

25  
29

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Estudios Superiores  
"CUAUTITLAN"

ESTUDIO BIBLIOGRAFICO SOBRE LA RELACION  
QUE EXISTE ENTRE LAS RADIACIONES  
IONIZANTES Y SUSTANCIAS QUIMICAS  
QUE PROVOCAN LEUCEMIA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MA. DEL ROSARIO LIRA MORENO



Director: Dr. Mario Gutiérrez Romero

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

— 1988 —



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAGS.
INTRODUCCION.	1
OBJETIVO.	2
METAS MEDIATAS Y METAS TARDIAS.	3
METODOLOGIA.	4
I. GENERALIDADES.	5
II. RADIACION AMBIENTAL:	
1. Radiaciones producidas por las bombas atómicas.	8
2. Radiaciones producidas por plantas nucleares.	15
3. Radiaciones producidas por pruebas nucleares.	22
III. RADIACION PROFESIONAL:	
1. Radiaciones electromagnéticas ionizantes.	24
2. Radiaciones electromagnéticas no ionizantes.	27
IV. RADIACION TERAPEUTICA:	
1. Radiación externa.	34
2. Radiación interna.	44
V. RADIACION DIAGNOSTICA.	46
VI. SUSTANCIAS QUIMICAS.	47
VII. QUIMIOTERAPIA.	52
VIII. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.	63
IX. RESUMEN.	71
X. CONCLUSIONES.	90
BIBLIOGRAFIA.	94

## INTRODUCCION

En México, no se conoce la incidencia real de leucemia y no existe información de los factores que influyen en la presentación de la enfermedad. En el Registro Nacional de Cáncer de la S.S. de 1982-1983 en que se consideraron las principales instituciones de salud en el D.F. y algunos hospitales privados, la encuesta realizada mostró que, el grupo de linfomas y leucemias ocupaba el primer lugar de neoplasias en el varón adulto en un 13% y en los niños con un 38%. En la mujer adulta se encontró que después del cáncer cervicouterino (39%) y el cáncer de mama (17%), los linfomas y las leucemias son los más frecuentes (5%) (1).

En otros países, la incidencia de muertes varía entre 3 a 8 casos X 100,000 habitantes (2). En Estados Unidos, se ha encontrado que en menores de 5 años la incidencia de leucemia es de 6.3 casos X 100,000 habitantes, disminuye hasta 1.2 X 100,000 habitantes a la edad de 30 años y aumenta nuevamente hasta 37 casos X 100,000 habitantes en edades mayores a los 85 años (3).

Existen evidencias de que algunos factores ambientales de los cuales los que más se conocen son las radiaciones y las sustancias químicas principalmente las derivadas del benceno y algunos agentes antineoplásicos del tipo alquilante influyen directamente sobre la producción de la enfermedad.

En México no se han realizado estudios epidemiológicos al respecto; por lo cual esta revisión podría tomarse como base para una encuesta de este tipo.

## OBJETIVO

Hacer una revisión bibliográfica de los últimos 10 años sobre las causas ambientales que están relacionadas con la producción de leucemias, especialmente radiaciones ionizantes y sustancias químicas (incluyendo fármacos), que permitan el desarrollo teórico de un programa de estudio epidemiológico para futura aplicación clínica.

### METAS MEDIATAS

Actualizar los conocimientos más recientes y los avances que existen en la etiología de algunas leucemias producidas por sustancias químicas y radiaciones ionizantes.

### METAS TARDIAS

Planteamiento de un programa teórico que permita el desarrollo de estudios epidemiológicos sobre la etiología de las leucemias producidas por las condiciones antes mencionadas.

## METODOLOGIA

En primer término se realizó una consulta a los bancos de datos computarizados para obtener la mayor información posible que existe durante los últimos 10 años sobre el tema propuesto. Posteriormente se seleccionaron los artículos de mayor interés y accesibilidad que reunían los objetivos de este trabajo, obteniendo las fotocopias de ellos, tanto en los centros computarizados como en las hemerotecas de los centros de investigación para poder analizar el contenido de cada uno de ellos.

Posterior a un análisis crítico, se hizo un resumen de cada uno de los artículos tomando en cuenta aquellos puntos que puedan ser utilizados para el planteamiento de un programa epidemiológico.

El programa epidemiológico incluye lo referente a las radiaciones ionizantes, tipo de radiación, tiempo de exposición, profesión o empleos relacionados con exposición a radiación, daños físicos, teratogénicos potencialmente condicionados por la radiación y otros. Lo mismo se hizo con las diversas sustancias químicas que están relacionadas con la aparición de leucemias.

La recopilación de los datos obtenidos de la literatura nos permitió realizar un cuestionario que sirvió para la encuesta prospectiva o retrospectiva de los estudios clínicos que se está aplicando en un estudio piloto del servicio de hematología del Hospital General de México S.S.

## I

## GENERALIDADES

La leucemia es una proliferación maligna de los precursores de elementos formes de la sangre con participación fundamental en médula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos y otros órganos hematopoyéticos, de curso agudo y terminación generalmente fatal.

En 1845 Craig, Bennett y Virchow consideran a la leucemia como una entidad clínica independiente y fué éste último quien acuñó dicho término a lo que en aquel entonces se conocía como "Supuración sanguínea", definiéndola posteriormente Damaschek como la proliferación generalizada anormal y autopetuada de uno de los tejidos leucopoyéticos, asociada a menudo con cifras anormales de leucocitos en sangre periférica y que generalmente provoca anemia, trombocitopenia, neutropenia y muerte del individuo.

Virchow, en 1845, fué quien publicó la primera clasificación de las leucemias, apoyadas en las características clínicas del padecimiento, considerando dos variedades: Esplénica(hoy mieloides) y linfática(hoy linfoides). Posteriormente gracias a las observaciones de Erlich en 1877 y de Epstein en 1899, así como la aportación de Wright con sus métodos de tinción, la identificación del mieloblasto por Neegeli en 1900 y las descripciones de Schilling de la leucemia monocítica, surge en 1913 la primera clasificación de las leucemias, basada en un criterio morfológico:

## 1.- Leucemias agudas:

- a). Leucemia aguda linfoblástica
- b). Leucemia aguda mieloblástica
- c). Leucemia aguda mielomonoblástica
- d). Leucemia aguda monoblástica
- e). Eritroleucemia



## 2.- Leucemias crónicas:

- a). Leucemia granulocítica crónica
- b). Leucemia linfocítica crónica

Entendiéndose como leucemias agudas aquellas que presentan más del 10% de blastos en la sangre periférica y/o médula ósea, y leucemias crónicas cuando tienen menos del 10% de blastos en la sangre periférica y/o médula ósea.

Desde 1976 a la fecha la clasificación morfológica de las leucemias constituida por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) es la más aceptada y comprende dos grupos:

### 1.- Leucemias agudas:

#### a). Leucemias linfoblásticas:

- Tipo L-1: Linfoblastos pequeños
- Tipo L-2: Linfoblastos con variación en el tamaño - (pequeños y grandes)
- Tipo L-3: Linfoblastos grandes

#### b). Leucemias no linfoblásticas o mieloblásticas

- Tipo M-1: Mieloblástica sin diferenciación
- Tipo M-2: Mieloblástica con diferenciación o maduración
- Tipo M-3: Promielocítica
- Tipo M-4: Mielomonocítica o mielomonoblástica
- Tipo M-5: Monoblástica
- Tipo M-6: Eritroleucemia
- Tipo M-7: Megacarioblástica

### 2.- Leucemias crónicas:

- a). Leucemia granulocítica crónica
- b). Leucemia linfocítica crónica

Existe otra clasificación basada en la inmunología, y es la siguiente:

### 1.- Leucemia linfoblástica aguda tipo "B"

- 2.- Leucemia linfoblástica aguda tipo "T"
- 3.- Leucemia linfoblástica aguda tipo "Null"
- 4.- Leucemia linfoblástica aguda tipo "común" (CALLA POSITIVO)
- 5.- Leucemia linfoblástica aguda Pre "B"
- 6.- Leucemia linfoblástica aguda Pre "T"

#### FACTORES ETIOLOGICOS DE LAS LEUCEMIAS

Aunque no se conocen todavía las causas de las leucemias humanas, cabe presumir que en el hombre, cada tipo de leucemia es consecuencia de la interacción de varios factores patógenos. Dentro de los factores más importantes se consideran los siguientes:

- 1.- Virus
- 2.- Lesiones de la médula ósea, por agentes químicos y por radiaciones principalmente.
- 3.- Factores cromosómicos y genéticos: Existen pruebas indirectas de una relación entre el grupo G de cromosomas (21 y 22) y la regulación de la granulopoyesis.
- 4.- Función inmunológica aberrante (4,5,6)

## II

## RADIACION AMBIENTAL

## 1.- RADIACIONES PRODUCIDAS POR LAS BOMBAS ATOMICAS

Las radiaciones atómicas ionizantes son los agentes leu  
cemogénos mejor documentados en el hombre.

Pocos meses después de que W.K. VonRöntgen descubriera los rayos X en noviembre de 1895 se apreciaron los efectos in  
flamatorios agudos de las radiaciones en las conjuntivas y en la piel. Los efectos crónicos se observaron en las células he  
máticas los cuales fueron conocidos durante la primera década de este siglo (7).

En 1930, Krebs y cols. demostraron el efecto leucemogéno de la irradiación en la rata , pero hasta el desastre atómico de Hiroshima y Nagasaki en el año de 1945 no se había estimulado el interés médico hacia la valoración de dicha fuente de energía en relación al cáncer. Las explosiones atómicas y el aumento de ciertas neoplasias en la población expuesta puso en evidencia el poder carcinogéno de las radiaciones ionizantes- y centró la atención de los investigadores en la tarea de delimitar el riesgo inherente a las múltiples formas de radiación. Trece dichas explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, los sobrevivientes experimentaron en años posteriores un aumento significativo de leucemias, siendo la incidencia 20 veces superior a la de la población no irradiada (8,9).

Después de un período de latencia de unos tres años, la incidencia anual de leucemias entre los sobrevivientes aumentó gradualmente hasta un máximo de 6 a 8 años después de la explosión atómica y más tarde empezó a descender. Catorce años después de la explosión atómica, la incidencia aún excedía a la media nacional Japonesa. A los 15 años de la explosión, si bien la incidencia en los habitantes de Hiroshima -

fue decreciendo respecto a los primeros efectos, se mantuvo algo más alta que el resto de la población no expuesta. Aunque, existe alguna información epidemiológica que sugiere un aumento en el riesgo de leucemia de 20 a 25 años después de la exposición (8,10).

La incidencia de leucemia en sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki ha sido estimado a 3 casos por  $10^6$  personas por rad por año.

El desarrollo de leucemia ha sido también enlazado a la edad en el momento de exposición y a la dosis de radiación.

Individuos jóvenes y expuestos excesivamente sufrieron la mayor incidencia de leucemia temprana, llegando a un punto máximo en los años de 1950 a 1955 y posteriormente declinó. Personas relativamente grandes y expuestas excesivamente en el momento de la explosión de la bomba atómica tuvieron un porcentaje de incidencia leucémica menor (10,11).

La exposición a las explosiones atómicas de varios miles de Japoneses en Hiroshima y Nagasaki proporcionó una demostración sin igual de los efectos leucemogénos de una dosis única de radiación. En efecto, la dosis a los sobrevivientes del de sastre atómico fue de 100 rads en una sola vez. Cuando la dis tancia aumentó a un punto en donde la dosis calculada fue reducida a menos de 5 rads, la incidencia de leucemia no pudo ser distinguida estadísticamente (Ver tabla I) (11).

Otro aspecto de gran interés fue calcular la incidencia de leucemias en relación a la distancia de los habitantes con el centro de la explosión atómica. Relacionando el número de habitantes con la distancia al centro de la explosión atómica se comprueba que existe una correlación directa(8).

El riesgo de los individuos más próximos al hipocentro que recibieron la mayor irradiación en un rango potencialmente letal, fue unas 50 veces mayor que el de los que se encontraban en la periferia no irradiada. La incidencia de leuce-

nia en estos sujetos estuvo en relación con la dosis, siendo elevada en los sobrevivientes que se encontraban a menos de - 1,500 metros de el hipocentro de la explosión y prácticamente normal en los que estaban a más de 2,000 metros, por lo tanto, para una dosis única de alto nivel de irradiación, el aumento en la incidencia de leucemia guardó una relación aproximadamente lineal con la dosis, pero el efecto de cantidades menores fue menos predecible (Ver tabla II) (2,3,7-9).

El hecho de que la frecuencia de leucemia ha sido menor en Nagasaki que en Hiroshima puede reflejar diferencias en el tipo de radiación, tales como un menor efecto leucemogéno de rayos alfa y beta, comparandolos con rayos gamma. La bomba dirigida a Nagasaki tuvo mayor porcentaje de rayos alfa y beta que el porcentaje de rayos gamma que cayó sobre Hiroshima. La mortalidad de leucemia tiene una dosis-respuesta relacionada con el tiempo, y el tiempo a su vez dependerá de la dosis de rayos alfa, beta y gamma para evaluar el riesgo (11,12).

Se han descrito numerosas hemopatías malignas como leucemias agudas, leucemias crónicas y linfomas relacionados con la irradiación.

El reconocimiento periódico de los sobrevivientes a la explosión atómica en Hiroshima y Nagasaki han revelado un claro exceso de leucemia principalmente leucemia crónica mielocítica (LCM) y leucemia aguda mieloblástica(LAM) y probablemente leucemia aguda linfoblástica(LAL) pero no leucemia crónica linfocítica (LCL) (7-9,11,13).

La LAL ocurrió primeramente en el periodo de 1950 a 1955 después de la bomba atómica y se observaron aproximadamente - en 30% de los casos de leucemia. Las personas afectadas fueron principalmente jóvenes expuestos excesivamente a dosis de 100 rads. Sin embargo, un gran número de casos de LAL fue detectado en personas expuestas a 5 rads y a pequeñas dosis de radiación(10).

TABLA I. EXPOSICION A RADIACION Y EL RIESGO DE DESARROLLAR LEUCEMIA

Tipo de exposición	Riesgo leucemico (%)
1.- Sobrevivientes a la bomba atómica	
- Hiroshima:	
> 100 rads de exposición gamma	23.6
5-99 rads de exposición gamma	3.7
- Nagasaki:	
> 100 rads de exposición alfa y beta	10.3
5-99 rads de exposición alfa y beta	1.0
2.- Radiólogos	2.5
3.- Pacientes recibiendo radioterapia	
- Espondilitis anquilosante	
> 2,000 rads	14.4
< 500 rads	4.2
- Policitemia vera	
32p	13.7
Rayos X	11.1
- Leucemia linfocítica crónica	
32p	3.2
- Agrandamiento de la tiroides	11.0
- Cáncer del cervix	11.0
- Hipertiroidismo	11.0
4.- Irradiación diagnóstica	
- En utero	11.5
- Postnatal	11.0

**TABLA II. INCIDENCIA DE LEUCEMIA TRAS LA EXPLOSION ATOMICA EN HIROSHIMA.**

Distancia (metros)	-1000	1000-1499	1500-1999	2000-10000
-No. de casos (1950-1957)	15	32	9	14
-Población (censo 1953)	1282	10557	17654	60999
-Estimación de la incidencia anual de leu- cemias	146	38	5.7	2.9

La incidencia de leucemia en los descendientes de las - personas expuestas a las radiaciones no se vio aumentada(7,11).

Cuando los efectos leucemogénos de la radiación por la - bomba atómica se hicieron evidentes en Japón al principio de la década de 1950 se pudo disponer de una población de alto - riesgo para su estudio prospectivo. Así, el curso y comportamiento clínico de los individuos irradiados fue el siguiente: Algunos hombres y animales quienes han tenido una exposición particular o han sido crónicamente expuestos a radiación ionizante desarrollan una persistente leucopenia en sangre periférica, individuos irradiados que desarrollaron al final leucemia aguda o crónica tuvieron leucocitosis granulocítica persistente o en aumento, un pequeño porcentaje de mielocitos o metamielocitos en sangre circulante, basofilia, macrocitosis, - reticulocitosis, eritrocitosis y un nivel bajo de fosfatasa - alcalina de los neutrófilos durante muchos meses antes de que se manifestara la leucemia. En los últimos años se han añadido a la lista de manifestaciones preleucémicas niveles aumentados de lizosima(muramidasa) en orina y plasma, reacciones - adversas de la médula ósea a fármacos y hemoglobinuria paroxística nocturna. También se ha informado de pacientes con - problemas similares, como efectos de una leucemia aguda atípica latente, pero en ellas un número aumentado de mieloblastos en la médula ósea o en la sangre circulante hace el diagnóstico de leucemia más verosímil, además un análisis citogenético proporcionó evidencias adicionales de que la exposición a radiación pudo haber contribuido a la producción de leucemias, principalmente LCM, la cual posee el cromosoma Philadelphia (Ph<sup>1</sup>) (7,9-11).

Existen ejemplos evidentes sobre el comportamiento clínico, como el que se relata a continuación: Japonés de 53 años que había estado trabajando en campo abierto a una distancia



de 2 a 4 kilómetros de el hipocentro de la explosión de la -- bomba atómica en Hiroshima. A los 16 años recibió 11.3 rad del medio ambiente en todo el cuerpo, no exposición subsecuente a otra radiación o carcinógenos químicos, estuvo bien hasta enero de 1982, posteriormente desarrollo fatiga progresiva, pérdida de peso y sudores nocturnos. El examen físico demostró hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, dolor esternal, púrpura y petequias. La cuenta de leucocitos fue de  $1,700/\text{mm}^3$ , con 60% de neutrófilos y 16% de blastos. El hematocrito fue de 22.5% y las plaquetas de  $57,000/\text{mm}^3$ . El roentgenograma fue normal sin masa mediastinal y el líquido cefaloraquídeo fue normal. La médula ósea fue 100% celular y completamente infiltrada por blastos con rasgos linfoides (clasificación L-2 por el grupo FAB). Las tinciones de peroxidasa fue negativa y la tinción de PAS - fue positiva. La reacción de deoxinucleotidil transferasa terminal fue fuertemente positiva, también hubo positividad para el antígeno común LAL (CALLA). El análisis cromosómico reveló una anomalía particular, la suspensión del cromosoma número 7, esta suspensión ha sido reportada en pacientes con exposición a radiación. La anomalía sugiere que el paciente leucémico puede estar relacionado a exposición previa a radiación a pesar de un hiato de 37 años. El análisis cromosomal reveló la ausencia del cromosoma Ph'. Con estos datos un diagnóstico de LAL fue confirmado(7).

Pero, aunque se ha progresado al establecer sin duda que la irradiación es cancerígena, resulta más difícil integrarla en circunstancias menos evidentes, como puede ser el problema de las leucemia idiopáticas (8).

## 2.- RADIACIONES PRODUCIDAS POR PLANTAS NUCLEARES.

La leucemia, especialmente leucemia crónica mielocítica fue un indicador temprano de los efectos de radiación en Japón durante un período de 5 años después de la explosión de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki. Así la leucemia podría ser un indicador temprano del efecto de radiación en poblaciones cercanas a las plantas nucleares (14,15).

Muchas áreas de la región norte y noroeste de Inglaterra son señaladas por tener un alto porcentaje de cáncer infantil. Puesto que, Gran Bretaña ha sido un pionero en el desarrollo civil de energía nuclear, en los últimos años se han reportado porcentajes de incidencia de mortalidad por leucemia en el oeste de Cumbria, norte y oeste de Escocia y áreas costeras del norte y sur de Sellafield (Ver tablas III y IV) (16-18).

Así por ejemplo, en un estudio se observó que puede existir un enlace causal entre descargas desde la planta de procesamiento de combustible nuclear de la Gran Bretaña conocido como Sellafield y el exceso de leucemias infantiles observados en Seascale y villas costeras cercanas.

Sin embargo, Douglas Black en el año de 1984 investigó la aparición de un número poco usual de casos de leucemia entre jóvenes de áreas cercanas a Sellafield en las costas de Cumbria. Black exoneró a la planta nuclear Sellafield de responsabilidad, sobre la alta incidencia de leucemia infantil en la población circundante y reportó que la radiactividad producida por dicha planta no puede ser la causa de los excesos de leucemia infantil reportados en la población de Seascale, señalando que la leucemia no es muy común, así que si pequeñas poblaciones tales como Distritos o Villas se examinan aún por un período de años grande, el número de casos leucémicos esperados sería pequeño y probablemente como producto de la casualidad (16,18,19).

TABLA III. NUMERO DE LEUCEMIAS EN PERSONAS DE 0-24 AÑOS,  
EN ESCOCIA.

Tiempo y región.	Leucemia linfoide	Leucemia Mieloide	Otras	Todas las leucemias
1968-74:				
Costa occidental de Escocia.	24	20	12	56
Resto de Escocia.	233	74	39	346
Toda Esco cia.	257	94	51	402
1975-81:				
Costa occi dental de Escocia.	36	15	4	55
Resto de Escocia.	245	93	23	370
Toda Esco cia.	290	108	27	425

TABLA IV. PORCENTAJE DE INCIDENCIA DE TODAS LAS ENFERMEDADES  
LINFÓIDES EN 10 DISTRITOS DE INGLATERRA (1968-1982).

No. de casos	Niños	Probabilidad	Distrito
4	411	0.0001	Seascale, Copeland y Cumbria.
4	976	0.0032	Fairfield
2	144	0.0036	Whittingham
4	1207	0.0068	Sedgefield, Durham
4	1353	0.0100	North Ormesby
4	1632	0.0186	Ayresome
4	1890	0.0296	Fens, Hartlepool
4	1942	0.0322	Sunderland
3	1138	0.0332	Saltburn, Cleveland
4	1971	0.0337	Newcastle

Craft y cols. demostraron ésto por medio de censos en el norte de Inglaterra y M. J. Gardner y P. D. Winter por Distritos rurales (15,20,21).

El análisis de Craft también muestra que Seascale es el único Distrito en el oeste de Cumbria con enfermedad linfoide-significativamente alto, por lo que se establece que, si una-relación causal se está sugiriendo entre excesos de enfermedad linfoide infantil debido a operaciones de Sellafield, entonces se podría esperar una elevación más alta de porcentajes de leucemia en más de un Distrito (22,23).

En un estudio epidemiológico que examina la incidencia de leucemia linfática diagnosticada en niños menores de 15 años, en los 675 Distritos de la región norte y costas oeste de Escocia durante el período de 1968 a 1982, indica que no hubo aumento significativo de leucemia infantil, sin embargo, se sabe que la leucemia linfática infantil es siempre mucho más común que la leucemia mielóide en niños de 0-14 años pero, en este estudio los porcentajes de leucemia infantil son marginalmente pero no uniformemente aumentados y han declinado en los últimos años (20,24). En este estudio Andrew Pomiannkowski señala que el Distrito de Seascale tiene una probabilidad de ocurrir por casualidad de 1 caso en 7,500 personas con enfermedad linfoide (21).

Por otro lado, el Comité de Protección Radiológica Nacional de Gran Bretaña (NRPB), concluye que las descargas de Sellafield no pueden ser responsables de las leucemias reportadas en el Distrito de Seascale. Este comité entiende que las descargas límites enviadas por el Departamento del Medio Ambiente y por el Departamento de Agricultura, Pesca y Alimentación fueron deliberadamente expresados de acuerdo a técnicas analíticas que excluyeron plutonio-24 y tritio (22,26). Este comité demostró que la contribución a el riesgo de leucemia para todos los niños en Seascale durante 1980 proviene, 70% de

dosis debidas a radiación de fondo natural, 10% de procedimientos de diagnóstico médico, 9.2% de precipitaciones radiactivas dispersas en la atmósfera resultante de las pruebas nucleares y 9.1% de descargas desde Sellafield, esto está basado sobre dosis absorbidas por médula ósea (19,22,26). Su argumento continúa con la suposición de que las variaciones en las dosis de fondo natural no tienen efectos sobre la incidencia del cáncer. Sin embargo hay que tomar en cuenta que varios estudios de Court Brown hallaron mortalidad por leucemia en adultos de la ciudad de Aberdeen de 50 a 60% más alto de lo esperado. La población de Aberdeen tiene uno de los más altos niveles de radiación de fondo natural en la Gran Bretaña (19,26).

Por otro lado, un grupo independiente investigó la incidencia de cáncer en el oeste de Cumbria y concluyó que la posibilidad de una alta incidencia de leucemia no podría ser excluida y cualquier consecuencia de exposición elevada de radiación ionizante a bajas dosis podría ser descubierta más rápidamente a edad temprana (24-25). Sin embargo existen otros factores que pueden contribuir a esa alta incidencia leucémica. Dentro de esos factores encontramos que la dosis de radiación a la cual la población de Cumbria es expuesta, aparentemente incluye radiación de fondo natural el cual está bien prescrito por los límites de seguridad y es menor que los niveles de radiación de fondo natural en otros lugares de la Gran Bretaña (18). Un aumento pequeño arriba de la dosis natural podría causar un aumento sustancial de leucemia. Sin embargo, no existe una asociación reconocida entre el nivel de radiación de fondo natural y la incidencia de cáncer infantil o la incidencia de leucemia en todas las edades (17,18,21,23,24,26).

El NRPB considera que la dosis a niños de la población de Seascale puede ser variable, así por ejemplo: La dosis de descargas de Windscale a niños recién nacidos cuyas madres han ingerido alimentos marinos durante el embarazo son estimados -

para ser 35 veces más altas que las dosis promedio a infantes cuyas madres no han ingerido dichos alimentos. Este aumento - de dosis resulta principalmente de emisiones alfa de plutonio y americio absorbidos por el feto al ser ingeridos los mariscos por la madre. Similar aumento arriba de la dosis promedio es calculado en niños de 10 años quienes pudieron haber ingerido grandes cantidades de alimentos marinos contaminados con plutonio. También el hábito infantil de comer tierra y cieno fue estudiado, el comité calculó que esta conducta debería aumentar la dosis de radiación total de todas las fuentes, puesto que plutonio y americio se encuentran concentrados en el cieno y la tierra, además las necropsias mostraron que el plutonio se encuentra en los nodulos linfáticos y huesos. La leucemia linfoblástica es encontrada en Seascale en una una población infantil.

También existe la posibilidad de que algunos niños dentro de la población de Seascale han recibido dosis de radiación mucho más alta, pues se ha reconocido que por muchos años las descargas fueron mantenidas en un alto nivel de dosis para obtener mayores datos experimentales. H. J. Dunster estableció que las descargas desde Sellafield han sido mantenidas bastante altas en forma deliberada para obtener niveles detectables en muestras de pescado, alga marina y arena de la costa.

Black indica que existen otros factores que complican la interpretación exacta de incidencia de leucemia tales como el período de análisis, edad y tiempo de residencia en el Distrito (22,23).

Todas estas experiencias muestran que descargas registradas desde Sellafield podrían ser alguna de las causas de un aumento de leucemia (20).

El Dr Barton y cols. detectaron un número creciente de leucemias en niños de 0 a 4 años en el oeste de Berkshire, el

cual contiene establecimientos de armas nucleares como Aldermaston y Burghfield(17).

También se ha examinado la incidencia de leucemia en poblaciones cercanas a tres estaciones de energía nuclear en Inglaterra. Ahí se encontró un elevado número de casos de leucemia mielóide en personas de 0 a 24 años de edad en un período de 1968 a 1974, además hay una elevada incidencia de otros tipos de leucemias como son la aguda monocítica. Posteriormente en el período de 1975 a 1981 se observa un aumento general de leucemias y se piensa que esto se puede deber a una adecuada forma de registrar el número de leucemias. La incidencia aumentada de leucemias mieloides va acompañada por una incidencia reducida de leucemia linfóide conduciendo a un porcentaje de leucemias significativamente diferentes al resto de Escocia. Estas diferencias posiblemente se deban a un registro incorrecto o al diagnóstico (25).

Otro estudio se realizó cerca de la planta de energía nuclear de San Onofre en donde hubo 6 muertes por leucemia no mielóide en varones con una edad de 0 a 19 años, en los primeros 5 años en que empezó a operar la planta (1969-1973) (14, 24).



### 3.- RADIACIONES PRODUCIDAS POR PRUEBAS NUCLEARES.

El grado al cual el  $\text{Sr}^{90}$  contamina a la atmósfera constituye un riesgo de salud que ha promovido controversias en la literatura científica y popular, y el problema de la contaminación en el mundo de la precipitación radiactiva es motivo de investigación continua.

El  $\text{Sr}^{90}$  se produce en considerables cantidades en detonaciones nucleares y tiene una vida media radiactiva de 28 años. El  $\text{Sr}^{90}$  es absorbido rápidamente por el cuerpo donde es fijado en los huesos sustituyendo a otros compuestos. Por otro lado, debido a la inmensa dispersión en la atmósfera de productos de fisión, la posibilidad de inhalar cantidades significativas de precipitación radiactiva de detonaciones nucleares, en el presente, es muy pequeña.

Pero evaluando la importancia de la contaminación del mundo por precipitación radiactiva, la cadena alimenticia es el factor más importante a considerar. El material radiactivo asentado en la tierra y en depósitos y lagos es transportado a través de plantas y animales al hombre mismo. En particular la captación de precipitación radiactiva por el forraje y el consumo de estas plantas contaminadas al pastar el ganado, implicando la incorporación de precipitación radiactiva en productos derivados de la leche y provee una importante fuente de material de precipitación radiactiva al hombre.

Es conocido que la captación de  $\text{Sr}^{90}$  por los animales depende de su estado fisiológico, así como de la forma química y física del elemento.

Un 20% del  $\text{Sr}^{90}$  ingerido es absorbido desde el tracto gastrointestinal en el hombre. El principal efecto biológico-subletal del  $\text{Sr}^{90}$  en animales es depresión hematopoiética, seguido por largos períodos de osteosarcoma, acortamiento de la vida y probable leucemia. El efecto letal varía ampliamente -

con la dosis aplicada en diferentes especies.

Lewis estima que un incremento de 5 a 10% en la incidencia de leucemia mielóide debería de ocurrir, si la población alcanza y mantiene un nivel de  $\text{Sr}^{90}$  arriba de la concentración permisible.

Aunque la leucemia no se ha observado como un efecto tardío de intoxicación por radio, esta ausencia de efecto puede ser debida a la inhabilidad de partículas alfa emitidas del radio para fijarse en cantidades considerables al tejido de la médula ósea. En este respecto la alta energía de partícula beta del  $\text{Sr}^{90}$  y su producto  $\text{Y}^{90}$  puede esperarse que sea más peligroso.

La posibilidad de que la irradiación crónica de  $\text{Sr}^{90}$  produzca leucemia debería tomarse en cuenta pero hacen falta mucho más datos experimentales antes de que el riesgo de  $\text{Sr}^{90}$  pueda evaluarse adecuadamente para predecir cualquier incremento de leucemia que pueda resultar de  $\text{Sr}^{90}$ .

El riesgo de radiación de los niveles comunes de  $\text{Sr}^{90}$  en precipitación radiactiva no puede ser evaluada con precisión, aunque la evidencia indica que es mínimo comparado a la radiación de fondo natural.

El  $\text{I}^{131}$  es otro radionucleído formado en grandes cantidades en fisión nuclear y representa un riesgo de radiación en el hombre.

El  $\text{I}^{131}$  es el único emisor interno que ha sido mostrado para desarrollar leucemia en el hombre, pero puede ser el mayor contaminante en un accidente de reactor nuclear. La ruta de entrada de este producto de fisión en el hombre es principalmente a través de la leche.

El  $\text{Pu}^{234}$  puede ocurrir en precipitación radiactiva, pero el riesgo a leucemia que puede describirse por su presencia es insignificante, en relación a los otros constituyentes de la precipitación radiactiva (9).

## III

## RADIACION PROFESIONAL

## 1.- RADIACIONES ELECTROMAGNETICAS IONIZANTES.

Desde 1904 se conoce el efecto de los rayos X sobre las células sanguíneas de los que trabajan con este medio. Amudsen en 1924 observó alteraciones en la sangre de los primeros investigadores de radio y rayos X (8).

Weitz describió el desarrollo de un caso de leucemia mieloide en un técnico de rayos X que culminó en la muerte. El análisis estableció que la sangre era normal antes de la exposición, posteriormente linfocitosis, eosinofilia y monocitosis precedió al diagnóstico positivo de leucemia (9).

Un punto importante es la incidencia de leucemia en radiólogos. Antes de que los daños de irradiación fueran detectados las muertes por leucemias eran frecuentes entre los pioneros de la radiología (8,9).

Los descubrimientos recientes de Warren sobre la incidencia de leucemia entre radiólogos sugiere firmemente que es un riesgo ocupacional de grandes proporciones (9).

Los cambios hematológicos primarios pueden ser reversibles, pero tras un cierto período de exposición se hacen permanentes. Las publicaciones de casos de leucemia en médicos y otras personas expuestas a las radiaciones durante ciertos períodos es abundante; más tarde, en 1944 Henshaw y cols. por medio de apreciaciones a gran escala mostraron que la incidencia global de leucemia en médicos era 1.7 veces mayor que la de la población general (7-9).

Comprobando este hecho y separando a los médicos por especialidades, Ulrich en el año de 1946 y March de 1944 a 1961, de mostraron estadísticamente que este aumento se apreciaba a un nivel mucho más alto en radiólogos en quienes la incidencia de

leucemia fue 9 veces mayor que en los médicos generales que no se exponían o se exponían escasamente a las radiaciones (7, 8,14). La excesiva mortalidad en los radiólogos por leucemia ocurría dentro de los primeros 5 años después de su exposición a las radiaciones. En los últimos años, la incidencia de leucemia entre los radiólogos ha disminuido, posiblemente debido a las medidas de precaución utilizadas por los radiólogos (7-9,22).

Excluidos de la estadística los radiólogos, la incidencia médica aún superaba ligeramente la media de la población. Es evidente que médicos no radiólogos manipulan materiales radiactivos diversos, incluso se observa actualmente una disminución de hemopatías malignas en los radiólogos y un aumento en los demás médicos. Ello está de acuerdo con las medidas de protección y precaución tomadas por los radiólogos y seguramente con el aumento en el empleo de radioisótopos por otros especialistas médicos (11).

En el año de 1957, Braestrup, demostró que la dosis recibida por los radiólogos antes de las medidas protectoras establecidas, era de 100 rads anuales durante varios años, mientras que después de las medidas de seguridad fué sólo de un rad por año. De ello se deduce que es más peligrosa una dosis única recibida en un período corto que una dosis semejante recibida durante un largo período. En efecto la dosis de los sobrevivientes al desastre atómico en Hiroshima fué de 100 rads en una sola vez, similar a los que precisaron durante varios años aquellos radiólogos para que les aumentara significativamente el riesgo de desarrollar leucemia (27).

Por otro lado, analizando los datos en relación a los participantes a la prueba nuclear. Se sabe que la médula ósea tiene una elevada sensibilidad a la inducción de cáncer y que las leucemias pueden aparecer en 5 años después de la exposición a la radiación (28). Por ejemplo: de 3217 participantes en ma-

niobras militares durante la prueba nuclear en agosto de 1957, en un período de 1957 a 1979 murieron 64 personas de cáncer - comparado con 64.3 esperadas, dentro de estas muertes por cáncer se encontraron aumentos estadísticamente significantes de muertes ocurridas por leucemia (29).

Algunos autores han concluido que los hallazgos positivos con respecto a leucemia pueden ser atribuibles a la casualidad o a la combinación desconocida de otros factores y que esta observación no puede ser generalizada a participantes de otras pruebas nucleares o para resolver la controversia de do sis bajas (28).

Puesto que la falta de un aumento significante después de 22 años en la incidencia o mortalidad de cualquier otro cáncer y la aparente deficiencia de un efecto de dosis lleva a la consideración de que la leucemia encontrada puede ser atribuida a la casualidad, a otros factores de radiación o a algunas combinaciones de otros factores de riesgo (29).

Otras unidades de campo que tuvieron exposición menor a radiación gama, tuvieron una alta frecuencia de cáncer, y esto es una aparente contradicción si la radiación fuera de factor casual.

La exposición previa a radiación de los participantes a pruebas nucleares ha sido controvertida y esto se debe a los datos incompletos que se han obtenido (29).

## 2.- RADIACIONES ELECTROMAGNETICAS NO IONIZANTES.

Estudios recientes han sugerido dos hipótesis para la incidencia de leucemia en trabajadores relacionados con la electricidad:

- a) La exposición a radiación de campos eléctricos y magnéticos.
- b) Exposición a gases de metal y sustancias usadas en componentes eléctricos o montajes tales como bifenilos policlorinados, los cuales han sido usados en la manufactura de aparatos eléctricos (30,35).

Para explicar esta hipótesis se han revisado diferentes casos de leucemia por medio de diferentes estudios; así por ejemplo, tenemos que campos eléctricos y magnéticos que nos rodean emitidos desde alambres, aparatos eléctricos domésticos, alambres de alta tensión y radio transmisores, aún el suelo tiene su propio campo magnético.

Los efectos de estas radiaciones electromagnéticas no ionizantes sobre la salud pueden posiblemente ser causadas por una alta transmisión de voltage pero no por bajo voltage.

Leeper encontró que niños y adultos que viven en Colorado E.E.U.U., cerca de alambres de alta tensión tienen un pequeño aumento en la incidencia de cáncer.

Recientemente Milham en el estado de Washington y Wright en los Angeles presentaron datos indicando que hombres expuestos a campos eléctricos y magnéticos en el trabajo pueden tener un aumento en el riesgo de leucemia especialmente de leucemia aguda mieloblástica (23,36,37).

Por otro lado, reportes sobre un aumento en la incidencia de leucemia en trabajadores relacionados con aparatos eléctricos han estado basados en el porcentaje de mortalidad proporcional (PMR), el cual es un método estadístico que compara la proporción de las muertes debidas a una causa particular con

la proporción esperada, después de ajustarlo a la edad, raza y sexo de las dos poblaciones(38,39).

Así por ejemplo, se analizaron datos de mortalidad en el estado de Washington en 11 diferentes ocupaciones eléctricas calculándose el PMR teniendo como base todas las muertes ocurridas desde 1950 a 1979 en varones de raza blanca de aproximadamente 20 años de edad. Los datos obtenidos muestran una elevación significativa y uniforme estadísticamente de leucemia, principalmente leucemia aguda (Ver tabla V) (33).

Pearce y cols. hallaron un aumento significativo de mortalidad por leucemia entre montadores de equipo electrónico y radiotécnicos en un estudio que realizaron en Washington (40).

En 1982 se reportó un aumento en la mortalidad debida a leucemia en varones cuyas ocupaciones que aparecían en certificados de defunción sugerían exposición a campos eléctricos y magnéticos, mostrándose un aumento de leucemia aguda mieloblástica y leucemia inespecífica. No se presentó ningún exceso de leucemia linfocítica y monocítica.

Estudios en E.E.U.U. y Reino Unido revelaron una tendencia hacia un aumento de leucemia aguda mieloblástica en trabejadores relacionados con la electrónica y en electricistas(41).

En la ciudad de Los Angeles E.E.U.U. de 1972 a 1979 se analizó la incidencia de leucemia en varones de raza blanca cu yos trabajos los exponían a campos eléctricos y magnéticos, observándose una tendencia hacia un aumento en el PMR en estas ocupaciones y el riesgo es mayor para leucemia aguda mieloblás tica, para todas las demás leucemias el riesgo es menor(30).

En el sureste de Inglaterra se reportó la incidencia de leucemia entre varones con 10 diferentes ocupaciones eléctricas de 1961 a 1979. El número de leucemias observadas en cada ocupación fue comparado con el número de leucemias esperadas.

De todas las ocupaciones eléctricas hubo un aumento del 17% en todas las leucemias, o sea, 3 de las 10 ocupaciones -

TABLA V. MORTALIDAD POR LEUCEMIA EN VARONES CUYA OCUPACION  
LOS EXPONE A CAMPOS ELECTRICOS Y MAGNETICOS EN EL  
ESTADO DE WASHINGTON DE 1950 a 1979.

Ocupaciones	Mortalidad					
	Todas las leucemias			Leucemia aguda		
	Observado	esperado	PMR	Observado	esperado	PMR
Técnicos en electrónica.	6	4.0	149	3	1.9	162
Operadores de radio y telégrafos	5	4.5	111	3	1.3	239
Electricistas	51	37.0	138	23	12.9	178
Instaladores de líneas telefónicas.	15	9.4	159	6	3.3	183
Radiotécnicos	5	3.2	157	4	1.4	291
Operadores de central eléctrica.	8	3.1	259	3	1.1	282
Trabajadores relacionados con aluminio.	20	10.6	189	11	4.3	258
Soldadores y cortadores con soplete.	12	17.9	67	4	7.1	56
Operadores de cine.	4	1.7	234	1	0.9	111
Ingenieros electricistas.	7	6.1	114	2	2.1	97
Conductores de tranvia y tren.	3	1.7	175	0	0.4	0
	<u>136</u>	<u>99.2</u>	<u>137</u>	<u>60</u>	<u>36.7</u>	<u>163</u>



mostraron una incidencia mayor de todas las leucemias. Los PMRs más elevados fueron para ajustadores electrónicos con un exceso del 89% y para los mecánicos de radio y radar la incidencia de todas las leucemias fue menor. No hubo excesos de leucemia crónica mielocítica, pero excesos del 46%, 29% y 23% ocurrieron en leucemia aguda linfoblástica, leucemia crónica linfocítica y leucemia aguda mieloblástica respectivamente (31).

Un estudio caso-control de leucemia y de ciertas ocupaciones en Nueva Zelanda en los años de 1979 a 1983 involucró 546 hombres con leucemia de 20 años o más en el momento del registro observándose un exceso de leucemias en técnicos de equipo electrónico y en radiotécnicos.

Los hallazgos de este estudio generalmente sostienen la sugerencia de que trabajadores relacionados con la electricidad tienen un alto riesgo de contraer leucemia(30).

Aparte de la exposición a campos eléctricos y magnéticos, indudablemente participan otros factores como es la presencia de algunos bencenos y bifenilos que pueden estar participando (30).

Estos grupos ocupacionales también tienen en común otros factores ambientales de exposición a campos de energía electromagnética, por ejemplo: materiales químicos tales como materiales de fundición y soldadura usados para ensamblar (38).

Así, la primer hipótesis planteada al principio de este tema, fue sostenida por un estudio mostrando un exceso de leucemia en niños viviendo cerca del equipo de transmisión energética; también este estudio provee algunas bases para la última hipótesis desde que la mayor incidencia de riesgo leucémico fue hallado en personas montadores de equipo electrónico y radiotécnicos(30).

Todos estos hallazgos sugieren por lo tanto, que campos eléctricos y magnéticos pueden causar leucemia (34).

En cuanto a la exposición a campos electromagnéticos de radioaficionados, el Dr. Milhem señala un aumento en la incidencia de ciertas leucemias en un grupo de radioaficionados, comparándolos con una población normal y sugiere que sus hallazgos en cuanto a la mortalidad por leucemia entre los radioaficionados, ofrece algún apoyo adicional para la hipótesis de que campos electromagnéticos son carcinógenos (Ver tabla VI) (35,39,41).

Una pregunta que aún no se ha dilucidado completamente es, que si los excesos de mortalidad por leucemia en radioaficionados se complicaron por la presencia de agentes químicos tóxicos en equipos eléctricos y electrónicos(35).

Bonnell señala que existen riesgos tales como mezclas de estaño usadas en soldadura a la cual el radioaficionado es expuesto al fabricar su propio equipo.

Milhem ha hallado, una fuerte asociación entre miembros de la Confederación de Relevos de Radio American(ARRL) y ocupaciones con exposición a campos electromagnéticos tales como técnicos electrónicos, electricistas y operadores de radio(40,41).

Los hábitos de operación del radioaficionado es variable y no muy extenso. Un sobreviviente en 1960, de 3895 radioaficionados en USA y Canadá demostró que típicos aficionados emplean 6.1 horas por semana en esta actividad, mucho de este tiempo es variable, la mayor parte se emplea para escuchar cualquier transmisión hecha sin interrupción, con alta modulación, dando margen a un bajo promedio de energía radiada. Milhem también establece que el 35% de los radioaficionados en Washington fueron empleados en ocupaciones relacionadas a la electricidad(35).

El análisis de Milhem demostró que la leucemia era sobre representada como una causa de muerte entre radioaficionados y mostró que el PMR por leucemia entre el 35% de los radioaficionados en ocupaciones electricas fue de 264 comparado -

**TABLA VI. ANALISIS DE MUERTES POR LEUCEMIA EN VARONES MIEMBROS DE LA CONFEDERACION DE RELEVOS DE RADIO AMERICAN RESIDENTES EN WASHINGTON (1971-1983).**

Causa de muerte	Muertes		
	Observadas	Esperadas	PMR
Todas las causas.	1691	1691	100
Todas las leucemias.	24	12.6	191
Leucemia crónica linfocítica.	3	2.1	143
Leucemia aguda mieloblástica.	11	3.8	289
Leucemia crónica mielocítica.	4	1.5	267
Leucemia mielocítica inespecífica.	1	0.4	250
Leucemia monoblástica inespecífica.	5	2.7	185

con 210 para otros empleos. El ha considerado otros factores que podrían estar asociados con los radioaficionados tales - como son: el consumo de alcohol, la dieta, el fumar, la obesidad y la falta de ejercicio (39,40).

## IV

## RADIACION TERAPEUTICA

## 1.- RADIACION EXTERNA.

Si bien la radiación terapéutica es curativa para ciertos tumores localizados y algunos sistémicos, es también un medio potencialmente cancerígeno. Es posible que junto a la destrucción de muchas células, otras queden vivas pero lesionadas en su dotación cromosómica, estas células dañadas pueden ser origen de la transformación maligna. Ya que, experimentos de laboratorio han indicado que altas dosis de radiación causan muerte celular mientras que bajas dosis pueden causar daño celular no letal, el cual puede realizar la transformación maligna (8).

Algunas muertes ocurridas en Inglaterra fueron examinadas de acuerdo a su causa, encontrándose que ninguna muerte por leucemia fue observada en pacientes que no fueron irradiados; esto indica que la incidencia de muerte por leucemia en pacientes irradiados son probablemente debidas a la irradiación además de la enfermedad primaria; pero la exposición a la primera parece ser el factor principal(7).

En el tratamiento de espondilitis anquilosante se ha usado radiación terapéutica en áreas relativamente extensas - del organismo. Así, los efectos leucemógenos de las radiaciones terapéuticas en el hombre se han comprobado en estudios de un amplio grupo de pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia (7,42).

.. La alta incidencia de leucemia después de la irradiación terapéutica en la espina dorsal por espondilitis anquilosante se ha conocido durante años(43,44).

El Comité de Investigación Médica de Inglaterra indica que pacientes con espondilitis anquilosante tratados con in-

tenso y amplios campos de radiación con rayos "X" en la espina dorsal tienen una incidencia de leucemia significativamente más alta que la población general(9).

En un estudio de aproximadamente 15,000 pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron radiación con rayos "X", se observó que 60 de ellos desarrollaron leucemia(45).

En 1955, Brown y Doll iniciaron estudios sobre los posibles efectos carcinógenos de las radiaciones terapéuticas. El grupo de individuos expuestos lo componían enfermos de espondilitis anquilosante tratados por radiación durante un período de 1935 a 1954 y reunieron información sobre casos de leucemia, pudiendo demostrar que si la irradiación era intensa, aumentaba el riesgo de cáncer en los puntos irradiados con un tiempo de latencia de 15 años, aumentando también el riesgo de padecer leucemia.

En el año de 1957, Court-Brown y Doll examinaron 13,352 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia. Estos autores detectaron cerca de 37 casos de leucemia entre seguros y probables. El tiempo de latencia medio de riesgo leucémico fue superior a los seis años. El aumento de la incidencia era significativo(8).

En la Gran Bretaña, tras un período de latencia de unos seis años de promedio, la incidencia de leucemias aumentó hasta alcanzar casi 30 veces más a la de la población general, en casi todos los casos la leucemia fue crónica mielocítica (7).

Se han reportado tres casos de leucemia crónica mielocítica en un grupo de 750 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia y seguidos por un período de latencia de 14.7 años. En cada caso la leucemia mostró rasgos poco comunes sugiriendo que leucemias espontáneas e inducidas por radiación pueden presentar síntomas diferentes de la enfermedad (44).

Las leucemias generalmente observadas tras la irradiación fueron crónicas mielocíticas, agudas mieloblásticas y aguda linfoblástica (Ver tabla VII) (7,42,46).

Fue estudiada la mortalidad en 14,111 pacientes con espondilitis anquilosante en la población de Gales Inglaterra, dándoles un tratamiento particular de rayos "X" durante 1935 a 1954. En este estudio se observó, aproximadamente, un exceso quintuple de mortalidad por leucemia. Esta leucemia puede ser probablemente una consecuencia directa del tratamiento con rayos "X" (Ver tabla VIII).

El riesgo de muerte debido a leucemia comienza en el segundo año después del primer tratamiento, de 3 a 5 años alcanza el mayor porcentaje de muertes y concluye después de 18 años. Aunque más de 20 años después de la irradiación la probabilidad de riesgo aún persistía pero muy disminuida (Ver tabla IX).

También se pudo observar un aumento estadísticamente significativo en el número de muertes por leucemia en pacientes irradiados a una edad avanzada durante el primer tratamiento (Ver tabla X) (46).

Debe tomarse en cuenta que pacientes quienes tuvieron más de un tratamiento, reciben una dosis menor de radiación en su primer tratamiento que aquellas que reciben únicamente un tratamiento.

El riesgo de leucemia inducida por radiación terapéutica en adultos aumenta con la edad que tienen los pacientes en el momento de la irradiación. Estos efectos fueron más claros y precisos cuando el análisis fue limitado a sujetos que recibieron una sola etapa de irradiación. El número de muertes por leucemia fue aproximadamente de 4 a 5 veces más que el número esperado en cada edad. Esto sugiere que la irradiación junto con otros factores induce leucemia(46).

Previos análisis sobre la relación entre dosis de irra-

TABLA VII. PACIENTES QUE DESARROLLAN LEUCEMIA DESPUES DE UN TRATAMIENTO CON RAYOS "X" EN GRAN BRETAÑA.

Leucemia indicada en certificados de defunción como causa principal de muerte.

Caso No.	Edad en el momento del tratamiento	Sexo	Año de tratamiento	Año de muerte	Dosis media a médula ósea (Rads)	Diagnóstico fundamental.
1	26	M	50	52	180	LAM
2	33	F	45	47	102	LAL
3	27	M	53	55	477	LAM
4	53	M	50	54	376	LAM
5	27	M	48	52	294	LAM
6	52	M	52	56	115	LAM
7	42	M	52	56	150	LAM
8	41	M	53	57	587	LAM
9	35	M	49	54	711	LAM
10	65	M	50	55	561	LAM
11	58	M	46	51	432	LAM
12	21	M	53	58	183	LAM
13	63	M	47	52	433	LCM
14	53	F	54	60	143	LAM
15	45	M	51	58	648	LA
16	30	M	50	57	229	LAL
17	31	M	47	54	823	LAM
18	44	M	49	57	370	LCM
19	76	F	52	60	43	LA
20	42	M	46	55	138	LAM
21	27	M	51	61	262	LAL
22	40	M	50	61	368	LAM
23	43	M	54	66	546	LAM
24	39	M	50	65	563	LA
25	45	M	53	68	30	LAL
26	49	M	52	69	325	LA
27	49	M	49	66	589	LCM
28	49	M	50	68	545	LAM



TABLA VIII. MUERTES OBSERVADAS Y ESPERADAS DEBIDAS A LEUCEMIA EN INGLATERRA.

	<u>Observadas</u>	<u>Esperadas</u>	<u>Observadas/Esperadas</u>
Hombres	28	5.49	5.10
Mujeres	3	0.98	3.06
	31	6.47	4.79

TABLA IX. MUERTES OBSERVADAS Y ESPERADAS DE LEUCEMIA DESPUES DEL PRIMER TRATAMIENTO.

<u>Tiempo (años)</u>	<u>Observadas</u>	<u>Esperadas</u>	<u>Observadas/Esperadas</u>
0-2	6	1.00	6.00
3-5	10	0.89	11.24
6-8	6	0.87	6.90
9-11	3	0.90	3.33
12-14	1	0.96	1.04
15-17	4	0.90	4.44
18-20	1	0.55	1.82
21-23	0	0.26	0.00
24-26	0	0.10	0.00
≥ 27	0	0.04	0.00
Total	31	6.47	4.79

TABLA X. MUERTES OBSERVADAS Y ESPERADAS DE LEUCEMIAS DOS O MAS AÑOS DESPUES DEL PRIMER TRATAMIENTO, INDICANDO LA EDAD EN EL PRIMER TRATAMIENTO.

Edad en el momento del primer tratamiento.	Observadas	Esperadas	Observadas/Esperadas
< 25	1	0.40	2.50
25-34	7	1.35	5.19
35-44	8	1.71	4.68
45-54	8	1.39	5.76
≥ 55	4	1.00	4.00
Total	28	5.85	4.79

diación con rayos "X" y el riesgo de desarrollar leucemia en - pacientes con espondilitis anquilosante han sugerido una relación lineal dosis-respuesta, por dosis media aplicada a médula espinal arriba de 2000 rads (Ver tabla I) (9,11).

Por otro lado, se investigaron los efectos leucemicos por radioterapia a bajo nivel -menos de 300 rads- a médula ósea - en pacientes con espondilitis anquilosante. Durante este estudio 138 pacientes leucémicos con residencia en Olmsted County, Minnesota; durante un período de 1955 a 1974, fueron igualados con los controles, observándose que ninguna elevación significativa fue encontrada sobre el riesgo de desarrollar leucemia-después de la irradiación con rayos "X" a dosis de 0 a 300 rads a la médula ósea donde estas cantidades fueron administradas-en dosis pequeñas por largos períodos y con cuidados médicos de rutina. Así, podemos excluir la posibilidad de un aumento-en la incidencia de leucemias como consecuencia de la exposición a bajas dosis de irradiación administrado por razones médicas (47).

En un estudio de 1,021 casos de pacientes con espondilitis anquilosante que no se trataron con radioterapia, no se encontraron casos definidos de leucemia, confirmando así los efectos de irradiación mostrada tanto en los sobrevivientes - a la bomba atómica como en aquellos expuestos a irradiación ocupacional y diagnóstica(44).

La irradiación del tórax y el cuello en niños para tratar les el agrandamiento del timo, se ha abandonado desde que se ha visto que radiación "X" en dosis tan pequeñas como 200 rads han producido una incidencia aumentada de cáncer infantil de todos los tipos. La tiroides de los niños es ligeramente más-susceptible a carcinógenos que la de los adultos. El período-latente entre tiempo de exposición a irradiación y manifestación clínica de la enfermedad ha fluctuado dentro de los tres a 17 años (9).

Se ha sugerido que pacientes irradiados por cáncer cervi  
couterino no tienen un riesgo elevado en producir leucemia de  
bido a que el tratamiento de radiación es dado de tal manera  
que algunos de los que reciben altas dosis de radiación a mé-  
dula ósea es suficiente para destruir las células medulares y  
que las dosis al resto de la médula disminuyen rápidamente con  
la gran distancia desde el cervix a la médula (9,11).

La ausencia de un efecto de radiación, también se puede -  
deber a la administración de altas dosis de radiación a rela-  
tivamente pequeños volúmenes de tejido. Por lo que se sugiere  
que bajo tales circunstancias, la médula ósea irradiada es -  
destruida, en contraste con exposiciones a dosis m's bajas las  
cuales probablemente producen daños no letales a células medu-  
lares, aumentando así el riesgo de mutación carcinogénica (48).

En un estudio de irradiación pélvica, Smith documentó 34  
casos de leucemia aguda de 110,000 casos de cáncer cervical -  
tratados localmente por radioterapia (45). Considerando a mu-  
jeres irradiadas durante la menopausia se muestra un porcenta-  
je más elevado de muertes por leucemia (9,11).

La irradiación a la pelvis con menos de 200 rads multi-  
plica el riesgo de leucemia aguda, mientras que la irradiación  
con una dosis de 300 a 1500 rads a el cervix no aumenta la fre-  
cuencia. Lo mismo se encuentra en la enfermedad de Hodgkin, -  
donde la irradiación de una gran superficie aumenta la inci-  
dencia de leucemia aguda postterapéutica(45).

En los casos reportados de linfosarcomas terminados en -  
leucemia aguda mieloblástica y en leucemia aguda linfoblástica,  
se sospecha que la radioterapia es la causa principal a--  
demás de la evolución natural (11). Así se conoce un caso de  
linfosarcoma que fue tratado por radioterapia y que posterior-  
mente produjo leucemia aguda mieloblástica (45).

Pacientes con reumatismo posiblemente pueden tener más -  
probabilidad para desarrollar leucemia(11). Así, Court-Bro-  
wn en un estudio, observó un aumento significativo de leuce-

mia en pacientes con artritis quienes han sido tratados con rayos "X" aplicados a la espina dorsal. Después de una dosis de 100 rads la respuesta es alrededor de uno o dos casos/millón de personas expuestas/año, arriba de un período promedio de 15 años después de la exposición. Este número no es aplicable a dosis menores de 100 rads ni a exposición crónica ni repetitiva(9).

Se demostró que el riesgo a leucemia aguda no linfocítica aumenta al aumentar la dosis estimada de radiación acumulativa a la médula ósea. Es notable que a altas dosis de radiación, pero a más pequeños volúmenes de tratamiento, generalmente no es leucemogeno en humanos (7).

La irradiación linfóide total se ha usado para tratar la enfermedad de Hodgkin por muchos años con buen éxito y pocos efectos laterales. La frecuencia de una segunda enfermedad en pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin con irradiación linfóide es rara. Además se ha demostrado en animales y en personas que la irradiación linfóide total es fuertemente inmunosupresiva, asociado con un marcado aumento en la actividad de células T supresoras (47).

Kotzin y colaboradores señalaron el bajo riesgo de leucemia en varios cientos de pacientes con enfermedad de Hodgkin. Estos pacientes recibieron radiación linfóide total sin quimioterapia y observaron que no hubo evidencia de que la enfermedad se presentara en un lapso de 10 años. Reportes similares aparecieron en un artículo escrito por Trietham y colaboradores (43,44).

La mayoría de los pacientes que han sido radiados excesivamente debido a la enfermedad de Hodgkin han desarrollado un cuadro leucémico. Pero, debería enfatizarse, que el desarrollo de leucemias después de la radioterapia está fuertemente influenciado por la naturaleza de la enfermedad por la cual la radiación fue dada (11,43).

Se ha observado que por lo general, la leucemia aguda no linfocítica, no ocurre cuando sólo se administra radioterapia después de la enfermedad de Hodgkin, sino que ocurre generalmente cuando se administra junto con quimioterapia (49,53).

Por otra parte en una revista de la literatura Aisenberg estimó que el riesgo de leucemia desarrollada después del tratamiento por enfermedad de Hodgkin es aproximadamente de 1:1000 pacientes. Además aún no se concluye si la leucemia es una parte de la historia natural de la enfermedad de Hodgkin (43).

## 2.- RADIACION INTERNA.

En la fase terminal de policitemia vera puede aparecer leucemia aguda mieloblástica o leucemia crónica mielocítica, aún si únicamente se ha tratado con flebotomía. Sin embargo, tal cuadro leucémico es más frecuente si rayos "X" o terapia con  $P^{32}$  ha sido empleado en el tratamiento. Existe una relación aproximadamente lineal entre la dosis total de  $P^{32}$  y la frecuencia de leucemia (11).

En casos tratados con  $P^{32}$  ha habido un número de leucemias agudas mieloblásticas y mielomonocíticas.

Wasserman reportó 64 muertes de pacientes con policitemia vera de los cuales 7 fueron debidas a leucemia aguda mieloblástica, todos los 7 pacientes habían recibido  $P^{32}$  o rayos "X" como tratamiento.

Stroebel, Hall y Pease por otro lado, reportaron 32 muertes en pacientes con policitemia vera de los cuales 4 muertes fueron por leucemia crónica mielocítica.

Masouredis y Lawrence estudiaron 179 casos de pacientes con policitemia vera para determinar si alguna diferencia podría ser detectada entre pacientes quienes desarrollaron cuadros leucémicos después de la terapia con  $P^{32}$  y aquellos que no desarrollaron leucemia. 22 de los 179 pacientes desarrollaron un cuadro leucémico después de la terapia con  $P^{32}$  durante su primer período o en el período terminal de su enfermedad. Previo al comienzo de la terapia con  $P^{32}$ , este grupo de 22 pacientes se diferenció de los otros pacientes en el conteo de glóbulos blancos los cuales fueron más elevados, también hubo una mayor incidencia de esplenomegalia y una frecuencia más alta de células blancas inmaduras en la sangre periférica.

La conclusión a la que llegaron estos autores fue, que la tendencia a leucemia es evidente antes de que  $P^{32}$  fuera -

administrado, pero no podría excluirse una relación con el  $P^{32}$  y el desarrollo de leucemia. A pesar del desarrollo de leucemia, la elevada sobrevivencia obtenida con terapia de  $P^{32}$  continua siendo la droga de preferencia para el tratamiento de policitemia vera (9).

En cuanto a la radiación con  $I^{131}$  a la tiroides, no se ha asociado claramente con un aumento en la frecuencia de leucemia. Sin embargo, en algunos estudios la irradiación tímica en niños por agrandamiento del timo se ha relacionado con una elevada frecuencia de leucemia, pero esto está aún en discusión(11).

Por otro lado, se han publicado muchos casos de leucemia en niños sometidos a radiación mediatímica por hipertrofia. Existen dudas a la hora de evaluar este material, ya que la supuesta hipertrofia tímica podría enmascarar cuadros malignos, en cuyo caso la radioterapia coincidiría con la leucemia y no sería la única causa de la misma (8).

Desde los estudios de Bustad, es claro que el órgano crítico para  $I^{131}$  es la tiroides y particularmente la tiroides fetal. La tiroides fetal de carnero puede acumular 2 a 3 veces la concentración de  $I^{131}$ . Así que el riesgo a la radiación por  $I^{131}$  al hombre quizá sea el más estudiado de cualquiera de los emisores internos.

En otro artículo se establece que el  $I^{131}$  es el único emisor interno que ha sido detectado para producir leucemia en el hombre. Altas dosis de  $I^{131}$  administrado a pacientes terapéuticamente han resultado leucemicos. Dosis de  $I^{131}$  utilizado en el tratamiento de tirotoxicosis se han asociado con la aparición de leucemia (9).



## V

## RADIACION DIAGNOSTICA

La incidencia y el desarrollo de leucemia en niños cuyas madres fueron sometidas a exámenes diagnósticos roentgenográficos durante el embarazo fue ligeramente mayor que en niños cuyas madres no fueron sometidas a dichos exámenes durante su embarazo (Ver tabla I).

La primera advertencia acerca de la radiación diagnóstica resulta de estudios realizados en Inglaterra en el año de 1956 por Sterward y colaboradores quienes detectaron un número elevado de leucemia en niños radiados en útero (47).

En el año de 1962 MacMahon completó un estudio de 734, 243 niños, demostrando una asociación entre exposición intrauterina a rayos "X" y mortalidad por cáncer infantil.

El riesgo antes de los 5 meses y después de los ocho es mínimo, pero entre el quinto y octavo mes el riesgo de todo cáncer es ligeramente mayor.

Las dosis de radiación recibidas por el feto durante el curso de exámenes diagnósticos con rayos "X" en la pelvis de la madre, están entre un rango de 1 rad y 12 rads. La rutina usada en Estados Unidos en el último trimestre de embarazo - provee una dosis fetal de 4 rad o menos (3).

Se ha sugerido que el reciente declinar de leucemias agudas en recién nacidos es el resultado del uso más conservador del diagnóstico radiológico y de una aplicación más rígida de medidas de seguridad frente a las radiaciones con una consecuente reducción de la radiación al feto (8).

Exposición del embrión desarrollado a radiación ionizante puede causar aborto, malformación o posible leucemia en el infante. La dosis requerida para dicho daño es generalmente grande (arriba de 100 ó 1000 rads al hombre) (9).

## VI SUSTANCIAS QUÍMICAS

Una gran variedad de sustancias químicas y fármacos se sugieren como posibles agentes leucemogénicos en seres humanos. Aunque sólo el benceno puede ser señalado sin equivocación.

El uso del benceno como pegamento en la industria manufacturera del zapato en Italia, forma la base para la mayoría de los datos que se tienen sobre la leucemia como una consecuencia de la exposición al benceno. La leucemia en los trabajadores expuestos a benceno en la industria del zapato, está relacionada principalmente con leucemia aguda mieloblástica.

Se sabe desde hace muchos años que trabajadores expuestos al benceno, presentan disturbios hematopoyéticos, especialmente aplasia medular con pancitopenia (11,54).

El predominio de leucemia aguda mieloblástica o de síndromes relacionados, a menudo son precedidos por períodos de aplasia medular, en tales trabajadores del benceno, lo cual provee evidencia de una relación etiológica entre el benceno y la leucemia (11).

La inhalación de benceno por seres humanos se ha asociado con la inducción de hipoplasia medular y una elevación en la incidencia de leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda promielocítica, eritroleucemia y leucemia aguda linfoblástica.

Se observa en animales de laboratorio que estén expuestos a la inhalación de benceno o administración sistémica de benceno, una disminución de elementos formes circulantes en la sangre.

La evidencia de que el benceno está relacionado con la-

leucemia aguda mieloblástica se encuentra en una serie de casos. Dentro de ellos se tiene el reporte de 4 casos de enfermedad mieloproliferativa en roedores expuestos a benceno, 6 horas al día, durante 5 días a la semana, por toda su vida. Observándose un caso de leucemia crónica mielocítica, un caso de leucemia aguda mieloblástica y uno de hiperplasia granulocítica entre 40 ratones expuestos a 300 partes por millón (ppm) de benceno y 40 ratas expuestas a 100 ppm de benceno. Bajo las condiciones de este estudio los ratones fueron más susceptibles que las ratas a los efectos leucemicos del benceno.

La conocida inducción del benceno para producir anomalías citogenéticas en animales y en el ser humano conduce a la posibilidad de una relación causal para tener un elevado riesgo de leucemia aguda mieloblástica en individuos con anemia aplástica, independientemente de la causa(54).

La inhalación de benceno causa notables efectos sobre los linfocitos, células madre y células óseas.

Previos estudios mostraron que 16 semanas de exposición a benceno producen mayor perturbación en la celularidad de la médula ósea y depresión en la población de células madre.

La incidencia de leucemia 64 semanas después de empezar la exposición es del 8% comparado a 0% en ratones control. Todos los casos de leucemia ocurrieron en el período de 23 a 38 semanas después de la última exposición a benceno(55).

Ruinsky y colaboradores establecieron un 8.4% de leucemia en trabajadores americanos y es posible que esta extrapolación de datos sea secundaria a la exposición del benceno. También hallaron unas dos veces elevado el riesgo de leucemia entre trabajadores expuestos por más de 4 años, el riesgo se eleva unas 14 veces en aquellos expuestos de 5 a 9 años y unas 33 veces en aquellos con 10 ó más años de exposición.

Personas expuestas durante toda su vida al benceno debido a su trabajo, deberían de resultar en no menos de 140 casos de leucemia por 1000 trabajadores expuestos a 100 ppm y no menos de 14 casos por 1000 trabajadores expuestos a 10 ppm.

Un segundo análisis de evaluación sobre el riesgo leucémico estableció que 44 de 152 casos de muerte por leucemia deberían de resultar en 100 trabajadores expuestos a 10 ppm y 5 a 16 casos de muerte por leucemia en trabajadores expuestos a 1 ppm de benceno durante toda su vida.

En conclusión, un promedio de 1 ppm de benceno reduciría los casos de muerte por leucemia en trabajadores expuestos. Por lo tanto a niveles de exposición común ningún exceso de leucemia ocurrirá(56).

Se realizó un registro sobre cáncer en Inglaterra, entre los años de 1971 a 1977 encontrándose 636 casos de leucemia aguda mieloblástica, éstos fueron comparados con pacientes que tenían otras formas de cáncer.

La incidencia de leucemia se reportó elevada en Reino Unido y Suecia, considerándose para ello factores ambientales. Los casos de leucemia parecen elevarse en las ciudades industriales. Así, la leucemia aguda mieloblástica se relacionó con algunos factores ocupacionales, principalmente aquellos relacionados con solventes orgánicos y drogas.

En zonas urbanas, la incidencia de leucemia en hombres y mujeres de 50 a 80 años de edad no fue estadísticamente significativa, sin embargo se observó que la incidencia era más alta en hombres que en mujeres, esto se debe posiblemente a que los hombres se ocupan más a empleos en donde la exposición química es mayor (Ver tabla XI) (56).

Los porcentajes más elevados en zonas rurales se han considerado como resultado a la exposición de posibles agentes leucemogénicos durante el trabajo en la granja, tal vez esto se debe al uso más frecuente de pesticidas.

TABLA XI. PORCENTAJE DE INCIDENCIA MEDIA ANUAL DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA EN ZONAS URBANAS, TOMANDOSE EN CUENTA LA EDAD. EN UNA PoblACION DE 100,000 PERSONAS EN REINO UNIDO (1971-1977).

Edad	Hombres		Mujeres	
	No. de casos.	Incidencia	No. de casos.	Incidencia
20-24	23	1.5	10	0.7
25-29	14	0.9	8	0.6
30-34	13	1.1	9	0.8
35-39	16	1.6	14	1.4
40-44	18	1.8	15	1.5
45-49	18	1.9	21	2.1
50-54	19	2.3	22	2.2
55-59	33	4.6	27	2.9
60-64	29	4.2	38	4.1
65-69	51	9.1	40	4.9
70-74	41	11.2	51	8.3
75-79	22	10.9	37	9.3
80-84	9	10.1	16	8.0
≥85	10	27.7	12	12.4

En la población de Finlandia se evaluó el porcentaje de leucemia aguda mieloblástica en diferentes ocupaciones que - se encuentran relacionadas con el uso de sustancias químicas (Ver tabla XII) (56).

TABLA XII. LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA EN 15 CATEGORIAS OCUPACIONALES EXPUESTOS A SUSTANCIAS QUIMICAS EN FINLANDIA

Ocupación	LAM en Hombres		LAM en mujeres	
	No.	%	No.	%
Trabajo de oficina.	49	17.6	30	11.5
Trabajo en comercios.	13	4.7	11	4.3
trabajo doméstico.	-	-	79	31.2
Agriculture.	61	21.9	53	20.9
Trabajo con ganado.	6	2.2	5	2.0
Reparador y ajustador de motor de automóvil.	24	8.6	1	0.4
Instalador de radio y teléfono.	3	1.1	-	-
Industria química.	6	2.2	4	1.6
Automovilistas.	17	6.1	-	-
Trabajadores en presas, canteras y construcciones.	34	12.3	-	-
Trabajo relacionado con la salud.	1	0.4	16	6.3
Silvicultura.	16	5.8	-	-
Trabajo textil.	1	0.4	16	6.3
Industria alimenticia.	1	0.4	8	3.2
Industria del papel.	3	1.1	-	-

## VII

### QUIMIOTERAPIA

La incidencia de leucemia después del tratamiento prolongado con quimioterapia utilizando múltiples agentes para diferentes tipos de enfermedad, se ha visto aumentada en la última década. Este aumento de leucemia puede atribuirse a que la mayoría de los pacientes sobreviven después de haber cursado la enfermedad primaria y al uso de drogas citotóxicas, las cuales son leucemógenas.

Diferente a la leucemia aguda primaria, la mayoría de las leucemias secundarias son difíciles de caracterizar y se clasifican generalmente como leucemias agudas no linfocíticas - (LANL). Este tipo de leucemia es considerada generalmente como mieloblástica o eritroleucemia al final de su evolución - (42, 57, 58).

Tales leucemias se han reportado en un gran número de enfermedades malignas y benignas, particularmente aquellas tratadas con quimioterapia relacionada con agentes alquilantes - (57- 61).

El desarrollo de LANL como un neoplasma secundario es de especial interés debido a que existe la sugerencia de que puede estar relacionado con el tratamiento de neoplasma primario (62).

Amplios datos sobre experimentos con animales de laboratorio han indicado que algunas drogas anticáncer, particularmente agentes alquilantes son carcinógenos.

Durante los últimos años una serie de estudios han señalado un aumento de LANL en pacientes tratados con agentes alquilantes por diferentes enfermedades; por ejemplo: en enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, policitemia vera, cáncer del ovario, leucemia crónica linfocítica, cáncer de mama y cáncer del pulmón. El riesgo a adquirir

LANL está relacionado aproximadamente con la dosis total administrada y la duración del tratamiento, además puede ser realizado por la exposición a la irradiación (45, 61, 63).

Si se reduce la dosis o duración del tratamiento o ambos a la vez el riesgo a LANL se reduce también(48).

Un número elevado de pacientes con desórdenes neoplásicos sobrevivió durante mucho tiempo después del tratamiento con quimioterapia citotóxica administrada sólo o en combinación con otras formas de terapia. Sin embargo, se ha observado que en personas ya curadas puede desarrollarse un cáncer secundario debido a una predisposición o como resultado de un efecto carcinógeno de la terapia administrada. Además una larga sobrevivencia del paciente es tiempo suficiente para dar lugar a la proliferación de células leucémicas que han sido inducidas por mutación química (64).

Un riesgo elevado de LANL se ha observado después del tratamiento con diversos agentes alquilantes como son: treosulfán, procarbina, mecloretamina, clorambucil, busulfán, dihidroxibusulfán, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, se mustina y aún metotrexato se señala como inductor de LANL (48,49,61,62).

Cinco de 103 pacientes adquirieron LANL o preleucemia después del régimen quimioterapéutico administrado. Este régimen terapéutico incluyó MOPP(mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona) o combinaciones equivalentes en todos los casos. En este mismo estudio se observó que el reemplazo de mecloretamina por una nitrosourea(carmustina o lomustina) no parece alterar el riesgo a LANL secundaria. En general la quimioterapia de mantenimiento con agentes particulares o combinaciones intensivas menores no parecen aumentar el riesgo de adquirir leucemia secundaria. Sin embargo, hubo un elevado riesgo de leucemia en pacientes que recibieron agentes alquilantes principalmente clorambucil compara-



dos con aquellos pacientes que recibieron alcaloides vinca y prednisona.

Un elevado riesgo de adquirir LANL secundaria después -- de la terapia con clorambucil se ha reportado también en pa-- cientes tratados por linfomas no Hodgkin y cáncer de mama(51).

Existe un elevado riesgo de LANL en pacientes con cán-- cer del ovario tratados con agentes alquilantes tales como - melfalán y clorambucil, por lo que no puede haber duda de que éstos son leucemógenos en humanos. Así, la Agencia Internacio-- nal Para Investigaciones Sobre Cáncer clasificó al melfalán-- como definitivamente carcinogéno en humanos en el año de 1979.

Melfalán y clorambucil son mutagenos, carcinogenos e in-- munosupresivos en varios experimentos. Es de interés que es-- tos agentes sean la causa persistente del daño a médula ósea en ratón, mientras que otros agentes citotóxicos no lo son - (48).

Se ha reportado LANL en mujeres con cáncer de mama, ar-- tritis reumatoide, esclerosis múltiple y granulomatosis de - Wagner después de haber administrado quimioterapia con clo-- rambucil(64).

Khan y colaboradores reportaron que la incidencia de leu-- cemia en pacientes con artritis reumatoide tratados con clo-- rambucil fue de 0.75% (43).

Pacientes que recibieron drogas de mantenimiento con a-- gentes alquilantes, primeramente clorambucil tuvieron un apa-- rente exceso de leucemias comparado con pacientes que no re-- cibieron estas drogas. Igualmente quimioterapia de reinduc-- ción con una combinación de tres a cinco drogas fue aparente-- mente seguido por un riesgo elevado de leucemia secundaria. (51).

González y colaboradores hallaron que la incidencia de leucemia aguda mieloblástica en pacientes tratados con melfa-- lán por mieloma múltiple es cien veces mayor que en sujetos--

normales(62).

Una relación entre la terapia con agentes alquilantes y el riesgo de adquirir LANL, se ha sugerido en pacientes con cáncer del ovario tratados con dihidroixibusulfán, en pacientes con policitemia vera tratados con clorambucil y en pacientes con linfoma no Hodgkin recibiendo ciclofosfamida(48).

La duración del tratamiento parece aumentar la incidencia de leucemia, primero con busulfán y luego con ciclofosfamida o thiotepa.

El mecanismo de ciclofosfamida aún no es claro, parece que produce una toxicidad indirecta sobre el metabolismo de ácidos nucleicos o sobre las células hematopoyéticas, observándose macrocitosis como una consecuencia de la terapia con ciclofosfamida (52,59).

Se han señalado casos de LANL secundaria en pacientes con retinoblastoma. Las características citogenéticas de LANL secundaria después de la terapia a retinoblastoma son una clona anormal de células con pérdida de todos o parte de los cromosomas #5 ó #7. Los seis meses de preleucemia, pancitopenia y el patrón cromosomal observado en el momento del diagnóstico de LANL secundaria sugiere que la enfermedad pudo haber sido mutágena, más específicamente inducida por quimioterapia, siendo ciclofosfamida el agente más probable para haber contribuido en este evento. Se cree que este reporte de LANL por retinoblastoma se encuentra más relacionado a la terapia administrada que a la misma enfermedad primaria(65).

Sin embargo, la ciclofosfamida se ha sugerido, para tener baja actividad leucemogena desde que se observó que pacientes tratados con dicha ciclofosfamida por cáncer del pulmón no presentaron ningún caso de LANL secundaria comparado con casos de leucemia que ocurrieron después del tratamiento con busulfán. Por otro lado un estudio sobre linfoma no Hodgkin en el Instituto Nacional de Cáncer indica que el trata--

miento con ciclofosfemida y con otros agentes alquilantes es seguido por un riesgo de LANL secundaria (61).

El riesgo de adquirir leucemia aguda no linfocítica por agentes alquilantes tales como ciclofosfemida es aproximadamente el 15,6 (49).

El riesgo durante 9 años de adquirir LANL secundaria - fue  $8.0 \pm 3.3\%$  en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con ciclofosfemida;  $12.8 \pm 3.5\%$  en pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con mecloretamina o nitrosoureas y clorambucil;  $7.1 \pm 1.9\%$  en pacientes con cáncer del ovario tratados con dihidroxibusulfán. Por lo tanto se observa un cons tante aumento de leucemia secundaria de aproximadamente  $1\%$  a  $1.5\%$  por año, de 2 a 9 años después de iniciar la quimioterapia (61,66).

En pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin con MOPP o combinaciones equivalentes, el riesgo a LANL ha sido en am bos de la misma magnitud en varios estudios.

En un estudio de la enfermedad de Hodgkin las nitrosoureas carmustine y lomustine fueron menos leucemogénas cuando se sustituyeron por mecloretamina en el régimen MOPP (61).

Boice y cols. han presentado evidencias de los efectos-- leucemógenos de semustine (metil-CCNU). Una nitrosourea que se ha usado como quimioterapia para cáncer gastrointestinal - (64,67,68).

Existen evidencias de que las nitrosoureas tales como - carmustine, lomustine, estreptozotocina, pueden ser leucemóge nas. En un estudio, de 1628 pacientes tratados con carmustine se observó un porcentaje de incidencia de LANL de 1.3 por mil personas por año de observación, esto último es similar a lo observado en pacientes que recibieron semustine(66).

Semustine fue administrado en combinación con fluoruracilo y un papel contribuyente de este último no puede excluirse, sin embargo parece ser muy improbable que colabore pa-

ra que el paciente adquiriera LANL (64).

El riesgo medio de adquirir leucemia aumentó significativamente después del tratamiento con semustine. Este riesgo de desorden leucémico no difirió en cuanto al sexo, raza, edad, tratamiento o tipo de tumor primario(58,67).

Durante la década pasada las drogas de cloroetil nitrosourea carmustine (BCNU), lomustine(CCNU) y semustine(metil-CCNU) han sido usados para tratar pacientes con melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de tracto digestivo. Sus efectos antitumor han sido atribuidos generalmente a su actividad alquilante. Aunque las nitrosoureas manifiestan un grado poco común de toxicidad a médula ósea, no existen datos en seres humanos que se dirijan a su potencial carcinógeno(58).

Las nitrosoureas son citotóxicas debido a que generan intermediarios alquilantes los cuales pueden enlazar moléculas de DNA e inactivar las enzimas reparadoras del DNA, produciendo supresión prolongada por daños selectivos a células madre de la médula ósea causando disfunción medular a largo plazo - (58,64).

Las nitrosoureas no requieren activación metabólica para ser biológicamente reactivas y difieren de la mayoría de los otros alquilantes, afectando al DNA por medio de reacciones de carboxilación. Estos hallazgos sugieren que el mecanismo leucemógeno de las nitrosoureas puede diferir de los otros agentes alquilantes (58).

En otro reciente estudio lomustine fue implicado como una posible causa de LANL, visto en pacientes que recibieron quimioterapia por carcinoma del colon(63).

Herman y cols. reportaron un caso de leucemia aguda en pacientes tratados con metotrexato.

Rees y cols. revisaron casos de psoriasis que recibieron metotrexato y no hallaron evidencias sobre alguna malignidad secundaria.

Zarrabi u cols. señalaron al metotrexato como el causante del desarrollo de LANL. En la terapia con droga múltiple el metotrexato es usado en combinación con otras drogas, provocando el desarrollo de leucemia aguda mieloblástica, sin embargo es difícil precisar con exactitud quien fue el agente causal, estableciéndose que es raro que el metotrexato induzca por sí sólo a la leucemia aguda mieloblástica(63).

Drogas citotóxicas como hidroxilurea y metotrexato han sido usados en el tratamiento de psoriasis durante 25 años y no parece aumentar la incidencia de malignidades secundarias sistémicas, sin embargo, un paciente adquirió leucemia aguda mieloblástica después de recibir hidroxilurea y posteriormente metotrexato para incapacitar a la psoriasis(69).

Razoxane se ha utilizado en pacientes con psoriasis quienes son intolerantes a metotrexato.

Joshi y cols. en el año de 1981 reportaron casos de leucemia aguda mielomonocítica en pacientes tratados con razoxane por cáncer del colon y páncreas(70).

Los agentes alquilantes también se han implicado como leucemógenos en mieloma múltiple. Ohtsuru y colaboradores mostraron que los linfocitos de pacientes tratados con mitomicin-C por mieloma múltiple mostraron una frecuencia elevada sobre cambios de cromátida asociada con el desarrollo de malignidades. Esto indica la necesidad de adicionar mitomicin-C a la lista de agentes quimioterapéuticos cuyo uso por enfermedad primaria es seguido por la aparición de LANL. Mitomicin-C es un agente alquilante bifuncional y actúa enlazando a través de los dos cordones rotos del DNA.

Citarabine a dosis altas fue reportado recientemente en casos de leucemia aguda después de haberlo aplicado a otros cánceres primarios(62).

Los antibióticos citotóxicos también han sido implicados como agentes carcinógenos ya que se intercalan con el DNA (62,64).

Por otro lado se asumió que 5-fluoracilo no contribuye al riesgo de adquirir LANL(48).

Scidenfeld y cols. observaron una incidencia de 1.3% de LANL en pacientes tratados con azathioprine(43). El riesgo de complicaciones leucémicas 9 años después de empezar la quimioterapia fue de  $8.6\% \pm 5.6\%$  en pacientes menores de 40 años comparados con  $39.5\% \pm 10.1\%$  en pacientes de 40 años o más.

Reimer y colaboradores en el año de 1977 establecieron un enlace entre LANL y terapia con agentes alquilantes en cáncer del ovario.

Reimer, señala que el riesgo de adquirir LANL después de haber tratado el cáncer del ovario con agentes alquilantes resulta unas 36 veces más elevado comparado con el resto de la población.

En cáncer del ovario la LANL secundaria alcanza 9.6% a los 7 años(59).

El promedio entre el diagnóstico de cáncer del ovario y el diagnóstico de LANL fue de 49 meses(48,60).

Ninguna diferencia significativa en el riesgo de adquirir LANL fue observado en relación con la edad(en el momento del diagnóstico) con la raza, estado menopausico o tipo celular de cáncer del ovario. El hecho de que todos los casos de LANL han ocurrido en mujeres que han sido expuestas a agentes alquilantes, mientras que ninguno se desarrolló en mujeres quienes han sido tratadas sólo con cirugía o radiación o ambas, confirman el potencial leucemogénico de estos agentes en el cáncer del ovario(48).

Numerosos casos de leucemia aguda se han reportado en cáncer del ovario, pecho y vejiga tratados con thiotepa intravascular(45).

La frecuencia de leucemia aguda después del cáncer de pulmón viene en tercera posición después del cáncer de mama

y cáncer del ovario. La frecuencia depende del número de pacientes tratados y de los resultados terapéuticos; si el uso y la mejor eficiencia de la terapia citotóxica aumenta lógicamente induce a un aumento de esta frecuencia(59).

Una relación dosis-respuesta se ha sugerido previamente entre dosis de agentes alquilantes y el riesgo de adquirir leucemia secundaria en pacientes con linfoma no Hodgkin, cáncer del ovario y policitemia vera(61).

Con el mejoramiento terapéutico para cáncer de pulmón - la leucemia secundaria podría llegar a ser mayor peligro.

Con el advenimiento de una sobrevivencia más duradera - como resultado de la terapia intensiva a pacientes con pequeñas células de cáncer de pulmón, la LANL o preleucemia comienza a aparecer. El período de latencia medio entre el inicio de la terapia y el desarrollo de LANL es aproximadamente de 4 a 5 años(71).

Parece que la leucemia es más frecuentemente observada en mieloma múltiple en la cual se han observado casos ocasionales de leucemia en ausencia de quimioterapia. Varios reportes han demostrado que la LANL relacionada a terapia fue en efecto una pannelocis con posibles complicaciones de todas las líneas celulares y sólo unos cuantos reportes han descrito mielofibrosis en el cuadro de leucemia relacionada con la terapia(57).

Ross y cols. han señalado que los alquilantes interfieren en la mitosis, que son mutágenos, teratogénicos, y que - tienden a ser carcinógenos, leucemógenos, poseen un profundo efecto depresor sobre la médula ósea, interfieren en el crecimiento, son antifertilizantes e inmunosupresivos(suprimen la respuesta inmune)(8). En general, datos moleculares apoyan la hipótesis de que el DNA es el blanco crítico en la carcinogénesis del agente alquilante(48).

Recientes datos citogenéticos sugieren que enormalida-

des cromosomales con suspensión de una parte o de todo el cromosoma #7 ó #5, ocurrieron en pacientes quienes tuvieron LAML después de quimioterapia citotóxica. Ciertas evidencias indican que los agentes alquilantes pueden sufrir reacciones químicas electrofílicas, formando enlaces covalentes con macromoléculas celulares incluyendo DNA, por lo que son más frecuentemente implicados en carcinogénesis(62,64).

De las diferentes drogas anticáncer, los agentes alquilantes son dañinos al DNA y podría esperarse que produjera cambios malignos en forma predecible.

Recientemente Pedersen-Berggaard hallaron anomalías citogenéticas clonales en la médula ósea de pacientes con LAML, preleucemia o síndrome agudo mieloproliferativo, que fueron inducidas por el tratamiento. También se observaron defectos del cromosoma número 5 y número 7 (63).

La leucemia secundaria implica las tres líneas celulares dando lugar así a una panmielosis, esto sugiere que la leucemia relacionada a la terapia es una enfermedad de células madre pluripotentes. Durante la evolución clonal se observan modificaciones que conducen a la proliferación de al menos un linaje celular. La mielofibrosis indica en la mayoría de los casos una complicación de la línea megacariocítica(57). Podría ser que aparte de los efectos inmunosupresivos y el daño cromosomal producido por estos agentes alquilantes, el modo de administración también juege un papel importante. Jensen, habiendo demostrado que aunque azatioprine administrado continuamente produce anomalías cromosómicas, cuando este tratamiento es detenido o convertido a administración no continua las anomalías desaparecen. El desorden primario pudo ser también una causa para desarrollar leucemia aguda secundaria en virtud del gran tiempo de sobrevivencia en desordenes como mielomas donde la leucemia aguda pudo ser un desarrollo terminal, así como en los desordenes mieloproliferativos(45).



El desarrollo de LANL después de la terapia citotóxica parece que se debe a muchos factores incluyendo la larga sobrevivencia por mejoramiento de la terapia, aspectos genéticos, virales e inmunológicos del desorden primario y finalmente las anomalías cromosomales e inmunosupresivas relacionadas con el tratamiento, así por ejemplo la sobrevivencia de pacientes con mieloma múltiple ha mejorado recientemente y con esto la incidencia de leucemia aguda ha aumentado. Sólo pacientes viviendo más de dos años después del diagnóstico de mieloma múltiple desarrollan LANL(62).

La leucemia es precedida por un período de pancitopenia y diseritropoyesis con o sin la presencia de sideroblastos anillados en la médula ósea pareciéndose al síndrome preleucémico. Los procesos leucémicos en estos casos son caracterizados por displasia en todas las líneas celulares de la médula. Neutropenia y anemia progresiva fueron el mayor evento precedente a la leucemia.

Así pancitopenia precedente a LANL sugiere que el daño a células madre es un marcador importante para la transformación leucémica(62).

Anomalías citogenéticas clonales pueden ser encontradas en médula ósea antes de iniciarse la leucemia aguda (59).

El período latente de leucemia asociado con agentes alquilantes empieza a los dos años después de la exposición y se eleva al final de 6 a 9 años(50).

## VIII

## QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La radioterapia en combinación con la quimioterapia han mejorado significativamente los resultados de los tratamientos para una gran variedad de enfermedades neoplásicas.

Sin embargo, debido a que la irradiación y las drogas citotóxicas son leucemógenas, los pacientes pueden tener un elevado riesgo para desarrollar neoplasias secundarias (42,79).

La más seria y amenazante complicación tardía de tales tratamientos es el desarrollo de leucemia aguda no linfocítica (LANL) varios años después de la curación de la neoplasia original. Tal leucemia se ha reportado en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica linfocítica, cáncer de mama, artritis y otros tipos de neoplasias malignas y no malignas y aún enfermedades no neoplásicas (45,52,66,73,74,75,76).

En los últimos 10 años, han aparecido reportes sobre una asociación entre leucemia aguda y otros desórdenes en los cuales la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con agentes inmunosupresivos o radioterapia (45).

La adición de quimioterapia probablemente precipitó o aceleró el desarrollo de LANL.

Greene y cols. hallaron que pacientes con linfoma no Hodgkin, representan el más alto riesgo para desarrollar leucemia aguda no linfocítica, la mayoría de estos pacientes con LANL han recibido varios cursos de radioterapia y/o quimioterapia propagada por muchos años antes de iniciar con la LANL (74).

En un cohorte de pacientes con linfoma no Hodgkin, el riesgo de adquirir LANL fue 105 veces más de lo esperado para la población general. La aparente asociación entre el

riesgo de adquirir LANL y el linfoma no Hodgkin posiblemente se debe a la mayor cantidad de terapia leucemógena potencial a la cual estos pacientes fueron repetidamente expuestos.

El riesgo de adquirir LANL por tratamiento al linfoma no Hodgkin fue el doble en varones que en mujeres. Los excesos de riesgo aumentaron en pacientes de mayor edad en el momento del primer tratamiento. En menores de 30 años fueron 2.9 casos/1000 pacientes/año; en personas de 35 a 49 años fue 3.6 casos/1000 pacientes/año; en personas de 50 años o más fueron 5.7 casos/1000 pacientes/año. El primer caso de LANL ocurrió 18 meses después del diagnóstico del linfoma no Hodgkin y el último ocurrió a los 10 años, ningún caso de LANL se ha observado después de 10 años. El período latente medio entre el diagnóstico de el linfoma no Hodgkin y LANL fue de 68 meses con una fase preleucémica caracterizada por pancitopenia y la morfología de la médula ósea fue dismielopoietica (52).

En reciente revisión Borum y cols. hallaron en los años de 1970 y 1978 casos de LANL después de la enfermedad de Hodgkin y de linfoma no Hodgkin, estas complicaciones han sido reportadas también con elevada frecuencia(74).

En el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, enfermedades secundarias especialmente LANL ocurren en pacientes tratados con radioterapia combinada con quimioterapia(23,51-53,77).

La incidencia más alta de LANL ha ocurrido después de radioterapia combinada con MOPP(mecloretramina, vincristina, procarbina y prednisona) particularmente en pacientes quienes empezaron el tratamiento de su enfermedad a los 40 años o más(77).

La potenciación de el efecto carcinógeno de la radiación por agentes alquilantes y/o procarbina también se ha postulado como un posible mecanismo causativo de leucemogénesis (73).

En el año de 1972 Arsenau y cols. describieron una serie de pacientes con enfermedad de Hodgkin en quienes se observaron cánceres secundarios, notando un elevado riesgo en pacientes quienes fueron tratados con radioterapia intensiva y/o quimioterapia.

Desde entonces otras investigaciones han reportado estudios sobre el riesgo de todos los cánceres después del tratamiento intensivo por enfermedad de Hodgkin (79).

Existe una frecuencia relativamente alta de variedades mielomonocíticas o monocíticas de leucemia aguda después del tratamiento a la enfermedad de Hodgkin con un elevado nivel de lisozima en suero u orina.

En reciente revisión, el subtipo de LANL más frecuentemente reportado es la leucemia aguda. Seguido por leucemia aguda mielomonocítica, eritroleucemia y leucemia aguda mielomonocítica(72).

Así por ejemplo, Capellos y cols. reportaron un riesgo elevado de cánceres secundarios en pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia intensiva.

Valagussa y cols. hallaron que entre el 3.6 y 7.9% de pacientes han desarrollado LANL y otras enfermedades dentro de un período de 10 años después de iniciar la terapia(76). Otras posibilidades de adquirir leucemia fue entre 1.4% y 2.0% a 5 años y 2.0% a 2.3% a 7 u 8 años, esto se ha observado en pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin.

En grupos de pacientes tratados intensivamente un 2.9% de probabilidad de adquirir LANL durante 5 años y 5.4% en otros estudios(51).

Harousseou y cols. reportaron que el riesgo de LANL fue 4.5% en 5 años en todos los pacientes (52).

Antes de 1965 la incidencia de LANL desarrollada después de la enfermedad de Hodgkin fue reportada para ser menos de 0.01%, 6 años después es 5.6% y ha sido reportada para ser -

tan alta como 37.2% en pacientes de 40 años o más(76).

El centro médico de la Universidad de Stanford indica que el riesgo de leucemia es de 1.5% y 2.0% de 5 a 7 años - respectivamente después del tratamiento a la enfermedad de Hodgkin.

En 1969 Crosby calculó el riesgo de leucemia en pacientes con enfermedad de Hodgkin, encontrando que esta era 10 veces mayor en comparación con una población normal.

En 1979, Larsen y Brenacker citaron un riesgo de 75 veces más que el esperado en base a los datos del registro de cáncer en Dinamarca.

Un grupo de oncología de E.E.U.U. indica que pacientes con enfermedad de Hodgkin(EH) tienen un riesgo de varios cientos de veces mayor cuando reciben únicamente quimioterapia - que para controles y aún mayor para pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia al mismo tiempo.

El Instituto Nacional de Cáncer de E.E.U.U. ha informado que aumenta 29 veces el riesgo de leucemia cuando se usa radioterapia y quimioterapia intensiva arriba de lo calculado por una población normal, aproximadamente un 75% de los pacientes que desarrollaron leucemia han recibido quimioterapia y radioterapia(75).

Por otro lado, la probabilidad de adquirir LAML se ha estimado como 3.9% en 7 años en pacientes quienes han recibido quimioterapia y radioterapia(72).

En 1972, Arsenau mostró que el riesgo de desarrollar leucemia es una función de la intensidad del tratamiento a la enfermedad de Hodgkin y el riesgo es máximo cuando la irradiación se combina con quimioterapia. Si se considera toda la leucemia aguda, el riesgo de desarrollar leucemia aguda secundaria en pacientes con EH y tratadas por modalidad terapéutica es 38 veces mayor que la aparición espontánea de leucemia aguda en la población general.

En 1974 Sahakian reportó 22 casos y Larsen en 1977 reportó 21 casos, lo que indica un total de 43 casos de LANL.

Rosner en 1975 y Cadman en 1977 reportaron 93 casos de leucemia aguda y 109 casos de LANL que ocurrieron después de la EH (45).

Se ha demostrado que el riesgo a adquirir LANL aumentó al aumentar la dosis de radiación acumulativa a médula ósea, ésta es la primer evidencia de una relación dosis-respuesta de radiación(52).

Ninguna leucemia ocurrió después del tratamiento con radioterapia sola, es decir sin quimioterapia(79).

La irradiación total a nodos con quimioterapia intensiva es más leucemógena que otras radioterapias intensivas con quimioterapia(79).

El tiempo medio para desarrollar leucemia aguda fue de 6 años en una serie de pacientes y aproximadamente dos años después del tratamiento(72).

La edad al diagnóstico de la EH fue la única variable independiente del pretratamiento, característica de importancia en el desarrollo de complicaciones leucémicas. La elevada incidencia de leucemia secundaria en pacientes de 40 años o más elevó el riesgo de LANL en la población general y esto podría llamar la atención como posible factor etiológico común(51).

Típico del síndrome preleucémico de leucemia aguda es la ocurrencia de aberraciones cromosomales principalmente hipodiploides, aunque también las hay hiperdiploides. El número cromosomal hipodiploide y el patrón cariotípico apoya la noción de que las células leucémicas se elevan independientemente de la EH (75).

Anormalidades citogénéticas de la médula ósea observadas en LANL secundaria incluyó defectos estructurales y numéricos de los cromosomas #5 ó #7 o ambos, además anomalías de

citomorfológicas específicas implican las líneas celulares - granulocíticas, eritrocíticas, monocíticas y megacariocíticas(51).

En pacientes estudiados y en otros casos similares reportados por Rowley y cols., Whany Peng y cols. la más frecuente anomalía fue la presencia de una clona hipodiploide con -- predominante cromosoma número 5 o número 7. La mayoría de los pacientes tuvo reducción en el número de células normales cariotípicamente, anomalías similares fueron descritas en - casos de preleucemia espontánea. Vigilancia citogenética en - estos pacientes puede descubrir clonas normales ensanchados - después de la disfunción medular(74).

Daños a ácidos nucleicos por irradiación pueden conducir a aberraciones cromosomales. Frecuencias elevadas de cariotipo anormal han sido reportadas en pacientes que han desarrollado leucemia aguda por segunda vez, debido a la terapia aplicada a la primera aparición de la leucemia aguda.

El elevado porcentaje de aberraciones cromosomales, la - panmielosis y el elevado porcentaje de LAML(especialmente - ritroleucemia aguda) en leucemia aguda secundaria sugirió una proliferación en el nivel de células madre mieloides pluripotente. Los pocos casos de leucemia aguda linfoblástica y LAML secundaria sugiere que ocasionalmente la afrenta es para la - célula madre hematopoyética totipotente. La ocurrencia de mielofibrosis en un paciente antes del tratamiento a la enfermedad primaria y en otros dos antes de que la leucemia aguda - surgiera, puede sugerir que la médula ósea previamente dañada está dispuesta para desarrollar leucemia aguda. Otros factores, como predisposición leucémica familiar pueden ayudar a identificar pacientes con alto riesgo(52).

Los mecanismos leucemógenos en pacientes tratados por EH no son completamente claros. La inmunidad celular se sabe que está dañada en la EH. Los efectos inmunosupresivos de la qui-

mioterapia y radioterapia son conocidos. Experimentos de laboratorio han indicado que altas dosis de radiación causan muerte celular mientras que bajas dosis pueden causar daño celular no letal el cual puede llevar a cabo la transformación maligna(52).

El síndrome de la leucemia aguda como evento terminal a la EH tuvo ciertos rasgos característicos. En la mayoría de los casos de LAML esta es precedida por una preleucemia con citopenia y en algunos casos un síndrome dismielopoyético o mieloproliferativo es observado, estos cambios pueden relacionarse a quimioterapia previa(51,72,75).

Un estudio reportó 35 casos de leucemia aguda postoperatoria. Estas leucemias están caracterizadas por una alta incidencia de anemia, en particular anemia refractaria, precedente a desórdenes hematológicos por varios meses, por el frecuente hallazgo de mielofibrosis, por la naturaleza esencialmente granulocítica de la leucemia aguda y por el porcentaje de remisión y en general por la extremadamente corta sobrevivencia de uno a cuantos meses. Estas leucemias pueden desarrollarse siguiendo continuas formas de quimioterapia con un agente alquilante y radioterapia de varias extensiones o más comúnmente siguiendo tratamiento intensivo con irradiación extensiva y poliquimioterapia como el manejo de la  $L_2$ EH(45).

No sólo es la combinación de radioterapia y quimioterapia de importante pronóstico sino que la cantidad, extensión y frecuencia de radioterapia y el tipo, duración e intensidad de quimioterapia administrada juegan un importante papel en el desarrollo de leucemia aguda(75).

Por otro lado, el volumen corpuscular medio (VGM) de los glóbulos rojos incrementado al máximo durante la terapia podría ser un factor predictivo valuable del riesgo leucémico en la EH. La macrocitosis la cual aparece después de terminada la terapia ha sido reconocida como un signo temprano de --



preleucemia. Los factores conocidos para incrementar el riesgo leucémico en la EH son la terapia citotóxica con quimioterapia y radioterapia combinadas, repetición después con MOPP y personas mayores de 40 años. Pacientes que recibieron radioterapia únicamente no parecen tener un elevado riesgo de leucemia secundaria.

La evolución del VGM fue estudiado durante la terapia citotóxica en 12 pacientes con EH quienes desarrollaron leucemia aguda secundaria y en 83 pacientes con EH como grupo control, el cual no padeció de leucemia. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo a la terapia: Grupo I.- radioterapia solamente; Grupo II.- MOPP y terapia de mantenimiento trimestral MOPP, vinblastine o ciclofosfamida; Grupo III.- MOPP más radioterapia y en algunos terapia de mantenimiento. Fueron observadas diferencias significativas en el VGM máximo y en el VGM máximo incrementado durante la terapia entre los dos grupos de pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia y aquellos con quimioterapia únicamente. El VGM máximo incrementado fue mayor en todos los pacientes con leucemia secundaria que en aquellos que no tenían leucemia secundaria, esto fue alcanzado 46.3 mese antes del primer signo de preleucemia.

El VGM máximo fue el VGM más alto, alcanzado durante la terapia o en los seis primeros meses después de la terapia.

El VGM máximo incrementado es la diferencia entre el VGM al inicio de la EH y el VGM máximo (66).

## IX

## RESUMEN

## II.- RADIACION AMBIENTAL.

## 1.- Radiaciones producidas por las bombas atómicas:

El aumento de ciertas neoplasias observado en la población expuesta a las radiaciones atómicas en Hiroshima y Nagasaki en 1945 puso en evidencia el poder carcinógeno de las radiaciones ionizantes.

Tras dichas explosiones atómicas, los sobrevivientes experimentaron en años posteriores un aumento significativo de leucemias, siendo la incidencia 20 veces superior a la de la población no irradiada. Después de un período de aproximadamente tres años la incidencia anual aumentó gradualmente hasta un máximo de 6 a 8 años y más tarde empezó a descender, a los 15 años a pesar de que la incidencia de leucemia fue decreciendo se mantuvo un poco más alta que el resto de la población no expuesta.

La incidencia de leucemia en sobrevivientes de Hiroshima ha sido estimado a 3 casos por  $10^6$  personas/rad/año.

El desarrollo de leucemia ha sido también enlazado a la edad en el momento de la exposición y a la dosis de radiación.

Individuos jóvenes y expuestos excesivamente sufrieron la mayor incidencia de leucemia. Personas relativamente grandes y menos expuestas tuvieron un porcentaje de incidencia menor.

La dosis a los sobrevivientes del desastre atómico fue de 100 rads en una sola vez. Cuando la distancia aumentó a un punto en donde la dosis calculada fue reducida a menos de 5 rads la incidencia de leucemia no se distinguió estadísticamente.

El riesgo leucémico de las personas que se encontraban-

más próximas al centro de la explosión atómica fue unas 50 veces mayor que el riesgo de los que se encontraban en la periferia no irradiada.

La frecuencia de leucemia es menor en Nagasaki que en Hiroshima. Esto puede reflejar diferencias en el tipo de irradiación, ya que Nagasaki recibió mayor porcentaje de rayos alfa y beta (menor efecto leucémogeno) e Hiroshima recibió mayor porcentaje de rayos gama (mayor efecto leucémogeno).

El reconocimiento periódico de los sobrevivientes a la explosión atómica en Hiroshima y Nagasaki revelaron un exceso de leucemia principalmente leucemia crónica mielocítica, leucemia aguda mieloblástica y probablemente leucemia aguda linfoblástica pero no leucemia crónica linfocítica.

## 2.- Radiaciones producidas por plantas nucleares:

Diversos estudios han mostrado que existe una relación entre descargas desde plantas nucleares y la incidencia de leucemia.

Así por ejemplo: en un estudio se observó que puede existir un enlace causal entre descargas desde la planta de procesamiento de combustible nuclear de la Gran Bretaña conocido como Sellafield y el exceso de leucemia infantil observado en Seascale y Villas costeras cercanas.

Black señaló que la planta nuclear Sellafield no pueda ser la causa de los excesos de leucemia infantil reportada en Seascale. El estableció que la leucemia no es común así que si pequeñas poblaciones son examinadas el número de casos leucémicos esperados sería pequeño y probablemente serían producto de la casualidad.

El Comité de Protección Radiológica de Gran Bretaña concluye que las descargas desde Sellafield no pueden ser responsables de las leucemias reportadas en Seascale. Este comité demostró que la contribución a el riesgo de leucemia para todos los niños de Seascale durante 1980 proviene: El 70%

de dosis debidas a radiación de fondo natural; 10% de procedimientos de diagnóstico médico; 9.2% de precipitaciones radiactivas dispersas en la atmósfera resultante de las pruebas de armas nucleares y 9.1% de descargas desde Sellafield. Además señala que la dosis a niños de la población de Seascale puede ser variable, así por ejemplo: La dosis de descargas de Windscale a niños recién nacidos cuyas madres han ingerido alimentos marinos contaminados con emisiones alfa de plutonio y americio durante el embarazo son estimadas para ser 35 veces más altas que las dosis promedio a infantes cuyas madres no han ingerido dichos alimentos. Similar aumento es calculado en niños de 10 años quienes pudieron haber ingerido grandes cantidades de alimentos contaminados con plutonio( como son los marinos). También el hábito infantil de comer tierra y cieno puede aumentar la dosis de radiación total de todas las fuentes puesto que plutonio y americio se encuentran concentrados en el cieno y la tierra.

También existe la posibilidad de que algunos niños de Seascale hayan recibido dosis de radiación mucho más alta, pues se reconoció que por muchos años las descargas fueron mantenidas en un alto nivel de dosis para obtener mayores datos experimentales.

Existen otros factores que pueden contribuir a esa alta incidencia leucémica, por ejemplo: la dosis de radiación a la cual la población de Cumbria es expuesta aparentemente incluye radiación de fondo natural, un aumento pequeño de esta dosis podría causar un aumento sustancial de leucemia; el período de análisis, edad y tiempo de residencia en el Distrito.

Por otro lado un grupo independiente investigó la incidencia de cáncer en el oeste de Cumbria y concluyó que la posibilidad de una alta incidencia de leucemia no podría ser excluida y cualquier consecuencia de una exposición mayor de

radiación ionizante a bajas dosis podría ser descubierta más pronto en niños.

También se ha examinado la incidencia de leucemia cerca de tres estaciones de energía en Inglaterra, observándose un exceso significativo de casos de leucemia mieloblástica en personas de 0 a 24 años.

El tipo de leucemia infantil hallado en Seascale es leucemia linfoblástica.

### 3.- Radiaciones producidas por pruebas nucleares:

Debido a la inmensa dilución en la atmósfera de productos de fisión la posibilidad de inhalación o ingestión de cantidades significantes de precipitación radiactiva de detonaciones nucleares en el presente es muy pequeña.

La cadena alimenticia es el factor más importante para ser considerado en la contaminación por precipitación radiactiva.

El material radiactivo asentado en la tierra y en depósitos y lagos es transportado através de plantas y animales al hombre. En particular la captación de precipitación radiactiva por el forraje. El consumo de estas plantas contaminadas por medio del ganado y la subsecuente incorporación de precipitación radiactiva en productos derivados de la leche, provee una importante fuente de material de precipitación radiactiva al hombre.

Dentro de los productos de fisión el  $Sr^{90}$  es producido en considerables cantidades en detonaciones nucleares y tiene una vida media de 28 años. La captación de  $Sr^{90}$  por los animales depende de su estado físico o fisiológico y de la forma química y física del elemento.

El principal efecto biológico subletal del  $Sr^{90}$  en animales es depresión hematopoyética, riesgos de radiación al crecimiento de la médula ósea, seguido a largos intervalos por sarcoma osteogénico, acortamiento de la vida y posible -

leucemia.

El  $I^{131}$  es otro radionucleido formado en grandes cantidades en fisión nuclear, es el único emisor interno que ha sido mostrado para producir leucemia en el hombre. La ruta de entrada en el hombre es primeramente através de la leche.

El  $Pu^{234}$  puede ocurrir en radiación por precipitación, pero el riesgo a leucemia que puede ser descrito por su presencia es insignificante en relación a otros constituyentes de la precipitación radiactiva.

### III.- RADIACION PROFESIONAL.

#### 1.- Radiaciones electromagnéticas ionizantes:

Existen sugerencias respecto a que, una de las ocupaciones con mayor riesgo de producir leucemia es la de los médicos, principalmente médicos que se dedican a la radiología.

En efecto, a pesar de que el daño ha declinado con el mejoramiento de protecciones, la leucemia es aún frecuente en radiólogos.

Sin embargo en los médicos no radiólogos también ha aumentado la incidencia leucemica, posiblemente al uso de diversos materiales radiactivos.

La excesiva mortalidad en los médicos por leucemia ocurre dentro de los primeros 5 años después de su exposición a las radiaciones.

La dosis calculada que reciben los radiólogos antes de las medidas protectoras era de 100 rads anuales durante varios años, mientras que después de las medidas protectoras fue sólo de un rad por año. De ello se deduce que es más peligroso una dosis única recibida en un período corto, que una dosis semejante recibida durante un largo período.

#### 2.- Radiaciones electromagnéticas no ionizantes:

Se conocen dos hipótesis para explicar el exceso de leucemia en trabajadores relacionados con la electricidad:

a). La exposición a radiación no ionizante de campos eléctricos y magnéticos y b) La exposición a gases de metal y sustancias usadas en componentes eléctricos tales como bifenilos - policlorinados.

Se sabe que campos eléctricos y magnéticos emitidos desde alambrados, aparatos electricos domesticos, alambres de alta tensión y radiotransmisores, aún el suelo tiene su propio campo magnético, muchas de estas emisiones son radiaciones - magnéticas no ionizantes y el efecto de estas radiaciones posiblemente se deba a un alto voltaje.

Niños y adultos viviendo cerca de alambres de alta tensión tienen un pequeño aumento en la incidencia de cáncer.

Varones expuestos a campos eléctricos y magnéticos durante su empleo pueden tener un elevado riesgo de leucemia mieloblástica.

Se analizaron 11 ocupaciones eléctricas tales como: Técnicos en electrónica, operadores de radio y telégrafos, electricistas, instaladores de líneas telefónicas, radiotécnicos, operadores de central eléctrica, trabajadores del aluminio, - soldadores y cortadores con soplete, operadores de cine, ingenieros electricistas, conductores de tranvía y tren; observándose una elevación significativa y uniforme estadísticamente - de leucemia principalmente leucemia aguda. Esta observación - fue de acuerdo al PMR (Porcentaje de mortalidad proporcional) - en todas las ocupaciones.

Pearce y cols. hallaron un elevado porcentaje de mortalidad por leucemia en montadores de equipo electrónico y radiotécnicos.

Estudios en E.E.U.U. y Reino Unido revelaron un aumento de leucemia aguda mieloblástica en trabajadores electricistas y en electrónica.

En los Angeles E.E.U.U. durante 1972 a 1979, se observaron que el riesgo era mayor para leucemia aguda mieloblástica

que para todas las demás leucemias, esto fue por medio del - PMR, en varones cuyos trabajos los exponían a campos eléctricos y magnéticos.

En Inglaterra un estudio durante 1961 a 1979, estableció que 8 de las 10 ocupaciones eléctricas establecidas anteriormente mostraron un exceso en todas las leucemias. Los PMRs - más elevados fueron para ajustadores eléctricos con un 89%, - mecánicos de radio y radar tuvieron un déficit de todas las leucemias. Hubo un exceso del 46% de leucemia aguda linfoblástica, 23% de leucemia aguda mieloblástica y 29% de leucemia crónica linfocítica. En Nueva Zelanda durante 1979 a 1983 se observó un exceso de leucemia en radiotécnicos, estos hallazgos sugieren que campos eléctricos y magnéticos pueden causar leucemia.

Aparte de la exposición a campos eléctricos y magnéticos indudablemente participan otras exposiciones como es la presencia de benceno y bifenilos clorinados.

Por otro lado, un aumento en la incidencia de leucemias en un grupo de radioaficionados sugiere un apoyo adicional para la hipótesis de que campos eléctricos y magnéticos con carcinógenos.

También se halló una relación entre radioaficionados y ocupaciones con exposición a campos electromagnéticos tales como técnicos en electrónica, electricistas y operadores de radio. En este estudio se señala que el 35% de los aficionados en Washington fueron empleados en ocupaciones relacionados con la electricidad.

Se han considerado otros factores que podrían estar asociados con radioaficionados tales como el consumo de alcohol, la dieta, obesidad, el fumar, falta de ejercicio, uso de flujos y mezclas de estaño usados en soldadura a la cual el radioaficionado es expuesto al fabricar su propio equipo.



#### IV.- RADIACION TERAPEUTICA.

##### 1.- Radiación externa:

Las radiaciones terapéuticas a pesar de ser curativas para ciertos tumores tanto sistémicos como localizados pueden ser también un medio potencialmente cancerígeno. Altas dosis de radiación causan muerte celular mientras que bajas dosis pueden causar daño celular no letal el cual puede realzar la transformación maligna.

Excesos de muerte por la leucemia entre pacientes irradiados, son probablemente debidos a la exposición a la irradiación además de la enfermedad fundamental.

Los efectos leucemógenos de las radiaciones terapéuticas en el ser humano se han comprobado más claramente en estudios de un amplio grupo de pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia.

El Comité de Investigación Médica de Inglaterra indica que pacientes tratados de espondilitis anquilosante con rayos "X" en la espina dorsal tienen una incidencia de leucemia significativamente más alta que la población general.

Estudios en Inglaterra durante 1935 a 1954 en pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron rayos "X" durante su tratamiento, establecieron que puede ocurrir un exceso quintuple de muertes por leucemia. El riesgo de muerte empezó en el segundo año después del primer tratamiento alcanzando el mayor porcentaje entre 3 a 5 años y concluyó después de los 18 años.

En Gran Bretaña, tras un período de latencia de aproximadamente 6 años de promedio, la incidencia de leucemia aumentó hasta hacerse casi 30 veces mayor que la de la población general. En casi todos los casos la leucemia fue crónica mielocítica.

También se ha señalado que el período de latencia leucémica en pacientes espondilíticos tratados con radiación es de

aproximadamente 14.7 años. Las leucemias generalmente observadas tras la irradiación son crónicas mielocíticas, agudas mieloblásticas, agudas linfoblásticas.

Hubo un aumento significativo estadísticamente en el porcentaje de muertes por leucemia entre pacinetes irradiados a una edad avanzada durante el primer tratamiento.

El riesgo de leucemia inducida por radiación en adultos aumenta con la edad que tienen en el momento de la radiación, esto es sólo cuando los pacientes reciben un sólo tratamiento. Esto sugiere que la radiación junto con otros factores induce a la leucemia.

Se ha sugerido una relación lineal dosis-respuesta por dosis media aplicada arriba de 2000 rads.

Ninguna elevación significativa fue hallada en el riesgo de desarrollar leucemia después de la irradiación con dosis de 0-300 rads a médula ósea.

En pacientes con agrandamiento del timo tratados con rayos "X" en dosis tan pequeñas de 200 rads se ha observado que produce una incidencia aumentada de cáncer infantil de todos los tipos. La tiroides de los niños es escasamente más susceptible a carcinógenos que la de los adultos. El período latente entre tiempo de irradiación y manifestación clínica de la malignidad ha fluctuado desde los 3 años a los 17 años.

Pacientes irradiados por cáncer cervicouterino no son de elevado riesgo para producir leucemia. Considerando a mujeres irradiadas durante la menopausia se muestra un porcentaje más elevado de muertes por leucemia.

Una dosis de menos de 200 rads a la pelvis aumenta el riesgo de leucemia; una irradiación de 300 a 1500 rads al cervix no aumenta la frecuencia leucémica.

En casos de linfosarcomas se ha reportado leucemia aguda mieloblástica y leucemia aguda linfoblástica, sospechándose que la radioterapia ha sido la causa principal además de la--

evolución natural de la enfermedad.

Pacientes con enfermedad reumática posiblemente pueden tener más probabilidad para desarrollar leucemia.

En un estudio un paciente con artritis irradiado con rayos "X" aplicados a la espina dorsal y con una dosis de 100 rads, la respuesta es de aproximadamente de uno a dos casos/millón de personas expuestas al riesgo/rad/año, arriba de un período de 15 años después de la exposición. Este número no es aplicable a dosis menores de 100 rads ni a exposición crónica ni repetitiva.

Es notable que a altas dosis de radiación pero a pequeños volúmenes de tratamiento generalmente no es leucemógeno en seres humanos.

En la enfermedad de Hodgkin la irradiación extensiva aumenta la incidencia de leucemia aguda postterapéutica. En el tratamiento con radioterapia a la enfermedad de Hodgkin no hay evidencias de que aumente el riesgo de leucemia, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Hodgkin que han desarrollado un cuadro leucémico han sido irradiados excesivamente. Se ha estimado que el riesgo de leucemia desarrollada después del tratamiento por enfermedad de Hodgkin es de aproximadamente 1:1000 pacientes.

Debe enfatizarse que el desarrollo de leucemias después de la radioterapia está frecuentemente influenciado por la naturaleza de la enfermedad por la cual la irradiación fue dada.

## 2.- Radiación interna:

La fase terminal de policitemia vera puede parecerse a leucemia aguda mieloblástica o leucemia crónica mielocítica. Este cuadro leucémico terminal es más frecuente si rayos "X" o terapia con  $P^{32}$  ha sido empleado en ese tratamiento.

Existe una relación lineal aproximada entre la dosis total de  $P^{32}$  y la frecuencia de leucemia. Pacientes que desarrollan el cuadro leucémico después de la terapia con  $P^{32}$  presen

tan un conteo de glóbulos blancos elevado, mayor incidencia de esplenomegalia y una elevada frecuencia de células blancas inmaduras en la sangre periférica.

En cuanto a la irradiación con  $I^{131}$  a la tiroides, esto no se ha asociado claramente con un aumento en la frecuencia de leucemia, sin embargo de acuerdo a la escala de reconocimiento, la irradiación tímica en niños por agrandamiento del timo se ha relacionado con una elevada frecuencia de leucemia, pero esto, está aún en discusión.

Otro artículo establece que el  $I^{131}$  administrado a elevadas dosis, es el único emisor interno que ha sido mostrado para producir leucemia en el ser humano.

#### V.- RADIACION DIAGNOSTICA.

La incidencia de leucemia en niños cuyas madres han sido sometidas a exámenes diagnósticos roentgenográficos durante el embarazo ha sido ligeramente mayor que en niños cuyas madres no se han sometido a exámenes durante su embarazo.

En 1962, se demostró una asociación entre exposición intrauterina a rayos "X" y mortalidad por cáncer infantil. El riesgo es mayor entre el quinto y octavo mes. La dosis de radiación está entre un rad y 12 rads a la pelvis durante el embarazo con rayos "X".

Exposición del embrión desarrollado a radiación ionizante puede causar aborto, malformación o posible leucemia en el infante. La dosis requerida para dicho daño es generalmente ariba de 100 o 1000 rads.

#### VI.- SUSTANCIAS QUIMICAS.

Una variedad de sustancias químicas y drogas han sido sugeridas como posibles agentes leucemógenos en seres humanos.- aunque sólo el benceno puede ser implicado sin ninguna equivo

cación.

El uso del benceno como pegamento en la industria del zapato en Italia forma la base para la mayoría de los datos que se tienen sobre la leucemia como una consecuencia de la exposición a benceno, la leucemia era principalmente leucemia aguda mieloblástica.

Trabajadores expuestos a benceno presentan disturbios hematopoyéticos, especialmente aplasia medular con pancitopenia. Aparte de leucemia aguda mieloblástica, aparece leucemia promielocítica, eritroblástica y leucemia aguda linfoblástica.

La inhalación de benceno causa notables efectos sobre los linfocitos, células madre y células cinéticas óseas. 16-semanas de exposición a benceno producen perturbación en la celularidad de la médula ósea y depresión en la población de células madre en ratones, 64 semanas después de la exposición se observa 8% de incidencia leucémica también en ratones.

Ruinsky y cols. establecieron un 8.4% de incidencia leucémica en trabajadores americanos. Ellos hallaron unas dos veces elevado el riesgo de leucemia entre trabajadores expuestos por más de 4 años, unas 14 veces elevado el riesgo por aquellos expuestos de 5 a 9 años y unas 33 veces de excesos entre aquellos con 10 o más años de exposición.

Personas expuestas durante toda su vida al benceno deberían de resultar en no menos de 140 casos de leucemia por 1000 trabajadores expuestos a 100 partes por millón (ppm) y no menos de 14 casos por 1000 trabajadores expuestos a 10 ppm. Otro análisis proyectó que 44 de 152 casos de muerte por leucemia deberían de resultar en 100 trabajadores expuestos a 10 ppm y de 5 a 16 casos de muerte leucémica en aquellos expuestos a 1 ppm de benceno en un trabajador durante toda su vida.

Un promedio de 1 ppm de benceno reduciría los casos de muerte por leucemia entre los trabajadores expuestos a este solvente, por lo tanto ningún exceso de leucemia ocurrirá a -

niveles de exposición común.

La leucemia parece elevarse en las ciudades industriales. Así la leucemia aguda mieloblástica se relacionó con algunos factores ocupacionales principalmente aquellos relacionados con solventes orgánicos y drogas.

En zonas urbanas de Finlandia la incidencia de leucemia en varones y mujeres de 50 a 80 años no fue significativa estadísticamente, sin embargo se observó que la incidencia era más alta en hombres que en mujeres, esto se debe posiblemente a que los hombres se ocupan más a empleos donde la exposición química es mayor. Por otro lado, los elevados porcentajes de incidencia leucémica en zonas rurales posiblemente se deba a la exposición a posibles agentes leucemógenos durante el trabajo en la granja, como son los pesticidas.

#### VII.- QUIMIOTERAPIA

La incidencia de leucemia después del tratamiento prolongado con quimioterapia utilizando múltiples agentes para diferentes tipos de enfermedad, se ha visto aumentada en la última década. Este aumento de leucemia puede atribuirse al mejoramiento en la sobrevivencia de pacientes con enfermedad primaria y al uso de drogas citotóxicas, las cuales son potencialmente leucemógenas.

Diferente a la leucemia aguda primaria, la mayoría de las leucemias secundarias son difíciles de caracterizar y se clasifican como leucemias agudas no linfocíticas (IANL). Tales leucemias se han reportado en un gran número de enfermedades malignas y benignas, particularmente aquellas tratadas con agentes alquilantes. Como ejemplo de estas enfermedades se tiene a la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, policitemia vera, cáncer del ovario, leucemia crónica linfocítica, cáncer de mama, cáncer de pulmón, artritis reumatoide, retinoblastoma y psoriasis.

El riesgo de adquirir LANL está relacionado aproximadamente con la dosis total administrada y la duración del tratamiento, además puede ser realizado por exposición a radiación.

Si se reduce la dosis o duración del tratamiento o ambos a la vez el riesgo de LANL se reduce.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado el potencial leucemógeno de ciertos agentes alquilantes tales como: melfalán, busulfán, treosulfán, clorambucil, mecloretamina, ciclofosfamida, procarbacina, dihidroxiбусulfán, carmustine, lomustine, semustine y metotrexato.

Se observó que pacientes a quienes se les administró un régimen quimioterapéutico que incluía MOPP (mecloretamina, vin cristina, procarbacina y prednisona) o combinaciones equivalentes en todos los casos, adquirieron LANL o preleucemia.

Las características citogenéticas de LANL secundaria después de la terapia a retinoblastoma son una clona anormal de células con pérdida de todos o parte de los cromosomas número 5 o número 7. Los seis meses de preleucemia, pancitopenia y el patrón cromosomal observado en el momento del diagnóstico de LANL secundaria sugiere que la enfermedad pudo haber sido mutágena, más específicamente inducida por quimioterapia, siendo ciclofosfamida el agente más probable para haber contribuido.

También existen evidencias de que las nitrosoureas: carmustine, lomustine, estrepto-zocina, semustine son leucemógenos.

El metotrexato aparte de producir LANL, al usarse en combinación con otras drogas, posiblemente provoque el desarrollo de leucemia aguda mieloblástica.

Se han reportado casos de leucemia aguda mielomonocítica en pacientes tratados con razoxane por cáncer de colon y pancreas.

Linfocitos de pacientes tratados con mitomicina "C" por mieloma múltiple mostraron elevada frecuencia sobre cambios de cromatida asociada con el desarrollo de malignidades. Esto indica la necesidad de adicionar mitomicina "C" a la lista de agentes quimioterapéuticos cuyo uso por enfermedad primaria ha sido seguido por la aparición de LANL.

Citarabine a dosis altas fue reportado en casos de leucemia aguda después de haberlo aplicado a otros cánceres primarios.

Los antibióticos citotóxicos también han sido implicados como agentes carcinógenos ya que se intercalan con el DNA.

Numerosos casos de leucemia aguda se han reportado en cáncer del ovario, pecho y vejiga tratados con thiotepa intravascular.

El período latente de leucemia asociado con agentes alquilantes empieza a los dos años después de la exposición y se eleva al final de 6 a 9 años.

Reportes han demostrado la relación que tiene la terapia por mieloma múltiple con la LANL, provocando una panmielosis con posibles complicaciones de todas las líneas celulares y sólo unos cuantos reportes han descrito mielofibrosis en el cuadro de leucemia relacionado con terapia.

Los agentes alquilantes son conocidos para ser inmunosupresivos, teratogénicos, leucemógenos y carcinógenos en animales de experimentación.

Datos citogenéticos sugieren que anomalías cromosomales con suspensión de una parte o de todo el cromosoma número 5 o número 7 ocurrieron en pacientes que tuvieron LANL después de quimioterapia citotóxica. Los agentes alquilantes son efectivamente dañinos al DNA y podría esperarse que produjera cambios malignos en forma predecible.

La mielofibrosis indica en la mayoría de los casos una complicación de la línea megacariocítica. Podría ser que apar



te de los efectos inmunosupresivos y el daño cromosomal producido por estos agentes alquilantes, el modo de administración también juega un papel importante. El desorden primario también puede ser una causa para desarrollar LANL secundaria en virtud del elevado tiempo que existe en la sobrevivencia en desordenes tales como mieloma donde la leucemia aguda puede ser un desarrollo terminal, así como en los desordenes mieloproliferativos.

El desarrollo de LANL después de la terapia citotóxica parece que se debe a muchos factores incluyendo la larga sobrevivencia debido al mejoramiento de la terapia, aspectos genéticos, virales e inmunológicos del desorden primario y finalmente las anormalidades cromosomales e inmunosupresivas relacionadas con el tratamiento, así por ejemplo la sobrevivencia de pacientes con mieloma múltiple ha mejorado recientemente y con esto la incidencia de LANL ha aumentado. Sólo pacientes viviendo más de dos años después del diagnóstico de mieloma múltiple desarrollan LANL.

La pancitopenia que precede a LANL sugiere que el daño a células madre es un marcador importante para la transformación maligna.

#### VIII.- QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.

La radioterapia en combinación con la quimioterapia ha mejorado los resultados de los tratamientos para una gran variedad de enfermedades neoplásicas.

Sin embargo, debido a que la irradiación y las drogas citotóxicas son leucemógenas, los pacientes pueden tener un elevado riesgo para desarrollar leucemia secundaria.

La más seria complicación de tales tratamientos es la aparición de la leucemia aguda no linfocítica (LANL) varios años después de la curación de la enfermedad original. Tal leucemia se ha reportado en pacientes con mieloma múltiple, lin-

foma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica linfocítica, cáncer de mama, artritis y otros tipos de neoplasias malignas y benignas y aún enfermedades no neoplásicas.

El riesgo de adquirir LANL por tratamiento al linfoma no Hodgkin fue mayor en varones que en mujeres. Los excesos de riesgo aumentaron con la edad avanzada en el momento del primer tratamiento. En menores de 30 años fueron 2.9 casos por 1000 pacientes por año; personas de 35 a 49 años fueron 3.6 casos por 1000 pacientes por año; en personas de 50 años o más fueron 5.7 casos por 1000 personas por año. El primer caso de LANL ocurrió 18 meses después del diagnóstico del linfoma no Hodgkin y el último ocurrió a los 10 años, ningún caso de LANL se ha observado después de 10 años.

El período latente medio entre el diagnóstico de el linfoma no Hodgkin y LANL fue de 68 meses con una fase preleucémica caracterizada por pancitopenia y morfología dismielopoética de la médula ósea.

La incidencia más alta de LANL después de la enfermedad de Hodgkin ha ocurrido después de la radioterapia combinada con VOPP (mecloretamina, vincristina, procarbocina y prednisona) particularmente en pacientes quienes empezaron el tratamiento de su enfermedad a los 40 años o más.

En reciente revisión el subtipo de LANL más frecuentemente reportado es la leucemia aguda mieloblástica, seguido por leucemia aguda mielomonocítica, eritroleucemia aguda y leucemia aguda monocítica.

Se han establecido diferentes porcentajes de riesgo leucémico, principalmente LANL, este riesgo es de aproximadamente 3% y 7.9% dentro de un período de 10 años después de iniciar la terapia; otro estudio ha establecido un 3.9% en 7 años en pacientes quienes han recibido quimioterapia y radioterapia.

Se ha demostrado que el riesgo de adquirir LANL aumenta

al aumentar la dosis de radiación a médula ósea.

La irradiación nodal total es más leucemógena con la combinación de quimioterapia intensiva que otro tipo de irradiación intensiva.

El tiempo para desarrollar leucemia aguda fue 6 años en una serie de pacientes y aproximadamente 2 años enseguida del tratamiento.

Típico del síndrome preleucémico de LANL es la ocurrencia de aberraciones cromosomales principalmente hipodiploides, aunque también las hay hiperdiploides. El número cromosomal - hipodiploide y el patrón cariotípico apoya la noción de que las células leucémicas se elevan independientemente de la enfermedad de Hodgkin.

Anormalidades citogénéticas de la médula ósea observadas en LANL secundaria incluyó defectos estructurales y numéricos de los cromosomas número 5 o número 7 o ambos, además anomalías citomorfológicas específicas implican las líneas celulares granulocíticas, eritrocíticas y megacariocíticas.

El elevado porcentaje de aberraciones cromosomales, la panmielosis y el elevado porcentaje de LANL sugirió una proliferación en el nivel de células madre mielóide pluripotente.

La ocurrencia de mielofibrosis en un paciente antes del tratamiento a enfermedad primaria y en otros dos antes de que la leucemia aguda surgiera, sugiere que la médula ósea previamente dañada está dispuesta para desarrollar leucemia aguda.

Otros factores como predisposición leucémica familiar - pueden ayudar a identificar pacientes con alto riesgo.

La LANL en la mayoría de los casos es precedida por una preleucemia con citopenia y en algunos casos un síndrome dismielopoético o mieloproliferativo, esto se puede relacionar a la quimioterapia previa.

Las leucemias están caracterizadas por una alta incidencia de anemia, en particular anemia refractaria precedente a

desórdenes hematológicos por varios meses, por el frecuente hallazgo de mielofibrosis, por la naturaleza esencialmente granulocítica de la leucemia aguda y por el porcentaje de remisión y en general por la extremadamente corta sobrevivencia de unos cuantos meses. Estas leucemias pueden desarrollarse siguiendo continuas formas de quimioterapia con un agente alquilante y radioterapia de varias extensiones o más comunmente siguiendo tratamiento intensivo con radiación extensiva y poliquimioterapia como en el manejo de la enfermedad de Hodgkin.

No sólo es la combinación de radioterapia y quimioterapia de importante pronóstico sino que la cantidad, extensión y frecuencia de radioterapia y el tipo, duración e intensidad de quimioterapia administrada juegan un importante papel en el desarrollo de LANL.

Por otro lado, el volumen corpuscular medio (VGM) de los glóbulos rojos incrementado al máximo durante la terapia podría ser un factor predictivo valuable del riesgo leucémico.

La macrocitosis la cual aparece después del tratamiento, ha sido reconocida como un signo temprano de preleucemia. Los factores conocidos para aumentar el riesgo leucémico en la enfermedad de Hodgkin son la terapia citotóxica con quimioterapia y radioterapia combinadas, repetición después con MOPP y personas mayores de 40 años. Pacientes que recibieron radioterapia únicamente no parecen tener un elevado riesgo de adquirir leucemia secundaria.

## X

## CONCLUSIONES

En el transcurso de esta revisión bibliográfica se pudo observar que ciertas radiaciones, así como algunas sustancias químicas pueden causar leucemia.

Este riesgo leucémico va a depender de varios factores, como pueden ser:

- a) El tipo de radiación: Rayos alfa, beta y gama producidos por las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki; radiación emitida por  $\text{Sr}^{90}$ ,  $\text{I}^{131}$ ,  $\text{Pu}^{234}$  y americio en pruebas nucleares y desde plantas nucleares; radiación terapéutica con  $\text{P}^{32}$ ,  $\text{I}^{131}$  y rayos "X"; radiación emitida por rayos "X" en radiación diagnóstica.
- b) La dosis de radiación: Más de 100 rads de rayos alfa, beta y gama emitidos en las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki; 100 rads por año de rayos "X" en radiólogos; 2000 rads de rayos "X" en pacientes espondilíticos; 200 rads de rayos "X" en pacientes con agrandamiento del timo; menos de 200 rads de rayos "X" en pacientes con cáncer cervicouterino; 100 rads de rayos "X" en enfermedades reumáticas.
- c) La edad del paciente en el momento de la radiación: Individuos jóvenes y expuestos excesivamente sufrieron la mayor incidencia leucémica después de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki; personas mayores expuestas a quimioterapia y radioterapia sufrieron la mayor incidencia leucémica.
- d) Depende también de la extensión y frecuencia de la radioterapia.
- e) El tipo de quimioterapia: Agentes alquilantes y algunas nitrosoureas.

- f) La dosis administrada y la duración de la quimioterapia.
- g) El tipo de enfermedad primaria a la cual se le administró radioterapia y/o quimioterapia para su curación: Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, policitemia vera, cáncer del ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, artritis reumatoide, retinoblastoma y psoriasis.
- h) Estado físico y fisiológico de la persona.
- i) Predisposición leucémica familiar.
- j) Alcoholismo, dieta, obesidad, tabaquismo y falta de ejercicio.
- k) La forma física y química del elemento producido por la fisión nuclear.
- l) Exposición a sustancias químicas como es el benceno.

La leucemia después de la exposición a radiaciones o sustancias químicas tiene un período de latencia al riesgo leucémico de aproximadamente 3 años, de los 6-8 años alcanza su mayor riesgo leucémico y posteriormente empieza a declinar, hasta aproximadamente 15 años.

Las leucemias más frecuentes debidas a las diferentes exposiciones por sustancias químicas y radiaciones fueron:

- a) Leucemia crónica mielocítica, leucemia aguda mieloblástica y probablemente leucemia aguda linfoblástica en sobrevivientes a las explosiones de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki.
- b) Leucemia aguda linfoblástica en infantes expuestos a radiaciones emitidas por plantas nucleares.
- c) Leucemia aguda mieloblástica en personas expuestas a campos magnéticos y eléctricos.
- d) Leucemia crónica mielocítica, leucemia aguda mieloblástica y leucemia aguda linfoblástica en pacientes que reci-

bieron radioterapia con rayos "X".

- e) Leucemia aguda mieloblástica o leucemia crónica mielocítica en personas que recibieron rayos "X" y P<sup>32</sup>.
- f) Leucemia aguda mieloblástica, leucemia promielocítica, - leucemia eritroblástica y leucemia aguda linfoblástica en trabajadores expuestos al benceno.
- g) Leucemia aguda no linfocítica en pacientes expuestos a radioterapia y/o quimioterapia.

Esta recopilación de datos permitió establecer un programa epidemiológico para realizar una encuesta prospectiva o retrospectiva de estudios clínicos.

Dicha encuesta epidemiológica de leucemias comprende:

- 1.- Nombre.....
- 2.- Edad.....
- 3.- Sexo.....
- 4.- Raza.....
- 5.- Nacionalidad.....
- 6.- Lugar de residencia:
  - Anterior.....
  - Actual.....
- 7.- Diagnóstico definitivo.....
- 8.- Enfermedades primarias.....
- 9.- Ocupación:
  - Anterior.....Tiempo.....
  - Actual.....Tiempo.....
- 10.- Exposición a radiaciones:
  - Radiación ambiental: Dosis.....Tiempo.....
  - Frecuencia.....
  - Radiación profesional(empleo): Dosis.....
  - Tiempo.....Frecuencia.....
  - Edad en el momento de la radiación.....

- 11.- Exposición a sustancias químicas:  
 Tipo de tóxico.....Dosis.....  
 frecuencia.....Tiempo de exposición.....  
 .....Edad en el momento de la ex  
 posición.....
- 12.- Exposición a medicamentos:  
 Tipo de medicamento.....  
 dosis.....Frecuencia.....  
 Tiempo de exposición.....Edad en -  
 el momento del tratamiento.....
- 13.- Exposición a quimioterapia y radioterapia:  
 Tipo de radiación y medicamento.....  
 .....Dosis.....  
 Frecuencia.....Tiempo.....  
 Edad.....
- 14.- Antecedentes perinatales:  
 Edad de la madre durante el embarazo.....  
 No. de embarazo..... Curso del embarazo(Radiación,  
 tabaquismo, alcoholismo, infección).....
- 15.- Antecedentes heredofamiliares.....
- 16.- Toxicomanías:  
 Tabaquismo..... Alcoholismo.....Café.....  
 Otros.....
- 17.- Dietas.....Obesidad.....  
 Ejercicio físico.....
- 18.- Habitación(material de construcción).....
- 19.- Utensilios domésticos(material).....
- 20.- Agua(pozo, potable, río, arroyo).....



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Díaz-Perches., Piña M.  
Enfermedades neoplásicas.  
IV Seminario de Investigación Clínica, Perspectiva de Investigación en Salud. Programa Universitario de Investigación Clínica, UNAM. Oct. 20, 1984:181-206.
- 2.- Gunz F., Baikie A.G.  
Leucemia-3th ed., Grune & Stratton. New York, 1974:33-100.
- 3.- George S.E.  
Design and Evaluation of Leukaemia Trials.  
Clinics in Haematology. 7(2):228-1978.
- 4.- Bennett, J.M. EtAl.  
Proposals for the Classification of Acute Leukaemia.  
French-American-British Cooperative Group.  
British Journal Haematology. 33:451-58; 1976.
- 5.- Davidsohn, Israel, Bernard Henry John.  
Diagnóstico Clínico por el Laboratorio.  
Salvat Editores S.A.- 1979. Cap. 4, pags. 274-291.
- 6.- Rapaport Samuel I.  
Introducción a la Hematología.  
Salvat Editores S.A.- 1981  
164-197. Cap. 15.
- 7.- William J., Williams M.D., Beutler D.E., Wayne R. R.  
Hematología. Tomo I, Caps:80,82,84,85. Pags.: 714-717,  
721-737, 741-744, 694-705. 1975.
- 8.- Estapé R.J.  
Oncología Médica. 1978; Vols.:14, Pags:1033-1079.
- 9.- Charles F.B., King R.E.  
Atomic Medicine.  
1964. Cap.:7, Pags:158-583.
- 10.- Raphael B.S., Charles A.L.  
Acute Lymphoblastic Leukemia with Monosomy 7 in a Hiroshima survivor 37 years after the bomb.  
Jama, Aug. 5, 1983:250(5): 640-641.

- 11.- Maxwell M. Wintrobe, G. Richard Lee, Dane R. Boggs, Thomas C. Bithey, John W. Athens, John Foester.  
Clinical Hematology. 1976. Caps:46. Pags: 1450-1463.
- 12.- Joel B. Brodsky, Peter G. Groer; Robert Liddell, Toranosuke Ishimaru and Michito Ichimaru.  
Temporal Analysis of a Dose-Response Relationship: Leukaemia Mortality in Atomic Bomb Survivors.  
Radiation Research. Sep. 1984,99(3):547-561.
- 13.- Andrew D. Jacobs, and Robert Peter Gale.  
Recent Advances in the Biology and Treatment of acute - Lymphoblastic Leukaemia in Adults.  
The New England Journal of Medicine. Nov.8, 1984; 311 (19):1219-1231.
- 14.- Carl J. Johnson.  
Cancer and Infant Mortality Around a Nuclear Power Plant.  
AJPH, October 1983; 73(10):1218-19.
- 15.- R.Russell Jones, G.B. Schofield.  
Leukaemia and Sellafield.  
The Lancet. August 25,1984;467-468,2(8400).
- 16.- Epidemiology Versus Radiology.  
The Lancet. 1986, mar 1;1(8479):480-481.
- 17.- John Urquhart, James Cutler, Michael Burke.  
Leukaemia and Lymphatic Cancer in Young People near Nuclear Installations.  
The Lancet. February 15,1986; 1(8477):384-385.
- 18.- A.W. Craft, S.Openshaw, J.Birch.  
Apparent Clusters of Childhood Lymphoid Malignancy in North England.  
The Lancet. July 14,1984;96-97.
- 19.- James Cutler.  
Sellafield, Seascale and Stem Cells.  
The Lancet, November 17,1984; 2(8412);1161.
- 20.- The Main Lesson From Sellafield.  
The Lancet. August 4,1984; 2(8397):266-267.

- 21.- A.W.Craft, S.Openshaw.  
Childhood Cancer in West Cumbria.  
The Lancet. February 16, 1985; 1(8425):403-404.
- 22.- R.H.Clarke.  
Sellafield Discharges and Childhood Leukaemia.  
The Lancet. September 15, 1984; 2(8403):636.
- 23.- Richard Wakeford.  
Seascale and Cancer.  
Nature. November 21, 1984; 312(5991):191.
- 24.- C.R. Gillis, D.J.Hole.  
Childhood Leukaemia in Coastal Areas of West Scotland  
1969-1983.  
The Lancet. October 13, 1984; 2(8407):872.
- 25.- M.A.Heasman, I.W.Kemp, Anne-Marie MacLaren, P.Trotter,  
C.R.Gillis, D.J.Hole.  
Incidence of Leukaemia in Young Persons in West of Scot-  
land.  
The Lancet. May 26, 1984; 1(8387):1188-1189.
- 26.- H.J. Dunster.  
Discharges from Sellafield.  
The Lancet. October 13, 1984; 2(8407):873.
- 27.- B.Peterson.  
Oncologia.  
Russia 1980; Cap:23; Pags.:381-403.
- 28.- Murray M. Finkelstein.  
Mortality and Cancer Frequency Among Military Nuclear  
Test(Smoky) Participans.  
JAMA. August 3, 1984; 252(5):627-628.
- 29.- Glyn G. Caldwell, Delle Kelley, Matthew Zack, Henry Falk  
Clark W. Heath Jr.  
Mortality and Cancer Frequency Among Military Nuclear -  
test (smoky) Participans, 1957 Through 1979.  
JAMA. August 5, 1983; 250(5): 620-624.
- 30.- William E. Wright, John M.Peters, Thomas M.Mack.  
Leukaemia in Workers Exposed to Electrical and Magnetic  
Fields.  
The Lancet. November, 20 1982; 2(8308):1160-1161.

- 31.- Michel Coleman, Janine Bell, Richard Skeet.  
Leukaemia Incidence in Electrical Workers.  
The Lancet. April 30, 1983; 1(8331):982-983.
- 32.- N.E. Pearce, R.A. Sheppard, J.K. Howard, J. Fraser, B.M. Lilley.  
Leukaemia in Electrical Workers in New Zealand.  
The Lancet. April 6, 1985; 1(8432):811-812.
- 33.- Eugenia E. Calle, David A. Savitz.  
Leukaemia in Occupational Groups with Presumed Exposure to Electrical and Magnetic Fields.  
The New England Journal of Medicine. Dec. 5, 1985; 313(23) 1476-1477.
- 34.- Samuel Milham Jr.  
Mortality from Leukaemia in Workers Exposed to Electrical and Magnetic Fields. New England Journal of Medicine.  
Jul. 1982; 307(4): 249.
- 35.- Raymond B. Wangler, Peter M. Bradley, W.D. Clift, David Davidson, Lawrence Higgins, Kerry Sandstrom, Roger Stephens.  
Leukaemia Risk in Amateur Radio Operators.  
The Lancet. June 29, 1985; 1(8444): 1516.
- 36.- Charles E. Land, Frank W. MacKay, Estella G. Machado.  
Childhood Leukaemia and Fallout from Nevada Nuclear Test.  
Science. January 13, 1984; 223(4632): 139-144.
- 37.- Electromagnetism and Cancer.  
The Lancet. January 29, 1983; 1(8318):224.
- 38.- J.A. Bonnell.  
Leukaemia and Electrical Workers.  
The Lancet. May 21, 1983; 1(8334):1168.
- 39.- Michel Coleman.  
Leukaemia Mortality in Amateur Radio Operators.  
The Lancet. July 13, 1985; 2(8446):106-107.
- 40.- Robert D. Currier, J. Seager.  
"Silent Keys": Leukaemia Deaths.  
The Lancet. May 11, 1985; 1(8437):1095-1096.

- 41.- Samuel Milham Jr.  
Silent Keys:Leukaemia mortality in Amateur Radio Operators.  
The Lancet. April 6, 1985;1(8432):812.
- 42.- Paul S. Ritch, Tom Anderson, Gerald A. Hanson and Anthony V. Pisciotta.  
Chronic Granulocytic Leukaemia Following Radiation Therapy for Hodgkin's Disease.  
Cancer. August 1,1983;52(3):462-464.
- 43.- Fred Rosner, Hans W. Grünwald, David E. Trentham, James A. Belli, Williams D. Bloomer, Ronald J. Anderson, Judith A. Buckley, Edward J. Goetzel, John R. David, Frank Austen.  
Lymphoid Irradiation for Rheumatoid Arthritis (continued)  
New England Journal of Medicine. August 5, 1982; 307(6); 375-376.
- 44.- F. Toolis, B.Potter, Allan and A.O. Langlands.  
Radiation-Induced Leukemias in Ankylosing Spondylitis.  
Cancer. October 1,1981;48(7):1582-1585.
- 45.- G. Auclerc, C.Jaquillat, M.F. Auclerc, M.Well, J.Bernard.  
Post-Therapeutic Acute Leukemia.  
Cancer. December 1979; 44(6):2017-2025.
- 46.- P. G. Smith, Richard Doll.  
Mortality Among Patients with Ankylosing Spondylitis after a Single Treatment Course With X Rays.  
British Medical Journal. February 13, 1982; 284(6314): 449-460.
- 47.- Athena Linos, Joel E. Gray, Alan L. Orvis, Robert A. W. Michael O'Fallon and Leonard T. Kurland.  
Low-Dose Radiation and Leukemia.  
The New England Journal of Medicine. May 15,1980; 302 (20):1101-1105.
- 48.- Mark H. Greene, John D. Boice Jr., Benjamin E. Greer, - John A. Blessing and Alon J. Dembo.  
Acute nonlymphocytic Leukemia After Therapy With Alkylating Agents for Ovarian Cancer.  
The New England Journal of Medicine. December 2,1982; - 307(23): 1416- 1421.

- 49.- Murray B. Urowitz, Walter D. Rider.  
Myeloproliferative Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Total Body Irradiation.  
The American Journal of Medicine. January 21, 1985; 78 (suppl 1A): 60-63.
- 50.- Frederick P. John B. Little, N. Torbenbech-Hansen, Malcolm C. Paterson, Colin Arlett, Marc B. Garnick, Robert J. Mayer.  
Acute Leukemia after Radiotherapy in a Patient with Turcot's syndrome.  
The American Journal of Medicine. February 1983; 74(2): 343-348.
- 51.- Jens Pedersen-Ejergaard and Severin Olesen Larsen.  
Incidence of Acute Nonlymphocytic Leukemia, preleukemia and Acute Myeloproliferative Syndrome up to Years after Treatment of Hodgkin's Disease.  
The New England Journal of Medicine. October 14, 1982; 307(16):965-970.
- 52.- Mark H. Greene, Robert C. Young, John M. Merrill and Vincent T. Devita.  
Evidence of a Treatment Dose Response in Acute Nonlymphocytic Leukemias Which occur after Therapy of Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Cancer Research. April 1983; 43(4): 1891-1898.
- 53.- Benjamin Brenner, Anna Carter, Rivka Sharon, Ilana Tatarsky.  
Acute Leukemia Following Chemotherapy and Radiation Therapy- A Report of 15 cases.  
Oncology. 1984; 41(2):83-87.
- 54.- B.D. Goldstein, C.A. Snyder, S. Laskin, L. Bromberg, R.E. Albert and N. Nelson.  
Myelogenous Leukemia in Rodents Inhaling Benzene.  
Toxicology Letters. October 1982; 13(3-4):169-173.
- 55.- Benzene Inhalation Produce Leukemia in Mice.  
Toxicology and Applied Pharmacology. September 15, 1984; 75(2): 358-361.
- 56.- H.G.S. Van Raalte, P. Grasso, Linda Rosenstock.  
Leukemia and Benzene.  
Annals of Internal Medicine. December 1983; 99(6):885-886.

- 57.- Antonio Tabillio, Alain Herrera, Marie-Francoise D' Agay, William Vainchenker, Christian Allard, Jean Pierre Clauvel and Janine Breton-Gorius.  
Therapy-Related Leukemia Associated with Myelofibrosis. Cancer. October 1, 1984; 54(7): 1382-1390.
- 58.- John D. Boice, Mark H. Greene, John Killen Jr., Susan S. Ellenberg, Robert J. Keehn, Eleanor McFadden, T. Timothy Chen and Joseph F. Fraumeni Jr.  
Leukemia and Preleukemia after Adjuvant Treatment of -- Gastrointestinal Cancer with Semustine (methyl-CCNU). The New England Journal of Medicine. Nov. 3, 1983; 309 (18): 1079-1083.
- 59.- Aimery de Gramont, Ernest Rioux, Paul Fortin, Claude - Shields.  
Acute Leukemia Secondary to Lung Cancer. Oncology. 1985; 42(2): 107-111.
- 60.- Leroy M. Parker, Mark M. Greene, John D. Boice Jr., Benjamin E. Greer, John A. Blessing, Alon J. Dembo.  
Leukemia After Treatment of Ovarian Cancer with Alkylating Agents. The New England Journal of Medicine. June 9, 1983; 308 (23): 1422.
- 61.- Jens Pedersen-Bjergaard, Jens Ersboll, Hilda Mygind Sorensen, Niels Keiding, Severin Olesen Larsen, Preben - Philip, Mogens Salling Larsen, Henrik Schultz, Nis Nielsen.  
Risk of Acute Nonlymphocytic Leukemia and Preleukemia - in Patients Treated with Cyclophosphamide for Non-Hodgkin's Lymphomas. Annals of Internal Medicine. August 1985; 103(2): 195-200.
- 62.- S.H. Advani, Doval R. Gopal, C.N. Nair, P.M. Kutty Therapy-Related Leukemia. Oncology. 1983; 40(4): 268-272.
- 63.- J.M.A. Whitehouse.  
Risk of Leukemia Associated with Cancer Chemotherapy. British Medical Journal. January 26, 1985; 290(6464): 261-263.

- 64.- Paul Calabresi.  
Leukemia after Cytotoxic Chemotherapy a Pirrhic Victory.  
The New England Journal of Medicine. Nvember 3, 1983;  
309(18):1118-1119.
- 65.- Les White, Jorge A.Ortega, Kuang L.Ying.  
Acute Non-lymphocyte Leukemia Multimodality Therapy for  
Retinoblastoma.  
Cancer. February 1,1985;55(3):496-498.
- 66.- Aimery de Grammont, Ernest Rioux, Yvan Drolet, Jean -  
Marie Delage.  
Study of Erythrocyte mean corpuscular volume during cy-  
totoxic therapy as a Predictive Parameter of the Risk  
of Secondary Leukemia in Hodgkin's Disease.  
Cancer Treatment Reports. December 1984; 68(12)1467-  
1470.
- 67.- Harvey E. Finkel, Fred Rosner, Hans W. Grünwald, John D.  
Boice Jr., Mark H.Greene, John Y.Killen Jr., Joseph F.  
Fraument Jr.  
Acute Leukemia after Adjuvant Therapy of Gastrointestinal  
Cancer with Semustine(methyl-CCNU).  
The New England Journal of Medicine. April 19, 1984;  
310(16):1057-1058.
- 68.- Mark H.Greene, John D. Boice Jr., Thomas A.Strike.  
Garmustine as a Cause of Acute Nonlymphocytic Leukemia.  
The New England Journal of Medicine. August 29,1985;  
313(9):579.
- 69.- P.V. Harrison, D.W.Gorst, J.S.Fennell, G.S. Higgins.  
Methotrexate, Psoriasis and Malignancy.  
The Lancet. April 28, 1984;1(8383):966-967.
- 70.- S. Lakhani, R.N. Davidson, F.Hiwaizi, R.A.Marsden.  
Razoxane and Leukaemia.  
The Lancet. August 4, 1984;2(8397):288-289.
- 71.- Acute Leukaemia Developing after Intensive Chemotherapy  
for Small Cell Cancer of the Lung.  
Cancer Treatment Reports. Jan. 1983;67(1):100-101.
- 72.- T. de White, H.A.Blacklock, B. de Pauw and Haanen.  
Allogenic Bone Marrow Trnplantation in a Patient whit  
acute Myeloid Leukemia Secondary to Hodgkin's Disease.  
Cancer. April 1,1984;53(7):1507-1508.



- 73.- G. Papa, F.R.Mauro, A.P.Anselmo, G.Alimena, S.Amadori, E.D.Arcangelo, D.Giannarelli, A.Bosi, G.Balesi, M.Fiacchini, P.Mazza, L.Babini, E.Emiliani, R.Maurizi, Enrici and C.Biagini.  
British Journal of Haematology. Sep. 1984;58(1):43-52.  
Acute Leukaemia In Patients Treated For Hodgkin's Disease.
- 74.- German A.Gomez, Kamlesh K.Aggerwal, Tin Han.  
Post-Therapeutic Acute Malignant Myeloproliferative Syndrome and Acute Nonlymphocytic Leukemia in non-Hodgkin's lymphoma.  
Cancer. December 1, 1982; 50(11):2285-2288.
- 75.- Hans H.Grünwald, Fred Rosner.  
Acute Myeloid Leukemia Following Treatment of Hodgkin's Disease.  
Cancer. August 15, 1982; 50(4): 676-683.
- 76.- Steven F. Duane, Bruce A. Peterson, Clara D. Bloofield, Sheryl D. Michels, David D. Hurd.  
Response of Therapy-Associated Acute Nonlymphocytic Leukemia to Intensive Induction Chemotherapy.  
Medical and Pediatric Oncology. 1985;13(4):207-213.
- 77.- Y.Sidi, B.Shindell, A.Rothem, D.Garfinkel, J.Pinkhas.  
Chronic Lymphocytic Leukemia Following Treatment for - Hodgkin's disease.  
Acta Haematology. 1983; 69(1):67-68.
- 78.- Acute Promyelocytic Leukemia Following ABVD( doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) and Radiotherapy for Hodgkin's Disease.  
Cancer Treatment Reports. June 1983;67(6):603-604.
- 79.- Jean P. Boivin and George B.Hutchison.  
Leukemia and Other Cancers after Radiotherapy and Chemotherapy for Hodgkin's disease.  
JNCI. October 1981;67(4):751-758.