

Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento

M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra

Resumen

Cada vez es más frecuente la supervivencia de los niños con cáncer, merced a los avances en el diagnóstico y tratamiento. Ello sin embargo conlleva la aparición de efectos secundarios, tanto precoces como tardíos, incluso pasados años, por lo que es necesario conocerlos y tratarlos adecuadamente. El tratamiento debe involucrar a un equipo multidisciplinar, oncólogos, pediatras, endocrinólogos, ginecólogos, cardiólogos, médicos de familia, psicólogos, trabajadores sociales, que debe trabajar coordinadamente para evitar, en lo posible, secuelas a largo plazo.

Como se sabe estos niños son más susceptibles al desarrollo de un segundo tumor, y presentan mayor morbilidad por el tratamiento recibido, sea quimioterapia, cirugía, radioterapia local y/o irradiación corporal total, implicándose sistemas como el cardiovascular, neuro-cognitivo, endocrino¹ entre otros. Todo ello es de especial importancia debido a los cambios propios de crecimiento y desarrollo puberal en este tiempo de la vida. Los pacientes son controlados, en general, por oncólogos pediatras, pero una vez se hacen adultos no existe una estructura organizada de seguimiento.

En este artículo trataremos:

- Datos de supervivencia del cáncer
- Efectos 2º según el tratamiento recibido y en particular los endocrinológicos
- Seguimiento recomendado: revisión de guías clínicas
- Propuestas para el *screening* de alteraciones endocrinas y seguimiento

Datos de supervivencia del cáncer

La patología oncológica pediátrica representa en España la segunda causa de muerte en niños de 0-14 años. Sin embargo, los avances en el tratamiento del cáncer y la mejoría de los cuidados de soporte en estos niños, ha hecho que las tasas de supervivencia actuales a los 5 años sean elevadas en EE.UU., 76,1-80%², y también en España, 78%³, según datos del Registro Tumores Infantiles en España (RNTI-SEHOP).

Datos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009 "Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud"⁴, publican que la incidencia de cáncer infantil en España es similar a la de Europa, y se mantiene estable. Aproximadamente 140 casos por millón de niños de 0-14 años son diagnosticados al año (entre 900-950 niños cada año). En la actualidad, el RNTI ha registrado para el conjunto de España 19.798 nuevos casos desde principios de los años 80; de ellos, 18.918 (96%) son en menores de 14 años².

En 2010 Peris-Bonet *et al* han publicado datos del RNTI⁵ de incidencia y supervivencia de cáncer infantil en España. La incidencia total entre 1983-2002 fue de 155/10⁶ casos. Los tumores hematológicos representan el 42% y los sólidos el 58%. Las leucemias fueron los más frecuentes, seguidos de tumores del SNC y linfomas en tercer lugares; menos frecuentes son los tumores del sistema nervioso simpático, tejidos blandos, hueso y tumores sólidos. La supervivencia general a los 5 años para todos los casos entre 1991-2002 fue de 74% (95% IC 72.5-75.5%), incrementándose con la edad. Los tumores hematológicos y sólidos (exceptuando los del SNC) tuvieron la mejor tasa de supervivencia. Este patrón coincide con los datos de incidencia en Europa y EE.UU.

El registro Eurocare-5⁶ que monitoriza la supervivencia del cáncer, y en el que participan 29 países Europeos, evidencia que los mayores avances en el tratamiento del cáncer a partir de 2007 han resultado en una mejoría de la supervivencia en Europa. Las diferencias encontradas entre los países pueden deberse a diferencias en el diagnóstico precoz o en los protocolos utilizados, pero también a susceptibilidad genética, comorbilidad o estatus socioeconómico, factores estos que merecen un continuo estudio para minimizar las diferencias. En el caso de los niños de 0-14 años con diagnóstico de LLA en Europa entre 2000-2002 más del 77% se estima que están curados, mejorando estos datos desde 1982^{7,8}.

El disponer de protocolos de tratamientos con la menor toxicidad posible y que garantice los mejores resultados de curación, es el objetivo fundamental en la oncología pediátrica en el tratamiento de estos niños. Modificaciones en la quimioterapia con regímenes híbridos limitan la exposición a agentes alquilantes, como antraciclinas, procarbazona y bleomicina y así posiblemente disminuirá la prevalencia de estos efectos.

Complicaciones endocrinas

Finalizado el tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de médula ósea o de precursores hematopoyéticos) se inicia una nueva etapa con el control de los efectos tardíos del tratamiento. Es importante conocer que estos efectos 2^{os} pueden aparecer tras años del tratamiento, y su daño puede ser progresivo e irreversible. Indudablemente, el riesgo está directamente relacionado con el tratamiento recibido.

En una cohorte de 14.357 supervivientes de cáncer infantil de 26 centros americanos y canadienses diagnosticados entre 1970-1986, el *Children Cancer Oncology Group* (CCOG) reporta que dos tercios desarrollarán un problema crónico, y en más de un tercio este será grave⁹. Comparando la morbilidad de estos pacientes con sus hermanos (4.032), encuentran un incremento 8 veces mayor de sufrir un problema grave de salud.

Los problemas endocrinos se encuentran entre los más frecuentes, afectando al 20-50% de los supervivientes¹⁰, con repercusión en el crecimiento, pubertad, la fertilidad, tiroides, el hueso y la composición corporal. Por tanto los endocrinos pediatras debemos estar involucrados en la atención a estos niños. Un estudio japonés¹¹ publicado en 2008 reporta problemas endocrinos en niños con cáncer que acudieron a un centro endocrinológico, en un 67%. Un estudio más reciente de Patterson *et al*¹² describe los problemas endocrinológicos detectados en un programa de seguimiento multidisciplinar

que utiliza las guías clínicas de seguimiento de estos niños *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers* (COG LTFUG), y encuentran alteración endocrina en el 57.6% de los tratados, y múltiples problemas endocrinos en el 22.7%; los más habituales, problemas del peso, 30%, alteraciones de la función gonadal, 25.2%, y del crecimiento en 19.4%. El mayor riesgo lo presentan el grupo con más edad al diagnóstico y los que recibieron trasplante de células hematopoyéticas.

Según el tipo de tratamiento, el riesgo de desarrollar efectos 2^a tras la Radioterapia (Rd) depende de la dosis total, el número de fracciones, la programación del tiempo de recuperación tisular entre dosis (se aconseja sea <2Gy por sesión y no más de 5 fracciones/semana) y del lugar donde se haya recibido. El daño se produce de manera progresiva e irreparable, pudiendo aparecer mucho tiempo después de finalizar el tratamiento, lo que obliga al seguimiento a largo plazo, para detectarlo a tiempo e iniciar el oportuno tratamiento sustitutivo. Los tumores cerebrales, de nasofaringe, u otros tumores con irradiación corporal total como preparación del trasplante de médula ósea, son más susceptibles de radioterapia.

La fisiopatología no se conoce con exactitud. Dosis altas de radiación dañan tanto el hipotálamo como la hipófisis, pero con dosis menores no está claro el origen del daño. Chieng¹³ analiza el tema y concluye que la causa es el daño directo a las células hipotálamo-hipofisarias (H-H) más que la alteración del flujo sanguíneo al hipotálamo. Sobre cómo la edad influye en el impacto de la radiación sobre el eje, existen datos controvertidos en la literatura, demostrando unos estudios mayor riesgo a menor edad¹⁴. La disfunción hipotálamo-hipofisaria es tiempo dependiente, incrementándose tanto la incidencia como la severidad hormonal conforme aumenta el tiempo de seguimiento debido a la atrofia 2^a de la hipófisis.

El hipotálamo es más radio sensible que la hipófisis. Con bajas dosis de radiación (<30Gy) se produce déficit de hormona de crecimiento (GH) aislada en el 30% de pacientes, y pubertad precoz (PP) en algunas niñas; dosis entre 30-50Gy aumentan la proporción del déficit de GH hasta un 50-100%, pudiendo producirse alteraciones en gonadotropinas¹⁵, PP en ambos sexos, TSH y ACTH (20-30, 3-9 y 3-6% respectivamente); dosis mayores de 60Gy producen deficiencia múltiple hormonal entre 30-60% de los pacientes seguidos a 10 años, e hiperprolactinemia.

La secreción de GH es la más sensible a la radiación, seguida de las de gonadotropinas, ACTH y TSH. El déficit de GH es por ello el más frecuente, y puede aparecer hasta 10 años después del trata-

miento, incluso con dosis fraccionadas y tan bajas como 10-12Gy. Esta afectación es particularmente importante en las etapas de mayor crecimiento

En los niños que precisan irradiación corporal total, al efecto de la radiación en la zona cráneo-espinal y el cerebro, hay que añadir los efectos sobre los órganos endocrinos. También hay que tener en cuenta que son pacientes en los que el riesgo se incrementa por tratamientos más agresivos.

Los efectos de la quimioterapia son menos severos que la Rd, y pueden producir disfunción gonadal, dislipemia, osteopenia y osteoporosis. Los agentes alquilantes, metales pesados y alquilantes no clásicos son los **más agresivos, por este orden (ciclofosfamida, ifosfamida, procarbazona, busulfán, melfalan, tiotepa)**, seguidos de nitrosoureas (CCNU Lomustine, BCNU Carmustine) y Cisplatino.

El trasplante de células hematopoyética produce alteraciones debidas al régimen preparatorio que precisa, altas dosis de quimioterápicos e irradiación corporal total, y exacerbarse si hubo tratamientos previos antitumorales.

Alteraciones en el crecimiento. El crecimiento puede verse alterado por problemas en la secreción de GH¹⁶ (tras cirugía hipofisaria o Rd craneal), alteración del crecimiento vertebral (tras radioterapia a la médula espinal), de la homeostasis mineral ósea (2ª a tratamiento con corticoides), inmovilización y problemas nutricionales¹⁷. A su vez, la pubertad precoz, presente con frecuencia, y el hipotiroidismo primario pueden agravar el problema.

Se aconseja monitorizar el crecimiento, la talla de pie y sentada, peso, BMI, estadio puberal y pliegues subcutáneos, y seguir hasta la talla final. Si se altera la velocidad de crecimiento es necesario medir la GH con test de estímulo (la hipoglucemia insulínica es el *gold standard*) y en caso de déficit, iniciar tratamiento sustitutivo pasados 2 años de la remisión. En el caso de los craneofaringiomas, el tratamiento se puede iniciar más precozmente.

Alteraciones tiroideas. Frecuentes tras el tratamiento con Rd, por afectación del eje hipotálamo-hipofisario o por daño directo sobre la glándula. Factores de riesgo para HT 1ª tras radiación del cuello (dosis >18G), se encuentran el sexo femenino, mayor edad, y la dosis de radiación, con mayor riesgo tras 5 años de la irradiación. La quimioterapia puede potenciar este efecto. Pueden aparecer, también, hipertiroidismo y tumores¹⁸. Se recomienda que a los niños que hayan recibido Rd al cuello, cerebro o médula espinal se les controle su función tiroidea al finalizar el tratamiento y a intervalos regulares a lo largo de su vida. No existe evidencia de la necesidad de estudios ecográficos seriados.

Alteraciones gonadales. La mayoría de niñas y adolescentes se curan con regímenes de tratamiento no esterilizantes, pero queda el riesgo de un período reproductivo más corto¹⁹. La quimioterapia intensiva, especialmente con agentes alquilantes, puede también dañar el ovario, acelerar la depleción de oocitos, disminuir la fertilidad y provocar menopausia prematura.

En varones, el epitelio germinal del testículo es más sensible que las células de Leydig a la radioterapia. Dosis de 4Gy pueden producir azoospermia, mientras que son necesarias dosis >20Gy en prepuberales y >30 en postpuberales para que se produzca insuficiente producción de testosterona.

Existe preocupación sobre el teórico riesgo de que la quimioterapia y Rd pueden causar mutaciones y cambios en el DNA del oocito. Estudios en animales han demostrado malformaciones utilizando oocitos expuestos a quimioterapia, en diferentes estadios de maduración. Hasta el momento no se ha comprobado un aumento de incidencia de malformaciones en supervivientes. Hay que hacer seguimiento estrecho de niños nacidos tras reproducción asistida utilizando inmaduras espermatogonias.

En varones se debe vigilar el desarrollo puberal, valorando los estadios de Tanner, y el volumen testicular. En general, un volumen menor de 12 ml se correlaciona con alteraciones de la espermatogénesis. Se aconseja determinar rutinariamente FSH, LH, Inhibina B (marcador de las células de Sertoli en adultos) y testosterona. El seminograma nos da la información del funcionamiento de las células de Sertoli.

En niñas con irradiación intracraneal, es preciso controlar su desarrollo puberal de manera periódica, al acabar el tratamiento. Se aconseja medir al principio del ciclo la FSH, inhibina B y estradiol, y realizar una ecografía ovárica para valorar la reserva ovárica. Si se detecta un fallo ovárico es necesario instaurar tratamiento hormonal sustitutivo, para conseguir una óptima mineralización, preservar la salud cardiovascular, y mejorar el desarrollo del útero.

Para preservar la fertilidad si el paciente ha finalizado la pubertad y va a recibir tratamiento gonadotóxico, se debe considerar la criopreservación del semen y de oocitos respectivamente. En niños en edad peripuberal las opciones son más limitadas. Los avances se centran en la criopreservación del tejido ovárico y testicular, para autotrasplantarlo después del tratamiento o madurarlo *in vitro* por técnicas de fertilización.

Obesidad y síndrome metabólico (SM). La mayoría de trabajos demuestran una prevalencia de obesidad y SM en supervivientes de neoplasias infantiles

superior a la esperada en la población general, especialmente en LLA y tumores del SNC.

La ganancia de peso en estos niños estaría relacionada con diversos factores inherentes al propio tratamiento, como uso de glucocorticoides, déficits hormonales (especialmente GH) y daño hipotalámico (cirugía o Rd), junto con otros factores ambientales: comportamiento sedentario con reducción de la actividad física, rebote adiposo precoz, y su trasfondo familiar (factores genéticos, estilo de vida y clase social)²⁰.

Un estudio publicado en 1986 por Zee y Cheu²¹ alertó del incremento de peso observado en el 35% de 414 pacientes con LLA. Desde entonces numerosos trabajos en la literatura médica refrendan este hecho, destacando los trabajos realizados en una cohorte del *Childhood Center Survivor Study*, con 1765 adultos supervivientes de LLA que establecen una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 61%, teniendo como principales factores de riesgo la radiación craneal >20 Gy, sexo femenino y edad menor de 4 años al diagnóstico²²⁻²³. Es importante señalar que los pacientes tratados con irradiación corporal total tienen un aumento de la grasa corporal incluso cuando mantienen un IMC normal²⁴.

Por otro lado, los supervivientes de tumores del SNC desarrollan con frecuencia obesidad de muy difícil control, por la destrucción del núcleo ventromedial del hipotálamo que conlleva la desaparición de estructuras generadores de señales anorexígenas²⁵. Un estudio retrospectivo de 148 supervivientes de tumores cerebrales estableció que los principales factores para el desarrollo de obesidad eran una menor edad al diagnóstico, Rd hipotalámica >50 Gy, asociación a otras endocrinopatías, localización diencefálica del tumor, histología (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico y meduloblastoma) y la extensión de la cirugía²⁶.

El papel de la Rd craneal como factor de riesgo independiente de obesidad se relaciona con dos hechos, el propio déficit de GH y una alteración de la sensibilidad del hipotálamo a la leptina. Diversos estudios han demostrado un incremento de los niveles de leptina en supervivientes tratados con RT craneal con dosis > 20Gy, especialmente en mujeres, que podría deberse a un polimorfismo genético para el receptor de la leptina²⁷⁻²⁸.

Al igual que sucede con la obesidad existen numerosas publicaciones que indican un incremento de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en jóvenes que han sufrido cáncer infantil, especialmente LLA. Un trabajo comparó el riesgo de SM en 1.089 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas *versus* 383 hermanos, con un riesgo de diabetes 3,65 veces superior²⁹. Los principales

factores implicados son la adiposidad abdominal, radioterapia craneal, asociación a otros déficits hormonales y la predisposición genética³⁰.

Estos datos indican que los supervivientes de cáncer infantil precisan un seguimiento clínico y analítico estrecho, que permita una detección y tratamiento precoces de los distintos componentes del Síndrome Metabólico.

Alteraciones óseas: osteoporosis. La pérdida de masa ósea en niños con cáncer se relaciona con diversos factores como son la malnutrición, ausencia de ejercicio físico, efectos del tratamiento quimioterápico y la asociación a déficit hormonales (GH y hormonas sexuales)³¹. Los principales agentes químicos involucrados en las alteraciones de la masa ósea son: dosis acumulada alta de glucocorticoides (>9 g/m²) y de metotrexate (>40 g/m²)³². Un grupo de pacientes especialmente susceptible de sufrir osteopenia es el sometido a trasplante de células hematopoyéticas, debido además de los factores antes expuestos, al efecto nocivo de la radiación corporal total. La inactividad física incrementa el riesgo de osteopenia.

El Children's Oncology Group de EE.UU. recomienda la determinación basal de masa ósea a los dos años de finalizar el tratamiento, e insistir en medidas preventivas, con optimización nutricional y aportes de calcio y vitamina D, fomentar la práctica de ejercicio físico e instaurar tratamiento sustitutivo hormonal en caso de déficit confirmado (GH y esteroides sexuales). El tratamiento con calcitonina y bifosfonatos se reservan para pacientes con fracturas recurrentes.

El seguimiento recomendado a largo plazo: revisión de guías clínicas

Es evidente, por todo lo expuesto anteriormente, la necesidad de *screening* de problemas endocrinológicos en supervivientes y la evaluación de su etiopatogénesis³³. La mayoría de los oncólogos pediatras recomiendan que estos pacientes sean seguidos a lo largo de su vida³⁴, aunque en el momento actual esto no ocurre.

Blaauwbroek³⁵ *et al* analizan la calidad de vida y el estado de salud de supervivientes que no habían sido seguidos en programas específicos de efectos tardíos y concluyen que casi el 40% de estos sufren estos efectos de moderados a graves, y el 33% había sufrido problemas no detectados y que precisaron tratamiento. Zebrack³⁶ en el año 2004 publica las causas por las que los supervivientes no han recibido el adecuado seguimiento, y destaca: falta de entrenamiento y educación sanitaria tanto del paciente como de los médicos de familia que tratan a estos pacientes.

No todos los supervivientes están en riesgo de efectos tardíos, por ello las recomendaciones de vigilancia se deben basar en el riesgo³⁷. El hecho de que se apliquen protocolos con nuevos agentes, que cambien las dosis y la periodicidad, hace que la panorámica de estos efectos tardíos también evolucione a lo largo del tiempo, y sea importante monitorizarla. El término "cuidados basados en el riesgo" fue acuñado por Meadows, Oeffinger y Hudson, como concepto de integración de todos los cuidados de salud de la persona.

Para ayudar a aumentar el conocimiento de los efectos tardíos y mejorar la atención en el seguimiento se han diseñado guías clínicas de seguimiento en diferentes países. Los objetivos de las guías son:

- Dar recomendaciones para el *screening* y manejo de los efectos tardíos, que pueden potencialmente aparecer tras el tratamiento
- Aumentar la sospecha de los potenciales efectos tardíos
- Estandarizar y favorecer el seguimiento a los supervivientes

El grupo de EE.UU de cáncer infantil (*Children's Oncology Group* COG) y en UK, el instituto para la excelencia clínica (NICE) el grupo de leucemia y cáncer infantil (CCLG), y la red de guías de Escocia (SIGN) han publicado recientemente guías actualizadas³⁸.

El *Children's Oncology Group* (COG), dedicado a la investigación del cáncer en la infancia publicó en marzo del 2003 la primera guía *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers* (COG LTFUG), basada en la evidencia. Proponen *screening* en función del tratamiento recibido. Esta guía es revisada periódicamente, por un panel de expertos multidisciplinarios, teniendo en cuenta la bibliografía relevante. La versión más actualizada, 2.0, así como material educativo para pacientes y familias³⁹ están disponibles en la web www.survivorshipguidelines.org. Está pensada para evaluar al paciente 2 años tras finalizar el tratamiento del cáncer⁴⁰. Landier *et al*⁴¹ han realizado un estudio en el que analizan la productividad de estas guías, y encuentran alta productividad en determinadas patologías (endocrinológicas: HC, baja densidad mineral ósea) y escasa en otras.

La guía SIGN (76 y 132), de la *Scottish Intercollegiate guidelines Network*, basada en la evidencia clínica, hace una revisión sistemática de la evidencia disponible en áreas endocrinológicas como son el crecimiento, tiroides, fertilidad. La versión 132 actualiza los temas anteriores, e incorpora el síndrome metabólico y los problemas óseos. Asigna grados

de recomendación (A, mayor nivel de evidencia a D, opinión de expertos) para guiar las decisiones de actuación.

El grupo de estudios de cáncer infantil en el Reino Unido (UKCCSG) ha modificado y actualizado recientemente las guías de seguimiento de efectos tardíos basadas en la terapia, que se desarrollaron por primera vez en 1995⁴². La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), ha publicado resúmenes de información para pacientes basadas en *ASCO Clinical Practice Guidelines* para profesionales de la salud, y están disponibles en ASCO's Cancer.net. Asimismo han publicado en 2013 la guía de preservación de fertilidad⁴³.

Además de estas guías, existen programas como el del *Journey Forward The Livestrong Care Plan* o el de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) diseñados en determinados centros para optimizar el cuidado de estos pacientes⁴⁴.

No obstante, los oncólogos pediatras alertan de la dificultad para implantar estas guías clínicas. El tiempo limitado para cada paciente, la falta de acceso, entrenamiento o familiaridad de estas guías, su formato de valoración ambiguo, o falta de equipamiento para la realización de las pruebas complementarias, son factores que no favorecen la recogida de información correcta.

La implantación de la guía requiere⁴⁵ colaboración multidisciplinar, teniendo un coordinador como responsable que bien pudiera ser una enfermera especialista o un médico.

Los endocrinólogos debemos ser conocedores de estas guías y anticiparnos al desarrollo de los problemas endocrinológicos. En nuestro país no existe un programa organizado para el control de los efectos tardíos del cáncer. Muchos de los riesgos se pueden disminuir previniéndolos, otros con un temprano diagnóstico o instaurando un tratamiento.

Propuestas de *screening* y seguimiento de alteraciones endocrinas

¿Cuándo deberían ser informados estos pacientes de los efectos tardíos del cáncer? La información temprana es crucial. Hablar con los pacientes sobre efectos tardíos del cáncer durante el tratamiento del cáncer o inmediatamente después puede promover un sentimiento de esperanza en el futuro para el paciente y sus familias. Es vital que esta información no se retrase hasta que los síntomas de los efectos tardíos aparezcan, ya que con frecuencia muchos de los pacientes no saben que están en riesgo⁴⁶. Bashore *et al*⁴⁷ en este sentido, analizan el conocimiento que tienen de su enfermedad

Tabla 1. Propuesta de seguimiento de pacientes supervivientes de cáncer infantil.

Nivel 1
Tratamiento con cirugía o QT de bajo riesgo
Control cada 1-2 años por correo o teléfono (enfermera especializada desde la consulta de efectos tardíos del cáncer) vs at. 1ª (médico de familia) Si el paciente experimenta cualquier efecto 2ª, pasar al nivel 2
Nivel 2
Tratamiento QT con efectos tardíos conocidos y dosis bajas Rd craneal <24Gy
Control anual presencial (enfermera esp. en consulta de efectos tardíos) vs at. 1ª (médico de familia debidamente entrenado)
El Oncólogo debería hacer una recopilación de la información obtenida del paciente, de los datos antropométricos, del examen físico y de las exploraciones complementarias, y determinar si el seguimiento debe hacerse por oncología o si hay algún dato de sospecha de efecto tardío y entonces referirlo al nivel 3
Nivel 3
Tratamiento con altas dosis de radioterapia o megaterapia
Control trimestral vs anual
consulta médica de efectos tardíos (at. 1ª vs especializada)
Landier <i>et al.</i> <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2006;46:149–158

(diagnóstico y tratamientos recibidos) así como de efectos tardíos, y detectan una falta de conocimientos, en especial sobre los riesgos posteriores. Por tanto concluyen que la educación debería iniciarse desde el diagnóstico del cáncer, al acabar el tratamiento y durante las visitas de efectos tardíos. Hay que tener en cuenta que la información facilitada a las familias al diagnóstico del cáncer se retiene sólo en el 10-15%, siendo el papel de enfermería clave en este sentido para reeducación.

Al finalizar el tratamiento, el paciente y su médico de familia deben disponer de un resumen de los tratamientos empleados con los quimioterápicos, cirugía y radioterapia (dosis total, fraccionamiento, tiempo de recuperación), y en función de los efectos tardíos posibles diseñar un plan individualizado de seguimiento.

Facilitar folletos informativos sobre los efectos del cáncer puede ser una manera de educar a estos pacientes. El grupo UKCCSG desarrolló uno para utilizarlo en las consultas de efectos tardíos⁴⁸. Su distribución fue un éxito ya que tres cuartos de los pacientes aprendieron algo nuevo, tuvieron intención de modificar algún factor de riesgo (aunque sabemos que solo esto no es suficiente para cambiar un comportamiento), y conciencia de la importancia del seguimiento.

¿Es necesaria una consulta específica de efectos tardíos, para seguir a todos los pacientes tratados en la infancia? El control a seguir en función del

riesgo se puede establecer de diversas maneras: telefónico⁴⁹, por correspondencia⁵⁰ o presencial; en atención 1 o especializada; por enfermería y médicos de atención 1ª debidamente formados, o por especialistas. Uno de los modelos propuestos por SIGN, basado en la intensidad del tratamiento recibido, y que tiene en cuenta el tipo de cáncer, el tratamiento y la edad del paciente se estructura en 3 niveles, y se recoge en la Tabla 1⁵¹.

Aunque estos pacientes no precisan seguimiento específico por oncólogos pediátricos, un estudio realizado por Oeffinger⁵² revela que la mayoría de los programas existentes se desarrollan en centros pediátricos, a cargo de oncólogos pediátricos, sin presencia de médicos de familia, y no hay programas de transición en los que intervengan ambos profesionales. Las dificultades surgen cuando los pacientes son dados de alta de los servicios de oncología pediátricos, una vez finaliza la pubertad. Se debe garantizar la transición de la atención pediátrica especializada (oncología) a los médicos de adultos^{53 54}, tal y como se debería proceder con otros problemas crónicos de la infancia.

En este sentido, *El modelo del hospital de St Jude*⁵⁵ para facilitar la transición de los oncólogos pediátricos a los médicos de la comunidad se ha focalizado en favorecer la educación a los pacientes. Han desarrollado la consulta ACT (After Completion Therapy) desde los 2 años tras finalizar el tratamiento, hasta los 10 años o hasta que cumplan 18 años. Analizan todo el historial clínico, la sa-

lud física y psíquica, y los riesgos, para realizar los *screening* y las intervenciones necesarios, al mismo tiempo que les aportan conocimientos y recursos para que los pacientes sepan defender su adecuado control. Una vez finalizado dicho tiempo, pasan a los médicos de la comunidad con el informe detallado, pero continúan el contacto con la ACT toda la vida.

En conclusión, estamos ante una población que ha sufrido cáncer, cada vez más numerosa (más supervivencia) y más conocedora de los efectos tardíos (más consciente), en la que es necesario que se desarrollen mecanismos para su seguimiento en 2 sentidos:

- *screening* de estos efectos, diagnóstico e instauración de tratamiento precoz
- controlar otros efectos a largo plazo que puedan ir apareciendo con los cambios de protocolos de tratamiento.

La cuestión es cómo se organiza, quien y donde, esta atención especialmente cuando estas personas alcanzan la edad adolescente- adulta. No hay evidencia disponible para definir el óptimo seguimiento. Muchos de los supervivientes todavía son seguidos en centros del cáncer infantil. Urge diseñar programas de atención al cáncer en nuestras comunidades con equipos multidisciplinares en los que exista un registro del cáncer infantil, detalle de los efectos tardíos, guías de seguimiento y análisis protocolizado de efectos en función del riesgo.

Bibliografía

1. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2010;17:R141-R159.
2. Ries L, Eisner M, Kosary C, *et al.* Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda,MD;2008. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
3. Registro Nacional de Tumores Infantiles RNTI-SEHOP. <http://www.uv.es/rnti/>
4. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf.
5. Peris-Bonet R, Salmero D, Martínez-Beneito MA *et al.*, for the Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Annals of Oncology* 2010;21(S3):103-110.
6. Gatta G, Rossi S, Foschi R *et al.*, and the EURO-CARE Working Group. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica* 2013; 98(5):744-752.
7. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009;113(7):1408-1411.
8. Hunger S, Lu X, Devidas M *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:1663-1669.
9. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582.
10. Diller L, Chow Eric J., Gurney James G *et al.* Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:2339-2355.
11. Miyosh Y, Ohta H, Hashii Y *et al.* Endocrinological Analysis of 122 Japanese Childhood Cancer Survivors in a Single Hospital. *Endocrine Journal* 2008; 55:1055-1063 Vol. 55 (2008) No. 6 P 1055-1063.
12. Patterson B, Wasilewski-Masker K, Ryerson A, Mertens A, Meacham L. Endocrine Health Problems Detected in 519 Patients evaluated in a Pediatric Cancer Survivor Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):810-818.
13. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, Chong PN, Tien RD, Su CT. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients. *Am J Neuroradiol* 1991;12:661-665.
14. Gleeson HK and Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:589-602.
15. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A *et al.* Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115(11):2562-2570.
16. Chow EJ, Friedman DL, Yutaka Yasui *et al.* Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007;150(4):370-375

17. Vilela M, Serravite M, Oliveira NB, de Brito PC, Ribeiro-Oliveira JA, Viana MB. eight Deficit and Impairment of the GH/IGF-1 Axis in Patients Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia during Childhood. *Horm Res Paediatr* 2013;79:9-16.
18. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M *et al.* Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric blood Cancer* 2009;53(3):432-7
19. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P *et al.* Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723-8
20. Gofman, I Ducore, J. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving ALL and NHL. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2009;31(2):101-107.
21. Zee P, Chen CH: Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:294-299.
22. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.
23. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA *et al.* Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4639-4645 .
24. Inaba H, Yang J, Kaste SC *et al.* Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Oncol* 2012;30(32):3991-7.
25. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Villalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del SNC tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr (barc)* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.039>.
26. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 611-616
27. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, de Martino Lee ML, Petrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Ped Hematol Oncol* 2007;29(11):776-82.
28. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]2009;53(2).
29. Baker KS, Ness KK, Steinberger J *et al.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109(4):1765-72.
30. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS *et al.* Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4401-7
31. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvil N. Bone Mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature. *Pediatrics* 2008:e705-e713.
32. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1215-1221.
33. Armeniana S, Robisonb L. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:16-22.
34. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. American academy of pediatrics. Section on hematology/oncology children's oncology group. *Pediatrics* 2009;123:906-915.
35. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Annals of Oncology* 2007;18:1898-1902.
36. Zebrack B J, Eshelman DA, Hudsonet MM *et al.* Health Care for Childhood Cancer Survivors. Insights and Perspectives from a Delphi Panel of Young Adult Survivors of Childhood Cancer. *Cancer* 2004;100:843-850.
37. Edgar AB, Duffin K, Borthwick S, Marciniak-Stepak P, Wallace WH. Can intensity of long-term follow-up for survivors of childhood and teenage cancer be determined by therapy-based risk stratification?. *BMJ Open* 2013;3:e002451. doi:10.1136/bmjopen-2012-002451.
38. Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN): long term follow up of survivors of childhood cancer. Guideline No76 (SIGN2004). www.sign.ac.uk.

39. Eshelman D, Landier W, Sweeney T *et al.* Facilitating care For childhood cancer survivors: Integrating children's oncology group long-term follow up guidelines and health links in clinical practice. *J Ped Onc Nur* 2004;21(5):271-280.
40. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69:65-74.
41. Landier W, Armenian SH, Lee J *et al.* Yield of Screening for Long-Term Complications Using the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines. *J Clin Oncol* 2012;30:4401-4408.
42. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Therapy based long term follow up. A practical statement. United Kingdom Children's Cancer Study group late effects group. www.ukccsg.org.
43. Loren A W, Mangu PB, Beck LN *et al.* Fertility Preservation in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:1-11.
44. Hameed R, Zacharin MR. Long-term endocrine effects of cancer treatment: Experience of the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2005;41:36-42.
45. Wallace WHB, Thompson L, Anderson RA. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 2013;346:f1190 doi: 10.1136/bmj.f1190.
46. MacDonald L, Fryer C, McBride M, Rogers P, Pritchard S. The need for long-term follow-up of childhood cancer survivors in British Columbia. *BMJ* 2010;52(10):504-509.
47. Bashore L. Childhood and adolescent cancer survivors' knowledge of their disease and effects of treatment. *J Ped Onc Nur* 2004;21(2):98-102.
48. Blacklay A, Eiser C, Ellis A, on behalf of the United Kingdom Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Development and evaluation of an information booklet for adult survivors of cancer in childhood. *Arch Dis Child* 1998;78:340-344.
49. Edgar AB, Borthwick S, Duffin K, Marciniak-Stepak P, Wallace WHB. Survivors of childhood cancer lost to follow-up can be Re-engaged into active long-term follow-up by a postal Health questionnaire intervention. *European Journal of Cancer* 2012;48:1066-1073.
50. Parkes S, Jenkinson H, Griffiths A, Kinch D, Mann JR. Is Postal Follow-Up of Childhood Cancer Survivors Worthwhile? *Ped Blood Cancer* 2008;50:80-84.
51. Landier W, Wallace WHB, Hudson M. Long-Term Follow-Up of Pediatric Cancer Survivors: Education, Surveillance, and Screening. *Ped Blood Cancer* 2006;46:149-158.
52. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 2864-67.
53. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A *et al.* Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 465-472.
54. Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de JB, Kamps W A, Postma A. Shared care by paediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008; 9:232-38.
55. Hudson M, Hester A, Sweeney T *et al.* A model of care for childhood cancer survivors that facilitates research. *J Ped Onc Nur* 2004;21(2):170-174.