

# Problemas a largo plazo del niño con cáncer

Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana  
Jornada sobre el enfermo oncológico de larga supervivencia

Prof. J. Donat Colomer

Departamento de Pediatría; Obstetricia y Ginecología. Universitat de València

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

## ALGUNOS DATOS INICIALES PARA INTRODUCIR EL TEMA (y porque hablar de problemas a largo plazo):

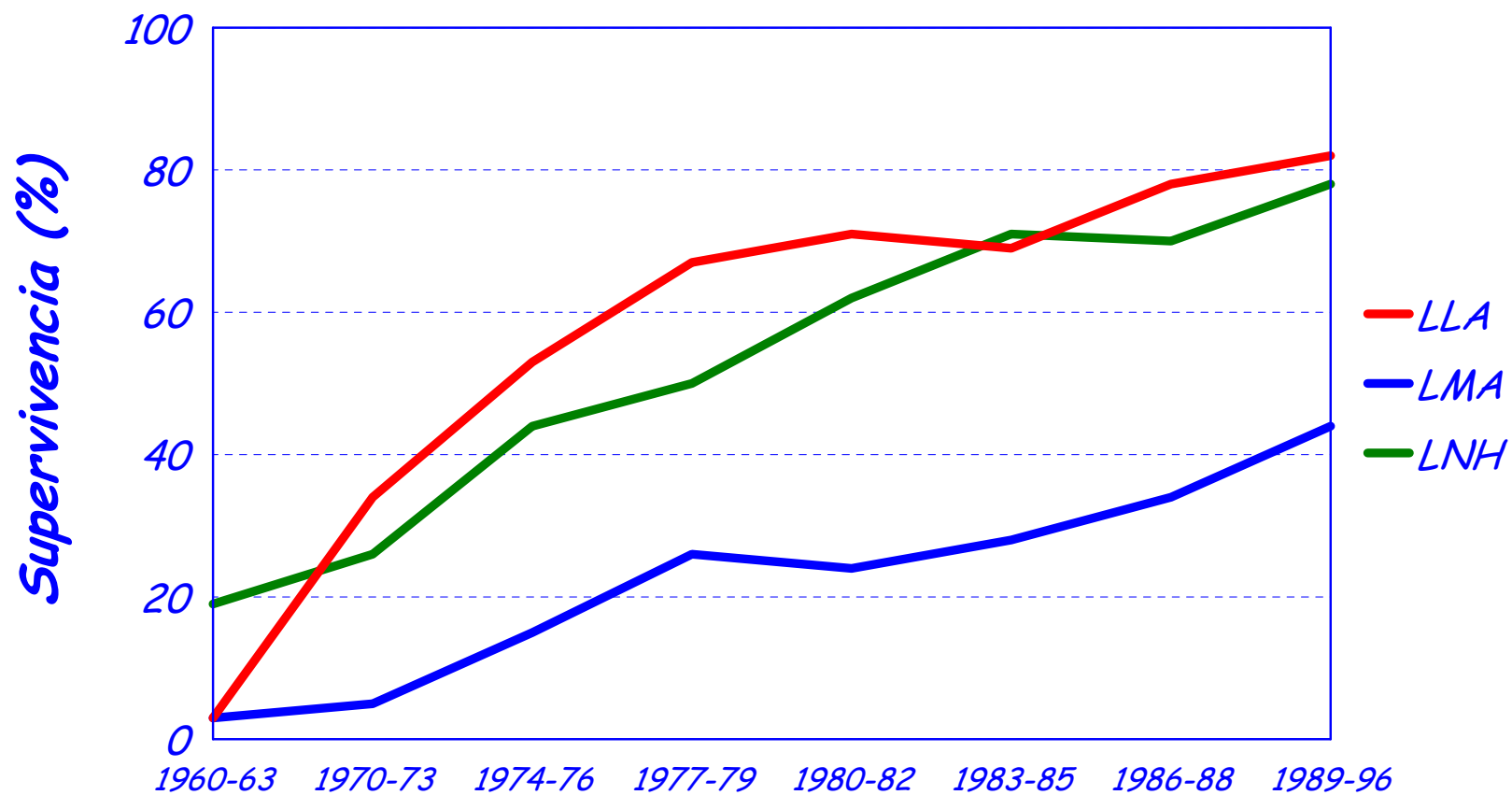
En adultos, la tasa de supervivencia del cáncer a los 5 años es del 60-65%

En los niños, alrededor del 80%.

En la actualidad, la proporción de supervivientes a largo plazo del cáncer infantil es de 1 por cada 640 personas de 20-39 años.

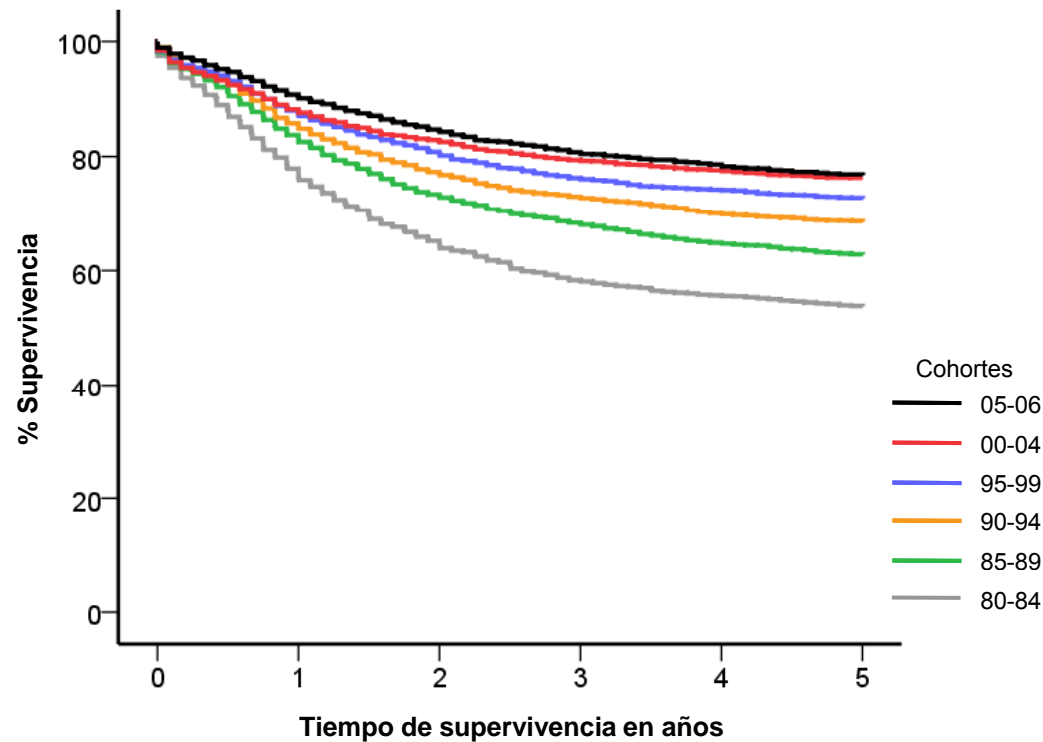
En un futuro próximo, esta proporción será de 1 por cada 450 personas (la inmunodeficiencia mas frecuente, el déficit de Ig A, tiene una incidencia de 1 cada 400 personas)

# Tendencia de la supervivencia a 5 años Cáncer infantil (Fuente: SEER)

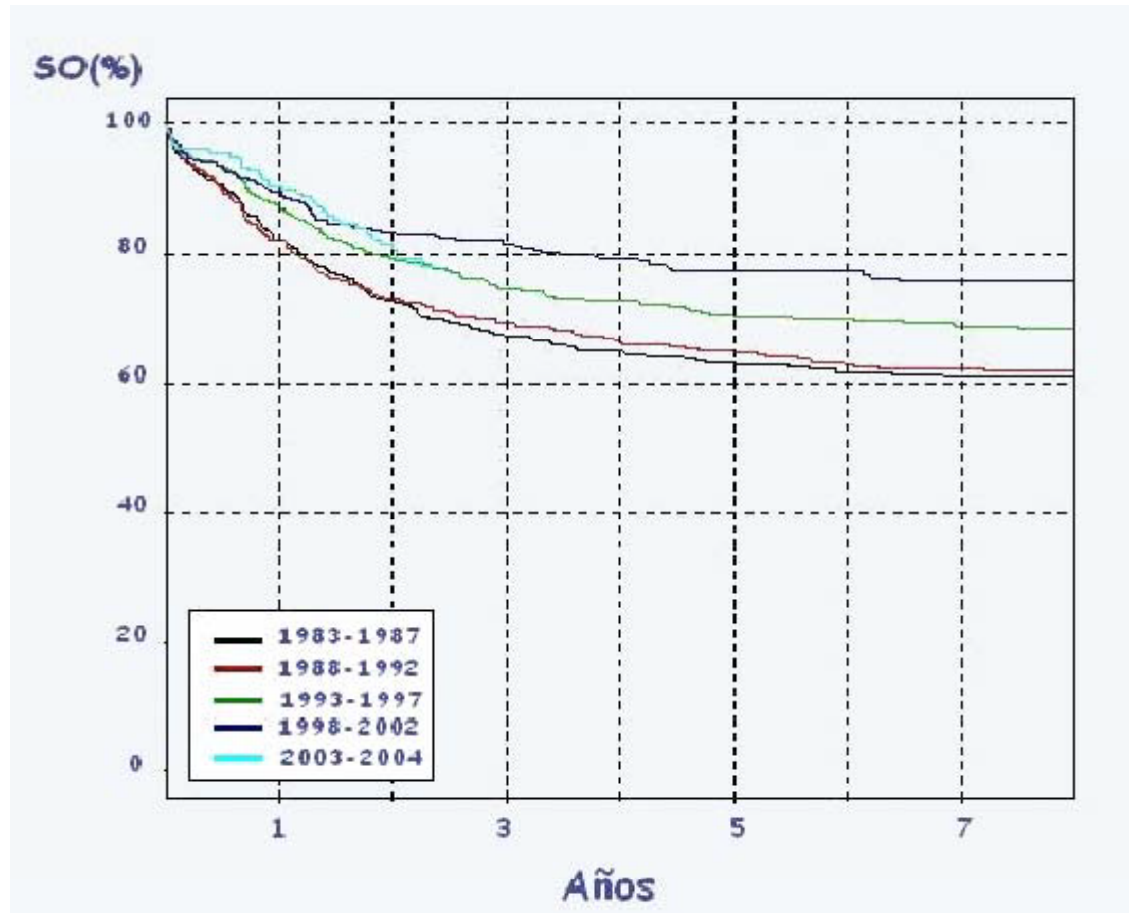


LLA: Leucemia linfocítica aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda; LNH: Linfoma no-Hodgkin

**Figura 31a.- RNTI-SEHOP. Todos los tumores, sólo malignos. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2006. Excluidos no clasificables en la ICCC y Id: Síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas. N casos = 14.965**



# TUMORES INFANTILES CV SUPERVIVENCIA 1983-2004



## Supervivencia observada por Cohorte de Incidencia

Fuente: Registro de Tumores Infantiles de la Comunitat Valenciana  
Elaboración: Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias

## Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer

Kevin C. Oeffinger, M.D., Ann C. Mertens, Ph.D., Charles A. Sklar, M.D., Toana Kawashima, M.S., Melissa M. Hudson, M.D., Anna T. Meadows, M.D., Debra L. Friedman, M.D., Neyssa Marina, M.D., Wendy Hobbie, C.P.N.P., Nina S. Kadan-Lottick, M.D., Cindy L. Schwartz, M.D., Wendy Leisenring, Sc.D., and Leslie L. Robison, Ph.D., for the Childhood Cancer Survivor Study\*

N Engl J Med 2006; 355: 1572-82

Se entrevistó a 10.397 pacientes con una edad media de 26,6 años (límites 18-48 años) que se habían tratado desde 1970 a 1986, y se compararon con sus hermanos.

## Según este estudio:

- 62,3 % padecían al menos un proceso crónico
- 27,5 % padecían un problema grave, potencialmente mortal
  
- El riesgo relativo (RR) de padecer un proceso crónico en un superviviente, en comparación con un hermano, fue de 3,3
- El RR de padecer procesos graves potencialmente mortales, en comparación con un hermano, fue de 8,2
  
- La incidencia acumulada de procesos crónicos a los 30 años del diagnóstico fue de 73,4 %
- La incidencia acumulada para los procesos graves, discapacitantes o potencialmente mortales fue del 42,4 %

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## CORAZÓN Y SISTEMA VASCULAR

- Miocardiopatías
  - Disfunción ventricular izquierda
  - Valvulopatías
  - Patología pericárdica
  - Arritmias
  - Lesiones arteriales:
    - Ictus
    - Infarto de miocardio
- 
- Especialmente si se han utilizado antraciclinas (doxorubicina, daunomicina, mitoxantrona, epirubicina o idarubicina).
  - Aproximadamente, **el 60 %** de los pacientes con cáncer infantil reciben antraciclinas.
  - Se han probado diversos métodos de administración para disminuir efectos, desde perfusión de 48 horas, hasta 2 horas.



# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## CORAZÓN Y SISTEMA VASCULAR

- Controles:
  - En cada visita anamnesis y exploración clínica detallada
  - Anuales:
    - Anamnesis y exploración clínica
    - Ecocardiografías cada año, durante 2 años
  - Posteriormente:
    - Ecocardiografías cada 2 años, si los resultados son normales
  - En embarazadas:
    - Ecocardiografía cada trimestre
    - Estudio cardiológico si la ecocardiografía es anormal.

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## PULMÓN

- Fibrosis pulmonar, asociada significativamente a:
  - Radioterapia pulmonar
  - Quimioterapia: carmustina, bleomicina, busulfán, lomustina, ciclofosfamida y metotrexate
- Neumopatía restrictiva-obstructiva
- Neumonía intersticial tardía
  
- Controles:
  - En cada visita anamnesis y exploración clínica detallada
  - Pruebas de función pulmonar cada 2 años (cada año si no son normales)
  - TAC torácica si hay síntomas clínicos o alteración de función pulmonar

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## APARATO DIGESTIVO

- Fibrosis y cuadros obstructivos, en relación con radioterapia y/o cirugía

## BAZO


- Asplenia funcional (por radioterapia) o anatómica (postquirúrgica)

## HÍGADO

- Hepatitis y cirrosis
- Lesiones hepáticas por metotrexate y mercaptopurina
- Controles:
  - Cada año anamnesis y exploración clínica detallada y determinación de AST/ALT.

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## RIÑÓN

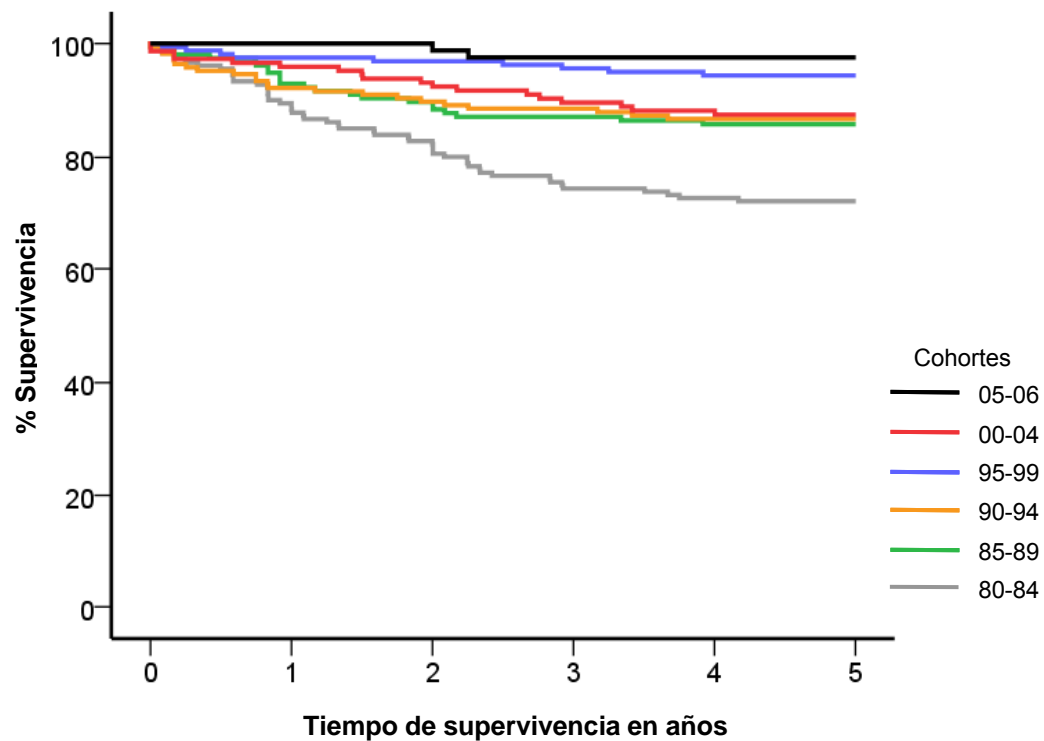
- Nefropatías glomerulares y/o tubulares
  - En relación con radioterapia y quimioterapia (ifosfamida, cisplatino)
- Pacientes monorrenos (tumor de Wilms) 

## VEJIGA URINARIA

- Hematuria
- Cistitis
- Fibrosis vesical
- Transtornos funcionales micción
  - En relación con radioterapia y quimioterapia (ciclofosfamida, ifosfamida)
  - Control anual:
    - Anamnesis y exploración clínica completa, incluyendo tensión arterial
    - Urinálisis
    - Estudio metabólico incluyendo magnesio



**Figura 52a.- RNTI-SEHOP. Via1: Nefroblastomas (tumor de Wilms). Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2006. N casos = 903**





Peris Bonet R, Felipe García S, Martínez Ruiz N, Pardo Romaguera E, Valero Poveda S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2012. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP)Valencia: Universitat de València, 2013(edición preliminar, CD-Rom)



# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

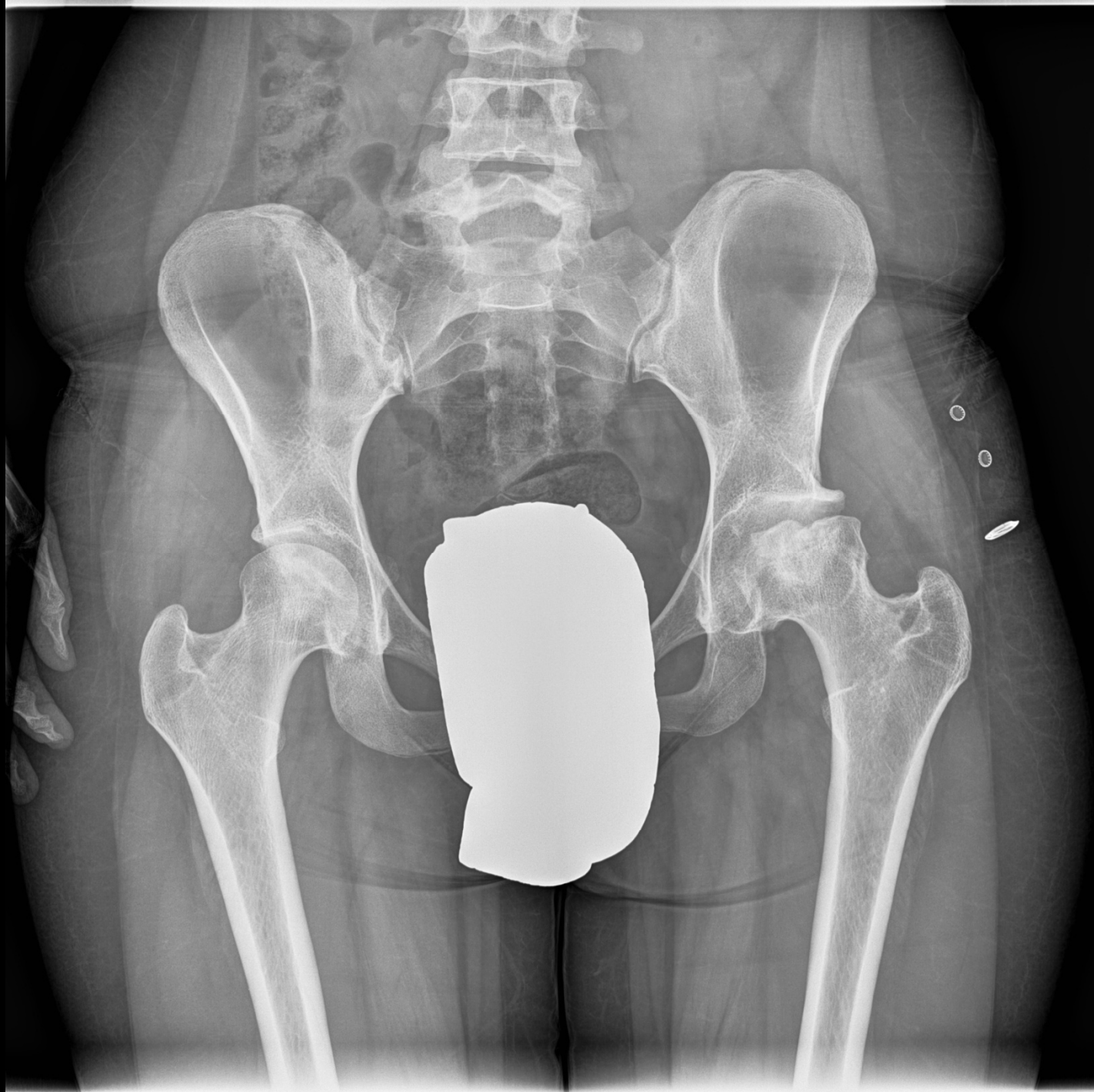
## SISTEMA ÓSEO

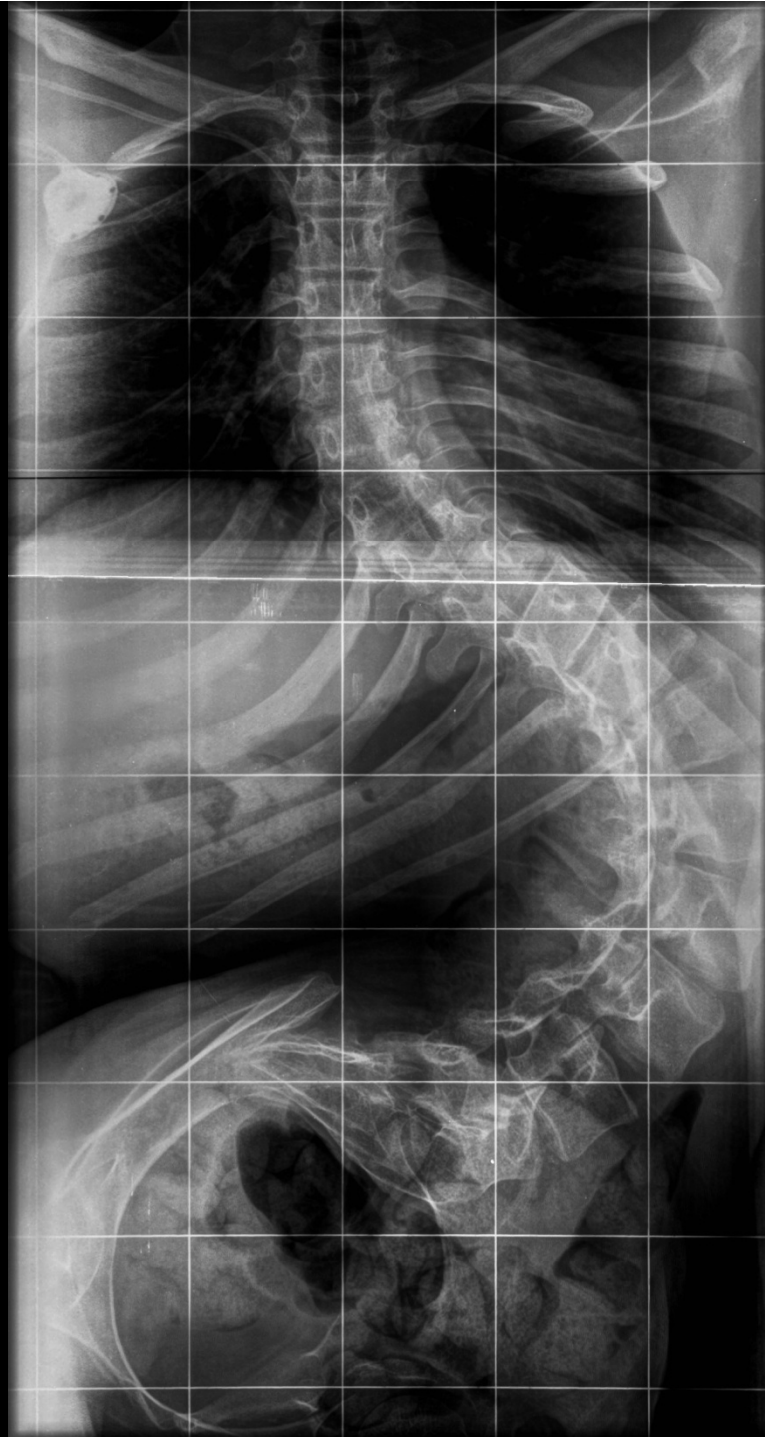
- Osteopenia y osteoporosis
- Necrosis avascular 
- Deformidades raquídeas y otras alteraciones óseas. 
  - Control anual
    - Anamnesis y exploración clínica
    - Valoración de la escoliosis
  - Estudio de la densidad ósea a los 2-3 años de finalizar el tratamiento; si es normal, no es necesario repetirlo

## SISTEMA MUSCULAR

- Atrofia muscular por irradiación
  - Control anual
    - Anamnesis y exploración clínica









# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## TIROIDES

- Hipotiroidismo
  - Frecuencia variable (RR 17,1) en función de dosis (RT), más frecuente a mayor dosis y en mujeres.
- Hipertiroidismo
  - Menos frecuente
- Controles anuales:
  - Anamnesis y exploración clínica
  - Determinación de TSH y T4 libre.
  - Control ecográfico tiroides

## GÓNADAS

- Insuficiencia gonadal en relación con la edad en el momento del tratamiento y las dosis de radioterapia (tanto directa como sobre el eje hipotálamo-hipofisario) o de quimioterapia (agentes alquilantes).
  - Se afecta mas fácilmente la producción de esperma que la de testosterona
  - La mayoría de niñas tratadas con dosis estándar de quimioterapia conservan la función ovárica
  - Actualmente programas de preservación de esperma o de corteza ovárica
  - Controles:
    - Anamnesis y exploración clínica, valorando peso, talla y estadio evolutivo de Tanner
    - Determinación de FSH,LH, testosterona y estradiol

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## CRECIMIENTO Y DESARROLLO

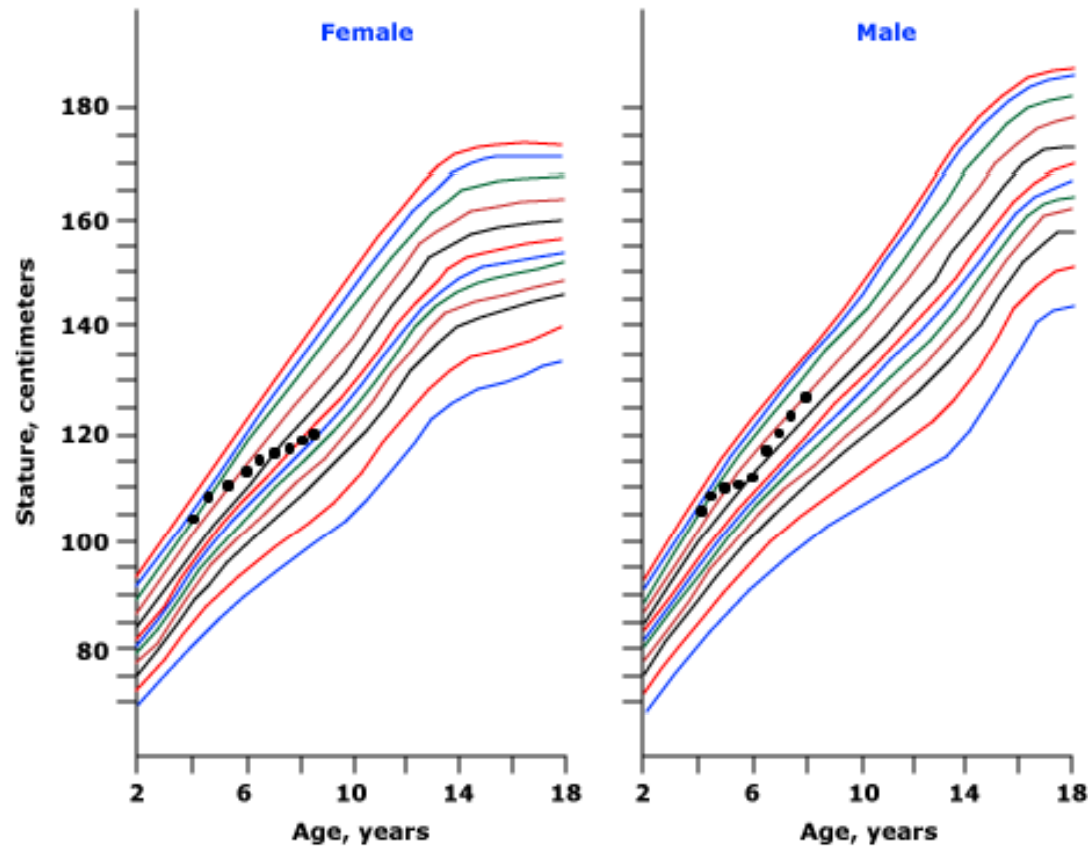
### OBESIDAD

- Prevalencia alta en LLA por tratamiento esteroideo, inactividad física y aumento de ingesta
  - Control anual de peso y talla
  - Consejos dietéticos

### BAJA ESTATURA

- Desaceleración precoz del crecimiento, con retraso de la edad ósea
- Al finalizar el tratamiento cerca del 70% de los pacientes presenta un grado variable de recuperación del crecimiento (fenómeno de catch-up) completado en 2-3 años

## Slow growth and growth recovery in childhood cancer patients



Izq.: gráfica de altura que muestra enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en una niña en tratamiento por cáncer a la edad de 6 años.  
Dcha.: gráfica de altura que muestra recuperación de la velocidad de crecimiento en un niño de 6 años tras completar el tratamiento (catch-up)

*Courtesy of Susan Rose, MD.*

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## SISTEMA NERVIOSO

- Neuropatía motora: alcaloides de la vinca
- Neuropatía sensitiva: platino
- Leucoencefalopatía desmielinizante: radioterapia, metotrexato intratecal
  
- La radioterapia craneal puede provocar :
  - Trastornos intelectuales o cognitivos que afecten al procesado mental
  - Déficit de atención o memoria
  - Déficit de capacidad visuo-espacial
  - Alteración de concentración de la atención
  - Déficit de Memoria no verbal
  - Alteración de función somatosensorial.
  
- En el 10-20% de los supervivientes a largo plazo del cáncer infantil puede haber:
  - Desajuste psicológico
  - Modificaciones del estado de ánimo
  - Problemas conductuales
  - Distrés somático
  - Escaso rendimiento escolar
  - Desempleo
  - Trastorno de estrés postraumático

# EFECTOS TARDÍOS NO MALIGNOS DEL TRATAMIENTO ANTICANCEROSO

## OJOS

- Cataratas en relación a radioterapia, esteroides y busulfán

## OÍDOS

- Puede desarrollarse una sordera neurosensorial a los sonidos de alta frecuencia después del tratamiento con cisplatino, sobre todo cuando las dosis acumuladas se acercan a los 400 mg/m<sup>2</sup>.
- Control:
  - Anamnesis y exploración clínica
  - Pruebas auditivas.
  - Valorar el retraso o las anomalías del lenguaje y el rendimiento escolar

## DIENTES Y ENCÍAS

- Defectos de la dentición (decoloración, manchas, etc.)
- Aumento de las caries
- Anomalías de las raíces
- Enfermedad periodontal.
- Control:
  - Examen odontológico periódico

# SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS (SNM) RESULTANTES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Riesgo 19 veces mayor de desarrollar otro proceso maligno (SNM) en los supervivientes del cáncer infantil.

Según el estudio del CCSS el cociente de incidencia estandarizado (CIE) es de 6,38

Mayor frecuencia de  
tumores óseos (CIE 19,14)  
cáncer de mama (CIE 16,18).

Mayor riesgo en  
mujeres  
pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico.

Valor estimado de la incidencia acumulada de SNM veinte años después del diagnóstico de cáncer fue de 3,2%.

## Resumiendo estos datos

Según el estudio mencionado antes (Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et als, 2006)

<b>Procesos graves, potencialmente mortales o discapacitantes</b>	<b>RR</b>
Reemplazamiento de una articulación importante sin formar parte del tratamiento	54,0
Insuficiencia cardíaca congestiva	15,1
Segundo cáncer excluidos los carcinoma de células basales o escamosas	14,8
Disfunción cognitiva grave	10,5
Arteriopatía coronaria	10,4
Accidente cerebrovascular	9,3
Insuficiencia renal o diálisis	8,9
Sordera que no se corrige con una prótesis auditiva	6,3
Pérdida de visión de un ojo o ceguera completa	5,8
Insuficiencia ovárica	3,5

# INICIATIVAS



# Long-Term Follow-Up Guidelines

for Survivors of Childhood, Adolescent,  
and Young Adult Cancers

Version 3.0 – October 2008

**CureSearch**

Children's Oncology Group

[www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org)

Copyright 2008 © Children's Oncology Group  
All rights reserved worldwide



## CHEMOTHERAPY

## ALKYLATING AGENTS

Sec #	Therapeutic Agent(s)	Potential Late Effects	Risk Factors	Highest Risk Factors	Periodic Evaluation	Health Counseling Further Considerations
7 (Male)	<p><b>ALKYLATING AGENTS</b>                      Busulfan                      Carmustine (BCNU)                      Chlorambucil                      Cyclophosphamide                      Ifosfamide                      Lomustine (CCNU)                      Mechlorethamine                      Melphalan                      Procarbazine                      Thiotepa</p> <p><b>HEAVY METALS</b>                      Carboplatin                      Cisplatin</p> <p><b>NON-CLASSICAL ALKYLATORS</b>                      Dacarbazine (DTIC)                      Temozolomide</p>	<p><b>Gonadal dysfunction (testicular)</b>                      Delayed/arrested puberty                      Hypogonadism                      Oligospermia                      Azoospermia                      Infertility</p>	<p><b>Treatment Factors</b>                      Higher cumulative doses of alkylators or combinations of alkylators                      Combined with radiation to:                      - Abdomen/pelvis                      - Testes                      - Brain, cranium (neuroendocrine axis)</p> <p><b>Health Behaviors</b>                      Smoking</p> <p><b>Info Link</b>                      Doses that cause gonadal dysfunction show individual variation. Germ cell function (spermatogenesis) is impaired at lower doses compared to Leydig cell (testosterone production) function. Prepubertal status does not protect from gonadal injury in males.</p>	<p><b>Host Factors</b>                      Male gender</p> <p><b>Treatment Factors</b>                      MOPP ≥ 3 cycles                      Busulfan ≥ 600 mg/m<sup>2</sup>                      Cyclophosphamide cumulative dose ≥ 7.5 gm/m<sup>2</sup> or as conditioning for HCT                      Ifosfamide ≥ 60 gm/m<sup>2</sup>                      Any alkylators combined with:                      - Testicular radiation                      - Pelvic radiation                      - TBI</p>	<p><b>HISTORY</b>                      Pubertal (onset, tempo)                      Sexual function (erections, nocturnal emissions, libido)                      Medication use impacting sexual function                      Yearly</p> <p><b>PHYSICAL</b>                      Tanner staging                      Testicular volume by Prader orchidometry                      Yearly until sexually mature</p> <p><b>SCREENING</b>                      FSH                      LH                      Testosterone                      Baseline at age 14 and as clinically indicated in patients with delayed puberty and/or clinical signs and symptoms of testosterone deficiency.</p> <p><b>Semen analysis</b>                      As requested by patient and for evaluation of infertility. Periodic evaluation over time is recommended as resumption of spermatogenesis can occur up to 10 years post therapy.</p>	<p><b>Health Links</b>                      Male Health Issues</p> <p><b>Resources</b>                      Extensive information regarding infertility for patients and healthcare professionals is available on the following websites:                      American Society for Reproductive Medicine (<a href="http://www.asrm.org">www.asrm.org</a>)                      Fertile Hope (<a href="http://www.fertilehope.org">www.fertilehope.org</a>)</p> <p><b>Counseling</b>                      Counsel regarding the need for contraception, since there is tremendous individual variability in gonadal toxicity after exposure to alkylating agents. Recovery of fertility may occur years after therapy.</p> <p><b>Considerations for Further Testing and Intervention</b>                      Bone density evaluation in hypogonadal patients. Refer to endocrinology/urology for delayed puberty, persistently abnormal hormone levels or hormonal replacement for hypogonadal patients. Reproductive endocrinology/urology referral for infertility evaluation and consultation regarding assisted reproductive technologies.</p> <p><b>SYSTEM – Reproductive (male)</b></p> <p><b>SCORE –</b>                      Alkylating Agents: 1                      Heavy Metals: 2A                      Non-Classical Alkylators: 2A</p>

### SECTION 7 REFERENCES

- da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol.* Jun 1984;2(6):571-577.
- Gerl A, Muhlthaler D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer.* Apr 1 2001;91(7):1297-1303.
- Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2007;92(9):3476-3482.
- Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005(34):12-17.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer.* Feb 1 2001;91(3):613-621.
- Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol.* Jul 1999;33(1):2-8.
- Somali M, Mpatakias V, Avramides A, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol.* Jul 2005;21(1):18-26.
- Williams D, Crofton PM, Levitt G. Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer.* Feb 2008;50(2):347-351.

# Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico en la Región de Murcia (PLASESCAP-MUR)

‘Mejorando la calidad ambiental y de vida del paciente, su familia y la comunidad en la que viven’

---

## **PROTOCOLO GENERAL**

*Ortega García JA, Fuster Soler JL, Cárceles Álvarez A (eds). Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico de la Región Murcia (PLASESCAP-MUR), Murcia, 19 de febrero 2013.  
VERSIÓN 0.0*



## PanCareSurFup

**PanCareSurFup** - *PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies* is a consortium of 16 European institutions, funded by the 7<sup>th</sup> Framework Programme of the EC, to carry out research studies into late effects of treatment for cancer, to establish guidelines for follow-up, and to disseminate the results and provide training and workshops for stakeholders. The benefit is to provide every European childhood cancer survivor with better access to care and better long-term health. The project commenced in February 2011, and will run for five years, until January 2016.

[Find out more about the project](#)

## **PROYECTOS CREAL (CENTRE DE RECERCA EN EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL)**

Internacional

### **SPAIN CCSS (Spanish Childhood Cancer Survivor Study)**

**Duración:**

2011- 2014 as a subtask of Procardio (to be extended afterwards)

**Coordinadoras:**

Elisabeth Cardis and Eileen Pernot

**Financiación:**

European Union/Euratom: European Seventh Framework Programme



## Modelo ideal para un programa de seguimiento a largo plazo (PSLP) de supervivientes de cáncer pediátrico

### Personal del PSLP

Director/a: Oncólogo/a pediatra o médico/a con experiencia en efectos a largo plazo

Coordinador: Enfermera/o con experiencia en oncología pediátrica

Trabajador/a social

Psicólogo/a

Red de especialistas de referencia para problemas específicos

### Servicios proporcionados

De 2 a 5 años tras diagnóstico de cáncer:

Vigilancia de la recurrencia de la enfermedad

Inicio de pruebas de cribado de efectos a largo plazo

Educación dirigida de la familia/paciente basada en objetivos de la supervivencia

A partir de 5 años tras diagnóstico de cáncer:

Centrado en cribado de efectos a largo plazo

Educación por objetivos basada en conductas saludables y reducción de riesgos

Vigilancia de la recurrencia de la enfermedad espaciada según aumenta intervalo desde diagnóstico

### Programación de visitas

Evaluación anual o estratificación basada en el riesgo de efectos a largo plazo

### Localización del PSLP

Para supervivientes en edad pediátrica: Espacio y tiempo para PSLP bien sea en el Hospital Infantil o bien en el Centro de Tratamiento de Cáncer

Para supervivientes adultos jóvenes: Continuar en el programa pediátrico de PSLP o pasar a programa de adultos jóvenes o pasar a medicina comunitaria con comunicación continua.

Aziz NM, Oeffinger KC, Brooks S, Turoff AJ. Comprehensive Long-Term Follow-up Programs for Pediatric Cancer Survivors. Cancer 2006; 107: 841-848

# Como conclusión

Las estimaciones de riesgo presentadas se han determinado a partir de pacientes tratados hace algunos años, cuando los tratamientos eran bastante mas intensos y uniformes.

Probablemente son demasiado elevadas en relación con las actuales, pues algunas cosas hemos aprendido en el camino y el tratamiento del cáncer ha cambiado espectacularmente en los últimos años, adecuándose actualmente a factores de riesgo, edad, etc. Como ejemplo el neuroblastoma: el protocolo europeo que estamos utilizando (LINUS) comporta hasta 10 grupos de tratamiento basados en edad, biología molecular del tumor, factores de riesgo quirúrgico, de riesgo radiológico, etc.

Sin embargo, los nuevos tratamientos empleados actualmente se acompañarán, con toda probabilidad, de sus propios efectos tardíos.

Muchas gracias por su atención