agentes bifuncionales, con al menos dos residuos reactivos que, además, generan uniones intrahebra e interhebra de ADN, lo que potencia la citotoxicidad (melfalán, ciclofosfamida y clorambucilo). En el caso de estos últimos, estas uniones interhebras generarán roturas de la doble cadena de ADN durante la replicación que, si no se reparan, generarán traslocaciones, inversiones, inserciones y pérdida de heterocigosidad (11,12). Esto generará el caldo de cultivo para el posterior desarrollo de síndromes mielodisplásicos y posterior leucemia mieloide aguda.

Estas leucemias generadas por agentes alquilantes, por tanto, se asocian con cariotipos complejos. La pérdida parcial o total del cromosoma 5 y/o 7 (13) se halla frecuentemente con síndromes mielodisplásicos previos y una latencia de entre 5 y 7 años (14).

Además de aumentar el riesgo de segundas neoplasias hematológicas, los agentes alquilantes aumentan también el riesgo de neoplasias sólidas, aunque de forma menos frecuente. Así, la ciclofosfamida se ha relacionado de forma dosis-dependiente con el aumento del riesgo de sufrir cáncer de vejiga y cáncer renal en pacientes supervivientes con linfoma de Hodgkin tratados con este fármaco a dosis altas (15). Probablemente, el hecho de su eliminación urinaria pueda tener algo que ver en esta relación causa-efecto-dosis.

También existen datos de desarrollo de sarcomas (16), neoplasias pulmonares (17) y colorrectales (18).

Las sales de platino se consideran también agentes alquilantes atípicos, con una relación significativa entre la dosis administrada y el desarrollo de leucemias después de tratamientos de cáncer ovárico (19) y testicular (20), aunque con un riesgo menor que los agentes alquilantes clásicos (cisplatino [RR = 3,3; IC 95%, 1,1-9,4], carboplatino [RR = 6,5; IC 95, 1,2-36,6] (19).

No obstante, un reciente metaanálisis de Liang y cols. no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas basados en sales de platino y los esquemas libres de platino en cuanto al incremento del riesgo de desarrollo de segundas neoplasias de tipo mielodisplasia/leucemia, con un riesgo absoluto bajo (21).

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

La enzima topoisomerasa es la encargada de relajar y acondicionar la doble hélice de ADN para su correcta replicación. Para ello, se une covalentemente a la hebra de ADN para generar roturas simples (topoisomerasa I) y dobles (topoisomerasa II) en la cadena. Posteriormente, las roturas se religan y la topoisomerasa se desancla (22).

Los inhibidores de la topoisomerasa bloquean el desanclaje de la enzima, lo que impide la reparación de las roturas de la hebra de ADN, deteniendo el ciclo y desencadenando la apoptosis inducida por las dobles roturas (8). Además, las roturas generadas son altamente mutagénicas y pueden generar deleciones, inserciones, inversiones y translocaciones.

Así, estos agentes se han relacionado con el desarrollo de leucemias agudas secundarias en el 5% de los pacientes, subtipos M4 y M5, sin fase mielodisplásica previa, que suelen presentar translocaciones equilibradas relacionadas con MLL en 11q23, RUNX1 en 21q22 y RARA en 17q21 (23). El periodo de latencia de estas leucemias suele ser corto, en torno a 2 años (24).

Dentro del grupo de los inhibidores de la topoisomerasa, el etopósido es el que mayor riesgo de segundas neoplasias presenta, con un riesgo acumulado estimado del 4% en 6 años (25,26).

AGENTES ANTIMETABOLITO

Los agentes antimetabolito, como la fludarabina, la azatioprina o la 6-tioguanina, funcionan a través de su incorporación al ADN. Una vez incorporados, generan procesos de metilación que los convierten en bases mutagénicas al estilo de las formadas por los agentes alquilantes. Así, acaban interfiriendo en los procesos de replicación y parando el ciclo celular, induciendo, por tanto, apoptosis (27).

En la reparación –o intento de reparación– del daño generado participa el sistema DNA *mismatch repair* (MMR), que induce la apoptosis al no poder repararlo por completo (28). En aquellas células en las que este sistema esté alterado, las alteraciones (fundamentalmente en los cromosomas 5 y 7) persisten al no inducirse los fenómenos apoptóticos, por lo que se generan clones celulares leucemógenos (29).

Se han descrito altas tasas de leucemia mieloide aguda tras la exposición a fludarabina o azatioprina. Así, en un estudio de 544 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), hasta un 3,5% de los pacientes tratados con fludarabina y clorambucilo desarrolló leucemias agudas mieloides relacionadas con fludarabina, puesto que en el brazo de monoterapia con clorambucilo no se describieron casos (30).

Por tanto, las combinaciones de estos agentes con agentes alquilantes en diferentes esquemas quimioterá-

picos en linfomas indolentes pueden potenciar el poder leucemógeno de ambos compuestos.

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

Los factores estimulantes de colonias (G-CSF) son compuestos ampliamente empleados en la prevención de las neutropenias en esquemas quimioterápicos altamente mielosupresores; además, permiten abordajes con altas dosis de ploquimioterapia. Por otra parte, también se emplean en la recolección de células progenitoras hematopoyéticas; por ejemplo, en los trasplantes de médula ósea. Es probable que por este poder de inductor de la proliferación se hayan descrito casos de desarrollo de segundas neoplasias tras su empleo (31).

Se han postulado dos mecanismos en este sentido. En primer lugar, la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno en la médula ósea, derivadas de la liberación de neutrófilos al torrente sanguíneo, pueden generar daño en el ADN y un aumento de la tasa de mutaciones en los progenitores hematopoyéticos (32).

En segundo lugar, la repetida administración de G-CSF genera una liberación excesiva de células inmaduras, lo que las hace más susceptibles a probables estímulos genotóxicos (33).

No obstante, el efecto leucemógeno del G-CSF es controvertido. Así, mientras que el estudio del SEER demostró un aumento del riesgo de 2,6 veces (IC 95%, 1,30-5,15) de desarrollar leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico tras su empleo en pacientes con cáncer de mama (34), un metaanálisis con 23 ensayos mostró un aumento del riesgo del 0,41% (IC 95%, 0,10-0,72%; $p = 0,009$) de leucemia mieloide aguda con una reducción del 3,4% (IC 95%, 2,01-4,80%; $p < 0,001$) en la mortalidad de los pacientes (35). Por tanto, aunque el aumento del riesgo parece existir, es mayor el beneficio de su administración frente al riesgo de segundas neoplasias hematológicas.

OTROS COMPUESTOS

De mecanismo de acción no bien conocido, tanto la talidomida como la lenalidomida con agentes derivados del ácido glutámico, con propiedades inmunomoduladoras y antineoplásicas, son empleados principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple. Al margen de su poder teratogénico, se han relacionado también con el desarrollo de segundas neoplasias.

El empleo de lenalidomida en el mieloma múltiple en primera línea o en situaciones refractarias mostró un aumento de 4 veces del riesgo de padecer segundas neoplasias, entre las que se encontraron tanto neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin y leucemia linfocítica de célula B, entre otras) como neoplasias de órgano sólido y melanomas (36).

Así, se observó un aumento en la incidencia de segundas neoplasias con lenalidomida (7,8%) respecto al grupo control (2,9%) en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (37); en mieloma refractario, el análisis de diversos ensayos de fase III con 703 pacientes demostró una tasa de incidencia de segundas neoplasias de 3,98 con lenalidomina/dexametasona comparado con 1,38 en el grupo placebo/dexametasona (38).

Una reciente publicación parece corroborar estos datos, con unas tasas de incidencia de segundas neoplasias de 2,37/100 pacientes-año, de 1,29 para neoplasias hematológicas y de 1,08 para tumores sólidos. No obstante, los datos pueden estar sesgados por el aumento de empleo de G-CSF en estos pacientes (39).

AGENTES HORMONALES

Tamoxifeno está aprobado en la terapia adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, así como para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*, para el cáncer de mama metastásico con expresión de receptores estrogénicos y en la prevención de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (40, 41).

Actúa como modulador selectivo del receptor de estrógeno, con acciones agonistas puras, agonistas parciales o antagonistas en función del tejido o la subunidad del receptor sobre la que actúa. En las células de cáncer de mama, actúa como antagonista, inhibiendo tanto la traslocación como la acción intranuclear de la fracción activa del receptor, lo que altera los procesos transcripcionales y postrcripcionales mediados por dicho receptor.

Por el contrario, en las células endometriales actúa como agonista del receptor, lo que incrementa la tasa de lesiones endometriales tipo hiperplasia, pólipos, carcinomas y sarcomas (42). El riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio varía según las series, aunque oscila entre 1,5 y 6,9 veces el incremento respecto la población tamoxifeno *naïve*; un riesgo no tanto relacionado con la dosis diaria administrada, sino con la duración del tratamiento y la dosis acumulada de tamoxifeno (43), así como con el sobrepeso en mujeres posmenopáusicas (44).

En un metaanálisis que incluyó ensayos de adyuvancia con tamoxifeno durante 5 años frente a seguimiento, el riesgo de carcinoma endometrial no fue significativo en las pacientes por debajo de 54 años (premenopáusicas/perimenopáusicas), mientras que en aquellas pacientes posmenopáusicas entre 55 y 69 años la incidencia a 15 años fue del 3,8% para las pacientes con tamoxifeno frente al 1,1% en el brazo control (45). Por tanto, parece que son las pacientes posmenopáusicas el grupo de mayor riesgo de desarrollar esta segunda neoplasia.

Estos tumores endometriales inducidos por tamoxifeno presentan un pronóstico peor que aquellos no relacionados, y presentan características histológicas menos

favorables. Así, la supervivencia a 3 años específica para carcinoma endometrial fue un 18% menor en mujeres en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años frente al tratamiento con tamoxifeno *naïve* (94% frente a 76%) (43).

En otro estudio de casos y controles sobre el riesgo y el pronóstico del carcinoma endometrial secundario a tamoxifeno en cáncer de mama, estadios más avanzados de carcinoma endometrial fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con tamoxifeno frente a las que no. Además, las primeras presentaban mayor riesgo de tumores malignos mesodermales mixtos y sarcomas uterinos (15,4% frente a 2,9%; $p < 0,02$) (46).

Entre los mecanismos etiopatogénicos postulados para esta relación tamoxifeno-carcinoma endometrial, encontramos los siguientes:

1. *Daño del ADN-genotoxicidad.* Los metabolitos de la degradación del tamoxifeno, además de ser activos estrogénicamente, pueden formar aductos con el ADN y dañarlo. Aunque se ha demostrado en modelos animales (47), la formación de aductos relacionados con tamoxifeno en el ADN de los tejidos endometriales ocurre con una frecuencia muy baja, y las mutaciones presentes son indistinguibles de las presentes en pacientes con tamoxifeno *naïve* (48).
2. *Efectos estrogénicos.* Tamoxifeno se comporta como agonista del receptor estrogénico en el endometrio. A diferencia de lo que ocurre en las células mamarias, en las células endometriales recluta coactivadores del receptor estrogénico (SRC-1, AIB1 y CBP) (49), regulando, además, la expresión del receptor estrogénico (50). No obstante, el 60% de las pacientes con tamoxifeno son receptor estrogénico subtipo alfa negativo en endometrio frente al 26,2% de las no tratadas (43), probablemente en relación al aumento de otras subunidades, como la ER- $\alpha 36$, que media la activación de las vías MAPK y AKT, mediadoras del crecimiento celular (51).
3. *Efecto sobre genes driver de carcinoma endometrial esporádico.* Mutaciones en PTEN (35-50% en carcinoma endometrio tipo 1), inestabilidad de microsatélites y mutaciones en p53, beta-catenina o KRAS (52) son las más frecuentemente asociadas al cáncer de endometrio esporádico. En pacientes expuestas a tamoxifeno, la tasa de mutaciones en estos genes fue similar a la de las pacientes con carcinoma de endometrio esporádico (53). Con estos datos, parece que tamoxifeno promueve el desarrollo tumoral a través de modificaciones no genómicas, aunque podría suponer una ventaja en aquellos tumores ya mutados si tenemos en cuenta modificaciones epigenéticas y la vía estrogénica.
4. *Modulación vías moleculares.* Las vías MAPK, c-Myc y la relacionada con IGF1 están elevadas tras la exposición a tamoxifeno, además de objeti-

varse un aumento de marcadores de proliferación como pRb, ciclina D, ciclina E, ciclina A y CDK 2 (54). Por otra parte, promueve la remodelación del citoesqueleto y la migración celular, así como la expresión de quinasa de adhesión focal, la fosforilación de ERK y Src (55), todo ello dependiente de receptor de estrógeno. También la vía mTOR parece estar activada en estos tumores (56). Everolimus puede controlar la proliferación hiperplásica de las células endometriales en alguna experiencia (57). Todas estas alteraciones derivan en modificaciones del comportamiento celular y del estroma circundante, lo que promueve la tumorigénesis.

AGENTES DIANA

La medicina personalizada, gracias a los avances de las técnicas de biología molecular, ha revolucionado el campo del tratamiento oncológico. La detección de dianas terapéuticas en diversos subtipos tumorales (por ejemplo, EGFR en cáncer de pulmón o BRAF en melanoma) ha permitido seleccionar pacientes con potencial beneficio de abordajes terapéuticos específicos con mejores resultados tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión con respecto al abordaje quimioterápico convencional.

No obstante, entre los efectos deletéreos de estos agentes, también se encuentra el surgimiento de segundas neoplasias. Los inhibidores de BRAF en melanoma y los inhibidores del PARP en cáncer de ovario son dos claros ejemplos.

INHIBIDORES DE LA VÍA BRAF/MEK

En el melanoma cutáneo, el gen *BRAF* se halla mutado hasta en el 50% de los pacientes. La mutación más frecuente es la V600E, presente en el 74-90% de los casos. Estas mutaciones oncogénicas del gen generan la activación constitutiva de la vía RAF-MEK-ERK, relacionada con los procesos de proliferación celular (58).

Los inhibidores de BRAF de clase I (activos frente a la forma activada de las quinasa de la vía), cuyo primer exponente fue vemurafenib y al que han seguido fármacos como dabrafenib y encorafenib, supusieron una revolución en el tratamiento de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica BRAF mutados; mejorando claramente los resultados obtenidos con la quimioterapia clásica (dacarbazina, fotemustina...) con un perfil de toxicidad diferente y, a priori, con mejor tolerabilidad.

Uno de los efectos secundarios más relevantes del tratamiento con inhibidores de BRAF en monoterapia es la toxicidad cutánea, con una amplia variedad de lesiones, que van desde la fotosensibilidad hasta los carcinomas

escamosos, pasando por queratosis verrucosa, hiperqueratosis plantar, paniculitis, enfermedad de Grover o cambios en los folículos pilosos.

Los carcinomas escamosos bien diferenciados y queratoacantomas son las neoplasias más frecuentemente asociadas a la monoterapia con inhibidores de BRAF. Son más incidentes con vemurafenib (4-31%) que con dabrafenib (6-11%), con una mediana de tiempo hasta la aparición de 8 semanas (59,60). Con respecto a los carcinomas escamosos derivados de la exposición solar, los secundarios a estas terapias se presentan como carcinomas bien diferenciados sobre pápulas crateriformes hiperqueratósicas, mutaciones de HRAS y con signos de elastosis solar. No se han descrito metástasis secundarias a estos tumores inducidos, y la resección simple suele ser suficiente.

La incidencia de estos tumores en los tratamientos de combinación de inhibidores de BRAF con inhibidores de MEK es mucho menor que la referida en la monoterapia: del 3% para carcinoma escamoso y del 1% para queratoacantoma con vemurafenib + cobimetinib (11% y 8% vemurafenib monoterapia, respectivamente) (61).

La activación paradójica de la vía de las MAPK en la que está implicado BRAF es la hipótesis etiológica de los tumores cutáneos secundarios a inhibidores de BRAF más comúnmente aceptada. Aunque existen dos teorías de cómo se produce esta activación (62,63), ambas coinciden en que la heterodimerización y la homodimerización de los isotipos de RAF conllevarían la activación de MEK vía RAF1. Así, la activación de las proteínas de Ras aumentaría la señalización de proliferación a través de la vía MAPK. Esta activación puede ocurrir a cualquier nivel antes de la fosforilación de RAF.

Diversos estudios han reportado mutaciones en genes de proteínas de Ras en un 30-70% de los carcinomas escamosos cutáneos secundarios, de las que las más frecuentes son HRAS Gln61Leu y KRAS Gly12Asp (64). Todo ello justificaría por qué la combinación de inhibidor de BRAF y MEK genera hiperplasias, pero no carcinomas escamosos, ya que los efectos de la activación paradójica de RAF en las células no tumorales quedarían bloqueados al inhibir la vía más abajo en MEK.

Además de los carcinomas escamosos de piel, se han reportado otras segundas neoplasias derivadas de estos tratamientos: leucemias con mutación de Ras, recurrencias de tumores colorrectales con mutación de Ras y lesiones pigmentadas tipo melanoma. Todas estas se han atribuido también a la activación paradójica de la vía Ras en las células no tumorales (65).

Con respecto a la aparición de segundos melanomas cutáneos, Zimmer y cols. reportaron una serie de 19 pacientes tratados con inhibidores de BRAF que presentaron hasta 22 lesiones melanocíticas en las primeras semanas de tratamiento, de las que 12 resultaron en nuevos tumores tipo melanoma, todos ellos *BRAF wild type*. No obstante, el riesgo de presentar estas lesiones tipo

melanoma es 10 veces menor que el de presentar carcinoma escamoso cutáneo o queratoacantoma. La activación paradójica de la vía MAPK, PI3K/AKT y el aumento de expresión de ciclina D1 en las lesiones melanocíticas se ha postulado como mecanismo de aparición de estas lesiones (66).

INHIBIDORES DE PARP

Las células del organismo, incluidas las tumorales, presentan diversos mecanismos de reparación del ADN. Dos de los más importantes son: los mecanismos de reparación de la recombinación homóloga (entre ellos, BRCA1 y BRCA2), que reparan los daños de doble cadena de ADN, y los mecanismos mediados por la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que reparan los daños producidos en una de las hebras del ADN. Es en aquellos pacientes con alteración de los mecanismos de recombinación homóloga mediados por BRCA en los que los inhibidores de la enzima PARP contribuirían a mantener las alteraciones deletéreas en las células afectas, que entrarían en fenómenos de apoptosis (67).

Dado este mecanismo de acción, es lógico pensar que la inhibición de PARP afecta también a las células sin alteración de BRCA, por lo que, aunque los daños en la doble cadena de ADN pudieran repararse, al bloquear PARP perpetuaríamos las mutaciones de cadena simple de ADN, lo que podría ser mutagénico y favorecer la aparición de segundas neoplasias tipo síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.

Son tres los fármacos comercializados hasta la fecha en cáncer de ovario sensible a platino como terapia de mantenimiento: olaparib, niraparib y rucaparib. En los tres casos, en los ensayos pivotaes y en los previos de desarrollo, se han descrito la aparición de segundas neoplasias.

Con olaparib, el 0,73% (21/2886) de pacientes tratadas y el 0,4% (2/550) de pacientes del grupo placebo presentaron síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda. En las pacientes BRCA mutadas en línea germinal (gBRCAmut), la incidencia acumulada fue del 1,1% (6/546) con olaparib frente al 0,6% del brazo control. El periodo de latencia osciló entre menos de 6 meses a más de 2 años (68).

Con niraparib, en el ensayo pivotal ENGOTOV16, la incidencia de SMD/LMA en el grupo de niraparib (1,4 %) fue similar a la del grupo placebo (1,1 %). En el total de los ensayos, 7 casos en 751 pacientes tratadas (0,9 %). El periodo de latencia varió entre un mes y más de 2 años (69).

RADIOTERAPIA

Los efectos deletéreos de la radioterapia con respecto a la generación de segundas neoplasias son conocidos

desde los años cuarenta del siglo pasado tras los acontecimientos de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. El riesgo relativo de leucemia inducida fue hasta 70 veces mayor en los niños menores de 10 años expuestos, con un pico a los 6-8 años de la exposición (70). También se objetivó un aumento de las neoplasias sólidas, con un aumento del riesgo del 8%/Gy (71).

En base al estudio de los afectados en estos acontecimientos, Cahan describió en 1948 los criterios diagnósticos de sarcomas radioinducidos (72). Estos criterios se actualizaron para el diagnóstico de neoplasias radioinducidas:

1. La neoplasia ha de surgir en el campo de radiación.
2. El periodo de latencia entre el tratamiento y la aparición de la neoplasia ha de ser suficiente, preferiblemente de al menos 4 años.
3. La histología de la nueva neoplasia ha de ser diferente a la del tumor original, confirmado mediante biopsia.
4. La estructura anatómica sobre la que surge la nueva neoplasia ha de ser normal antes del inicio de tratamiento.

El mecanismo de acción de la radioterapia se basa en la generación de roturas monocatenarias y bicatenarias en la doble hebra de ADN. Las alteraciones monocatenarias pueden transformarse en bicatenarias durante la replicación celular. Estas roturas de doble cadena conllevan mutaciones génicas y la consecuente transformación maligna de la célula irradiada. Si a esto se le asocia la alteración de los mecanismos de reparación de recombinación homóloga, el riesgo de segundas neoplasias radioinducidas es mayor (73).

La etiopatogenia de las segundas neoplasias relacionadas con los tratamientos radioterápicos es muy variada, y en no pocas ocasiones las relaciones causales están sesgadas por la concomitancia de administración de quimioterapia de forma concomitante o secuencial.

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la radioterapia, existen dos conceptos básicos a la hora de valorar el riesgo de segundas neoplasias: la dosis recibida y el efecto *bystander*.

La relación entre la dosis administrada y el riesgo de neoplasias ha sido bien descrita a dosis bajas (1,5-2 Gy) para leucemias (exceso de riesgo por Gy de 2,65) y a dosis altas (hasta 5 Gy) para tumores sólidos (exceso riesgo por Gy de 0,65) (74).

Esto se debe a que la muerte celular ocurre a dosis altas de radioterapia, mientras que, a dosis bajas, acumulan alteraciones altamente mutagénicas que pueden no inducir apoptosis, acumularse y generar neoplasias. No obstante, algunas experiencias muestran que el riesgo de segundas neoplasias tiende a aumentar con la dosis administrada (75). Se ha postulado que esto se debe a la acelerada repoblación celular durante y tras el fraccionamiento de altas dosis, lo que contrarrestaría el efecto deletéreo celular de la radioterapia a altas dosis.

El efecto *bystander* consiste en la transformación maligna de tejidos no afectados directamente por el campo de radiación. Se postula que los efectos de la radiación sobre las células del campo generarían procesos inflamatorios sistémicos que provocarían cambios mutagénicos progresivos en células sanas no tratadas. Esto justificaría la aparición de segundas neoplasias fuera del campo de radiación (76).

Otros factores que influyen en el aumento del riesgo de segundas neoplasias inducidas por radiación son:

1. *Edad*. La exposición a la radiación a edades tempranas (niños y adultos jóvenes) aumenta el riesgo de neoplasias radioinducidas respecto a los pacientes de edad más avanzada (77).
2. *Sexo*. Se ha descrito una mayor incidencia de tumores radioinducidos en mujeres que en hombres. De hecho, por cada Gy recibido, el riesgo de tumores sólidos se incrementa un 35% (IC 90%, 28-43%) en varones y un 58% (IC 90%, 43-69%) en mujeres (78).
3. *Tiempo transcurrido desde la exposición*. El tiempo de latencia para las leucemias radioinducidas es de 5-10 años, mientras que para los tumores sólidos es de 10-60 años (78).
4. *Técnica de radioterapia*. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se ha relacionado con un aumento del riesgo de segundas neoplasias respecto otras técnicas. En la IMRT, una cantidad mayor de tejido normal sano está expuesto a dosis bajas de radiación en cada sesión, lo que deriva en una mayor dosis integral recibida por estos tejidos (77). Otra de las técnicas en boga, la radioterapia guiada por imagen (IGRT), también se ha asociado al aumento del riesgo de segundas neoplasias, puesto que, durante la calibración, los tejidos sanos pueden recibir dosis de hasta 100 mGy por sesión, lo que incrementa el riesgo a largo plazo (79).
5. *Tipo de radiación*. Se han descrito menores tasas de neoplasias radioinducidas con terapia de protones que con terapia de fotones (5,2% frente a 7,5%). Esto se relaciona con que la dosis depositada por los protones está más localizada, lo que da lugar a un pico de Bragg en la región, mientras que la pérdida de energía de los fotones es exponencial (80). En un estudio retrospectivo de radioterapia en retinoblastoma, con una mediana de seguimiento amplia en dos grupos con protones y fotones, se observó una incidencia acumulada de segundas neoplasias radioinducidas a 10 años significativamente mayor en los pacientes tratados con fotones (0 frente a 14%; $p = 0,015$) (81).

Por último, no debemos olvidar que tanto factores de predisposición genética como factores de exposición ambiental y de estilo de vida parecen también influir en el aumento del riesgo de segundas neoplasias, tanto secundarias a radioterapia como a tratamientos sistémicos.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A SEGUNDAS NEOPLASIAS

A pesar de conocerse el papel de la radiación y de la quimioterapia en el desarrollo de segundas neoplasias, hay una gran variación del riesgo entre individuos, lo que sugiere que hay factores de predisposición genética. Sin embargo, la multiplicidad de cánceres que pueden producirse inducidos por tratamiento y la ausencia de grupos de control hacen difícil identificar los alelos implicados (82). Algunas de estas alteraciones genéticas también pueden servir para el diagnóstico de la asociación. Así, por ejemplo, las alteraciones del gen *KMT2A* en 11q23 están asociados a la mielodisplasia o leucemia aguda tras inhibidores de topoisomerasa (8).

Las alteraciones genéticas que se asocian a riesgo de cáncer hereditario monogénico, como Li Fraumeni, retinoblastoma, neurofibromatosis, síndrome de Gorlin, tumor de Wilms y ataxia telangiectasia, modifican el riesgo de presentar una segunda neoplasia inducida por el tratamiento aumentándolo, ya que muchos de estos genes están implicados en mediar la respuesta al daño en el ADN por agentes genotóxicos, como la quimioterapia o la radioterapia (1). A parte de estas enfermedades monogénicas, la evidencia sugiere que, para todos los demás casos, la contribución genética se hace con múltiples genes de alta frecuencia y poca penetración que se implican en la disponibilidad de fármaco y en la respuesta de ADN al daño genotóxico.

Diferentes genes implicados en el metabolismo de los fármacos genotóxicos han sido implicados en el aumento de riesgo a desarrollar neoplasias secundarias; entre ellos, tenemos el gen de la glutatión *S-transferasa* (*GST*), cuyos polimorfismos se han asociado a un incremento de riesgo de leucemia aguda, y los genes implicados en la reparación del ADN como *MLH1* (83).

RIESGO DE NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN PRIMARIOS SELECCIONADOS

Algunas neoplasias que se tratan fundamentalmente con tratamientos combinados se han asociado con más frecuencia al desarrollo de tumores inducidos por el tratamiento. Entre ellas están el linfoma, el cáncer de mama y los carcinomas testiculares.

LINFOMA Y ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin es posiblemente una de las más estudiadas desde el punto de vista del desarrollo de segundas neoplasias. Se estimaba que los supervivientes a esta enfermedad tienen un riesgo entre 2 y 18 veces superior de desarrollar una neoplasia que la población general (84). Los tumores más frecuentemente descritos en esta población son el cáncer de mama, los tumores

gastrointestinales y el cáncer de pulmón, con unos riesgos relativos de 6,1 (el de mama), 6,7 (el pulmón), 1,8 (el anorrectal) y 9,5 (el gástrico).

Después de los reportes iniciales, ha variado tanto la técnica de radiación como la dosis administrada, por lo que a partir del año 2000 los modelos observan una disminución del riesgo de desarrollo de segundas neoplasias (85).

En el caso de los linfomas, el riesgo es menor que en la enfermedad de Hodgkin y parece existir también una asociación con la alteración del sistema inmune, ya que se observan neoplasias como el melanoma, el sarcoma de Kaposi, las leucemias, el pulmón y la cavidad oral, preferentemente.

CÁNCER DE MAMA

En este caso, el mayor aumento de riesgo documentado es el de cáncer de mama contralateral, con un riesgo entre 2 y 5 veces superior a la población sana (86). Este riesgo de desarrollo de segunda neoplasia mamaria parece estar relacionado con la edad en el momento de la radioterapia. El mayor riesgo es para las mujeres que reciben la radioterapia antes de los 45 años.

Hay otros tumores que se han relacionado con el cáncer de mama, como el de pulmón, el de esófago, el sarcoma y los tumores ginecológicos. En los tres primeros parece estar claro el papel de la radioterapia administrada (87,88). En el caso del carcinoma endometrial parece que hay una asociación con el tamoxifeno que, además, provocaría una enfermedad más agresiva de lo habitual (46).

CARCINOMA TESTICULAR

En los supervivientes de carcinoma testicular se ha documentado un exceso de riesgo de desarrollo de neoplasias sólidas, cáncer testicular contralateral y leucemia (89).

La leucemogénesis se ha relacionado con los inhibidores de la topoisomerasa, especialmente el etopósido y su dosis. El riesgo acumulado es de 0,5% para dosis totales menores de 2000 mg y de 2% para dosis totales mayores de 2000 mg (90). Al igual que ocurre en la enfermedad de Hodgkin, la limitación de uso de radioterapia en el caso de seminomas y el mayor uso de carboplatino a dosis bajas pueden tener un efecto en la futura reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia
Avda. de las Tres Cruces, 3
46006 Valencia
e-mail: berrocal.alf@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nature reviews Clinical oncology* 2013;10(5):289-301.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220-41.
3. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interac* 2010;184(1-2):16-20.
4. Saffhill R, Hall JA. The incorporation of O6-methyldeoxyguanosine monophosphate and O4-methyldeoxythymidine monophosphate into polynucleotide templates leads to errors during subsequent in vitro ADN synthesis. *Chem Biol Interac* 1985;56(2-3):363-70.
5. Horsfall MJ, Gordon AJE, Burns PA, et al. Mutational specificity of alkylating agents and the influence of ADN repair. *Environ Mol Mutagen* 1990;15(2):107-22.
6. Drabløs F, Feyzi E, Aas PA, et al. Alkylation damage in ADN and RNA-repair mechanisms and medical significance. *DNA repair* 2004;3(11):1389-407.
7. Margison GP, Santibañez-Koref MF. O6-alkylguanine-ADN alkyltransferase: role in carcinogenesis and chemotherapy. *BioEssays* 2002;24(3):255-66.
8. Allan JM, Travis LB. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. *Nature reviews Cancer* 2005;5(12):943-55.
9. Gerson SL, Phillips W, Kastan M, et al. Human CD34+ hematopoietic progenitors have low, cytokine-unresponsive O6-alkylguanine-ADN alkyltransferase and are sensitive to O6-benzylguanine plus BCNU. *Blood* 1996;88(5):1649-55.
10. Kaina B, Christmann M, Naumann S, et al. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *ADN Repair* 2007;6(8):1079-99.
11. Richardson C, Jasin M. Frequent chromosomal translocations induced by ADN double-strand breaks. *Nature* 2000;405(6787):697-700.
12. Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2008;8(3):193-204.
13. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, et al. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86(9):3542-52.
14. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007;92(10):1389-98.
15. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):524-30.
16. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):224-30.
17. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1610-8.
18. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2552-8.
19. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340(5):351-7.
20. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1165-71.
21. Liang F, Zhang S, Xue H, et al. Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMC Cancer* 2017;17(1):871.

22. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9(5):338-50.
23. Dissing M, Le Beau MM, Pedersen-Bjergaard J. Inversion of chromosome 16 and uncommon rearrangements of the CBFβ and MYH11 genes in therapy-related acute myeloid leukemia: rare events related to DNA-topoisomerase II inhibitors? *J Clin Oncol* 1998;16(5):1890-6.
24. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet (London)* 1991;338(8763):359-63.
25. Felix CA, Kolaris CP, Osheroff N. Topoisomerase II and the etiology of chromosomal translocations. *DNA Repair* 2006;5(9-10):1093-108.
26. Cowell IG, Sondka Z, Smith K, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIβ-mediated DNA strand breaks and gene proximity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(23):8989-94.
27. Waters TR, Swann PF. Cytotoxic mechanism of 6-thioguanine: hMutSα, the human mismatch binding heterodimer, binds to DNA containing S6-methylthioguanine. *Biochemistry* 1997;36(9):2501-6.
28. Offman J, Opelz G, Doehler B, et al. Defective ADN mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104(3):822-8.
29. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(16):3673-8.
30. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3878-84.
31. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101(10):3862-7.
32. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):183-6.
33. Trumpp A, Essers M, Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10(3):201-9.
34. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):196-205.
35. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914-24.
36. Rossi AC, Mark TM, Jayabalan D, et al. Incidence of second primary malignancies (SPM) after 6-years follow-up of continuous lenalidomide in first-line treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl. 15):8008.
37. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide Combined with Melphalan and Prednisone In Patients ≥ 65 Years with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Continuous Use of Lenalidomide Vs Fixed-Duration Regimens. *Blood* 2010;116(21):622.
38. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(12):2764-7.
39. Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu CM, et al. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Cancer Medicine* 2017;6(1):3-11.
40. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
41. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet (London)* 1999;353(9169):1993-2000.
42. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *BCR* 2012;14(3):R91.
43. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet (London)* 2000;356(9233):881-7.
44. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):375-84.
45. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London)* 2011;378(9793):771-84.
46. Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecologic Oncology* 2009;112(1):150-4.
47. Vancutsem PM, Lazarus P, Williams GM. Frequent and specific mutations of the rat p53 gene in hepatocarcinomas induced by tamoxifen. *Cancer Research* 1994;54(14):3864-7.
48. Carmichael PL, Sardar S, Crooks N, et al. Lack of evidence from HPLC 32P-post-labelling for tamoxifen-ADN adducts in the human endometrium. *Carcinogenesis* 1999;20(2):339-42.
49. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science (New York)* 2002;295(5564):2465-8.
50. Elkas J, Armstrong A, Pohl J, et al. Modulation of endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by tamoxifen. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95(5):697-703.
51. Lin SL, Yan LY, Zhang XT, et al. ER-α36, a variant of ER-α, promotes tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *PloS one* 2010;5(2):e9013.
52. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013;32(4):403-13.
53. Holtz D, Ramondetta LM, Burke TW, et al. PTEN expression in tamoxifen-associated endometrial cancers. *Anticancer Research* 2002;22(5):2945-8.
54. Zhang H, McElrath T, Tong W, et al. The molecular basis of tamoxifen induction of mouse uterine epithelial cell proliferation. *J Endocrinol* 2005;184(1):129-40.
55. Acconcia F, Barnes CJ, Kumar R. Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells. *J Endocrinol* 2006;147(3):1203-12.
56. Tergas AI, Buell-Gutbrod R, Gwin K, et al. Clinico-pathologic comparison of type II endometrial cancers based on tamoxifen exposure. *Gynecologic Oncology* 2012;127(2):316-20.
57. Erdemoglu E, Guney M, Take G, et al. RAD001 (Everolimus) Can prevent tamoxifen-related endometrial and stromal hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):375-9.
58. Pollock PM, Meltzer PS. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer Cell* 2002;2(1):5-7.
59. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England J Med* 2011;364(26):2507-16.
60. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
61. Ribas A, González R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(-V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncology* 2014;15(9):954-65.

62. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209-21.
63. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464(7287):431-5.
64. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *New Engl J Med* 2012;366(3):207-15.
65. Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, et al. Paradoxical oncogenesis—the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(7):390-9.
66. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2375-83.
67. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality—a new direction in cancer-drug development. *New Engl J Med* 2009;361(2):189-91.
68. Korach J, Turner S, Milenkova T, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients (pts) with a germline (g) BRCA mutation (m) and platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) receiving maintenance olaparib in SOLO2: Impact of prior lines of platinum therapy. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 15):5548.
69. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
70. Ozasa K. Epidemiological research on radiation-induced cancer in atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 2016;57(Suppl. 1):i112-i7.
71. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol* 2003;56(1):83-8.
72. Cahan WG, Woodard HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1948;1(1):3-29.
73. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nature Rev Cancer* 2009;9(8):596-604.
74. Li CI, Nishi N, McDougall JA, et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Research* 2010;70(18):7187-98.
75. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(37):13040-5.
76. Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2009;9(5):351-60.
77. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol* 2006;65(1):1-7.
78. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research* 2007;168(1):1-64.
79. Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2011;11(6):438-48.
80. Chung CS, Yock TI, Nelson K, et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol* 2013;87(1):46-52.
81. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014;120(1):126-33.
82. Bhatia S. Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer* 2015;121(5):648-63.
83. Wood ME, Vogel V, Ng A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3734-45.
84. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1489-97.
85. Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, et al. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(7):401-10.
86. Langballe R, Mellekjaer L, Malone KE, et al. Systemic therapy for breast cancer and risk of subsequent contralateral breast cancer in the WECARE Study. *BCR* 2016;18(1):65.
87. Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M, et al. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2014;111(3):366-73.
88. Mery CM, George S, Bertagnolli MM, et al. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer* 2009;115(18):4055-63.
89. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354-65.
90. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83(6):860-3.