

SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL. Revisión

Gisela Merino¹, María Esperanza Velásquez²

¹Fellow St. Jude Children's Research Hospital. ²Servicio de Endocrinología de Niños y Adolescentes del Hospital de Niños J. M. de Los Ríos. Caracas, Venezuela

RESUMEN

Los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer pueden presentar a largo plazo alteraciones endocrinas como consecuencia del tratamiento antineoplásico recibido. Con el objeto de identificar en forma temprana estos efectos tardíos, se presenta una guía práctica que permite realizar un seguimiento desde el punto de vista endocrino, evaluando los factores de riesgo y las complicaciones tardías potenciales que puedan desarrollarse de acuerdo al agente terapéutico utilizado y su dosis. Las alteraciones en el crecimiento, especialmente las causadas por la radioterapia y/o cirugía craneal, los desórdenes de la pubertad e infertilidad como consecuencia de la quimioterapia, y la osteopenia, son algunas de las endocrinopatías más relevantes. La implementación de un tratamiento hormonal temprano ofrece la oportunidad de optimizar el crecimiento, brindar bienestar y mejorar la calidad de vida al paciente con cáncer en remisión.

Palabras Claves: Efectos tardíos, sobrevivientes de cáncer, alteraciones endocrinas, cáncer.

ABSTRACT

Childhood cancer survivors can manifest late endocrine effects after completion of cancer therapy. In order to make an early identification of long-term endocrine sequelae, we present a practical guideline for the follow-up and assessment of the risk factors and potential late complications that will develop in relation to the therapeutic agent used and its dose. Growth impairment due to brain irradiation and/or surgery, pubertal disorders and infertility caused by chemotherapy, and osteopenia, are some of the most prevalent endocrinopathies. Early hormonal treatment can lead to enhance growth rate, available stamina and improve quality of life of the patient with cancer in remission.

Key Words: Late effects, cancer survivors, endocrine disorders, cancer.

La sobrevivencia de los niños y adolescentes con cáncer ha aumentado en forma significativa debido a los grandes avances que han ocurrido en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades malignas. Uno de los grandes éxitos de la oncología moderna es el tratamiento de la leucemia, que es la forma de cáncer más frecuente de la edad pediátrica y hasta hace 40 años era considerada una enfermedad fatal. Sin embargo, hoy en día, la mortalidad ha disminuido dramáticamente y sin duda alguna los mejores contribuyentes han sido las nuevas modalidades terapéuticas que existen en radioterapia, quimioterapia y los trasplantes de médula ósea.

Hoy en día, 1 de cada 900 personas en Estados Unidos de Norte América es sobreviviente de cáncer infantil (1), y es por ello, que en la actualidad estamos más expuestos a presenciar las complicaciones a largo plazo de los efectos citotóxicos tardíos del tratamiento antineoplásico recibido.

Según la distribución de cáncer por diagnóstico en menores de 15 años en Estados Unidos (2), y según registros del Servicio de Oncología del Hospital de Niños de Caracas (3), las leucemias ocupan el primer lugar seguido por los tumores del Sistema Nervioso Central y los linfomas, afectando a un número importante de niños y adolescentes. Esto pone de manifiesto que un grupo significativo de personas

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Febrero 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Gisela Merino. giselamen@hotmail.com. mevelasque@gmail.com.

en estas edades, reciben quimioterapia, radioterapia, esteroides, y trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento, y tendrán como consecuencia alteraciones endocrinológicas a largo plazo.

Según datos de diferentes centros oncológicos, más del 75% de niños sobrevivientes de cáncer, desarrollarán algún tipo de complicación a causa del tratamiento recibido, y los desórdenes endocrinos y metabólicos, son de los más relevantes, afectando aproximadamente a un 40% de los sobrevivientes (4). Las alteraciones de crecimiento, la osteopenia, y los desórdenes relacionados con la pubertad, son trastornos frecuentes que aparecen después que el tratamiento antineoplásico ha culminado, y según reportes de varios centros hospitalarios, la mitad de las veces no son adecuadamente seguidos y vigilados, afectando la calidad de vida de estos pacientes (5). Con el objeto de conocer y ayudar a detectar estos problemas en forma temprana para brindar un tratamiento hormonal oportuno y ofrecer una mejor calidad de vida al paciente, se elabora una guía práctica para el seguimiento de los efectos tardíos endocrinológicos en sobrevivientes de cáncer infantil, basada en los lineamientos del Children's Oncology Group (6), en protocolos de la División de Endocrinología del St. Jude Children's Research Hospital, y en una revisión exhaustiva de publicaciones de varios centros oncológicos reconocidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rose, Susan R. Endocrinopathies in Childhood Cancer Survivors. *Endocrinologist* 2003;13:488-495.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75:2186-2191.
3. Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en Niños y Adolescentes. *Registro Hospitalario de Cáncer* 1985-2001.

4. Sklar C A. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scales and breadth of the problem. *Act Paed Scand* 1999; suppl (4)331-334.
5. Gleeson H K, Darzy K, Shalet S M. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin End Met Vol* 2002;16:335-348.
6. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 2.0 – March 2006. <http://www.survivorshipguidelines.org>.

A partir del año 2004, se abre la consulta de "Seguimiento de Efectos Tardíos" en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños, y con apoyo de la guía, se evalúan a los niños y adolescentes con cáncer en remisión que según el tratamiento recibido, adquieran un potencial de riesgo para secuelas endocrinas. Presentamos la guía recientemente revisada y modificada.

Esta guía está organizada en columnas, de la siguiente manera:

Agente terapéutico: Intervención terapéutica que incluye radioterapia (Rt), quimioterapia (Qt) o Cirugía.

Número de sección: Número correspondiente al índice de referencias bibliográficas.

Factores de riesgo: Lista de factores que aumentan el riesgo del individuo a presentar efectos tardíos potenciales.

Dosis: dosis del agente terapéutico asociadas al efecto tardío endocrinológico.

Efectos tardíos potenciales, efectos tardíos endocrinos, daño o lesión: Hormona, órgano o glándula lesionada debido a la intervención terapéutica.

Evaluación: valoración recomendada a realizar que incluye laboratorio, exámenes clínicos y estudios de imágenes.

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

QUIMIOTERAPIA					
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	EFFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOS	EVALUACIÓN
AGENTES ALQUILANTES					
Mostaza nitrogenada (Mecloretamina) Procarbacin Busulfan Ifosfamida	1 - 14	Sexo Masculino		Pubertad detenida/ pubertad retardada Hipogonadismo Infertilidad Oligospermia/azospermia Menopausia Temprana	LH, FSH, Prueba de LHRH Estradiol o Testosterona (según sexo) Espermatograma al finalizar la pubertad
Ciclofosfamida Melfalán Temozolimide		Pubertad Uso combinado con radioterapia	200 mg/kg ó 10g/m ²	Osteopenia/ Osteoporosis	Edad Ósea Densitometría ósea
METALES PESADOS Cisplatino (Platinol) Carboplatino		Historia familiar de Dislipidemia Sobrepeso/Obesidad Dosis acumulativa Uso combinado con radioterapia		Dislipidemia Obesidad /Sobrepeso Hipogonadismo Infertilidad Menopausia Temprana Hipotiroidismo Osteoporosis	Perfil Lipídico Plan de obesidad LH, FSH , Estradiol o Testosterona (según sexo) Espermatograma al finalizar la pubertad T4L, T3L, TSH, Densitometría ósea
ANTIMETABOLITOS					
Metotrexate	1, 5, 6-8, 10, 13, 14	Tratamiento prolongado con esteroides		Osteopenia / Osteoporosis Combinado con Radioterapia : ↓ Velocidad de crecimiento	Densitometría Ósea Edad Ósea Vigilar velocidad de crecimiento
PLANTAS ALCALOIDES					
Vincristina Vinblastina	1	Dosis Acumulativas		Disfunción Tiroidea Hipoparatiroidismo Primario (poco frecuente)	T4L, T3L, TSH PTH, Calcio, Fósforo
CORTICOESTEROIDES					
Prednisona Dexametasona	1, 2, 13-15	Uso combinado con Radioterapia Uso combinado con Metotrexate Mayor edad al inicio del tratamiento		Disminución de la Velocidad de Crecimiento Talla baja Osteopenia/Osteoporosis	Cortisol, DHEA-S Pruebas de Hormona de Crecimiento (HC) Edad Ósea Densimetria Ósea

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

RADIOTERAPIA						
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	EFEITOS TARDÍOS POTENCIALES	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	DAÑO O LESIÓN	EVALUACIÓN
RT. CRANEAL Factores que influyen en la toxicidad: Tamaño de la fracción diaria Dosis Acumulativa Edad del Paciente Tipo de Radiación	1, 3, 6-10, 12-14, 16, 17, 19-23	Deficiencia de Hormona de Crecimiento (HC)	Niños < 6 años Altas Dosis no fraccionadas Uso combinado con quimioterapia y/o cirugía de área supraselar	18-20 Gy 30-50 Gy > 50 Gy	Alteración secreción de HC (Déficit de HC 15%) Daño Hipotalámico (Déficit de HC 50%) Daño Hipotalámico-Hipofisario (Déficit de HC 100%)	1 año después de finalizar tratamiento. Evaluación semestral hasta completar el crecimiento. Edad Ósea IGF-1 (> 5 años) IGFBP3 Pruebas de HC
	1, 6-9, 12-14, 16, 17, 23	Hipotiroidismo Central		18-25 Gy > 30 Gy	Disfunción del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides ↓ TSH	T4L, T3L, TSH anual Prueba de TRH
	1, 10, 12-14, 17, 23	Insuficiencia Adrenal Central		30-50 Gy > 50 Gy	Disfunción del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal ↓ ACTH	Cortisol Prueba ACTH
	9, 12, 23	Hiperprolactinemia	Altas dosis de Rt	≥ 50 Gy		PRL anual
	7-10, 12-14, 17, 23	Pubertad Precoz	Sexo Femenino Tratamiento a temprana edad Dosis bajas de Radioterapia	18-25 Gy	Estimulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-gónada	LH, FSH Estradiol o Testosterona (según sexo) Prueba de LHRH Edad Ósea Eco Pélvico (considerar)
	10, 12-14, 23	Hipogonadismo Hipogonadotropo	Dosis altas de Radioterapia	≥ 40 Gy	Pubertad Retardada/ Pubertad detenida Trastornos menstruales o amenorrea	LH, FSH, Estradiol o Testosterona (según sexo) Prueba de LHRH Edad Ósea Eco Pélvico (considerar) Espermatoograma (considerar)
	13, 14, 21	Osteoporosis				Densitometría ósea
	3, 13, 14, 20	Obesidad/ Sobrepeso	Tratamiento a edad temprana Altas Dosis de Rt Limitación para la actividad física Sexo Femenino	≥ 20 Gy		Plan de Obesidad Evaluación de las comorbilidades

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

RADIOTERAPIA						
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	EFFECTOS TARDÍOS POTENCIALES	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	DAÑO O LESIÓN	EVALUACIÓN
Rt. CUELLO/ CERVICAL	1, 3, 7, 8, 12, 16, 20	Tiroides	Edades Tempranas Sexo Femenino Enf. de Hodgkin y no Hodgkin	>10 Gy > 20 Gy > 35 Gy	Disfunción Tiroidea, Hipotiroidismo Primario Nódulos Tiroideos, Cáncer de tiroides 5 a 10 años después. Hipertiroidismo Cáncer de Tiroides de 5 a 10 años después	T4 L, T3L, TSH anual Ecosonograma tiroideo si hay nódulos
	1, 6, 12-14, 17	Paratiroides	Bajas Dosis	2-7,5 Gy	Hipoparatiroidismo Primario	Ca, PTH
Rt. CRÁNEO-ESPINAL (incluye rt. cuello)	3, 5-8, 12-14, 16, 17, 20, 23	Columna	Edades Tempranas (<6 años) Irradiación asimétrica Cirugía de tórax y abdomen	> 20 Gy	Escoliosis, aplanamiento vertebral irregular Talla Baja Diferencia entre Brazada/Talla Parada Osteopenia, Osteoporosis	Ver evaluación de Rt. cervical y craneal Plan de evaluación de crecimiento Edad Ósea Densitometria Ósea
Rt. ABDOMEN/ PELVIS	1-3, 5, 6-8, 10, 11-14, 17, 20, 23, 24	Glándula Suprarrenal		>30 Gy	Insuficiencia Adrenal	Cortisol, DHEA-S Pruebas de reserva adrenal
	1-8, 10-15, 17, 23	Ovarios	Dosis altas no fraccionadas Ovario Puberal	40-60 Gy	Deficiencia Gonadotropa Disfunción Ovárica Amenorrea temporal o permanente Menopausia temprana Fertilidad Retardada Infertilidad	LH, FSH, Estradiol Prueba de LHRH
	1-8, 10-15, 17, 23	Testículos	Uso combinado con agentes alquilantes	1-3 Gy ≥ 6 Gy > 20 Gy	Oligospermia Infertilidad, azospermia Disminución del Volumen Testicular Daño a las células de Leydig. Hipogonadismo Hipogonadotropo Pubertad retardada o estancada	Espermatograma al finalizar la pubertad. LH, FSH, Testosterona Prueba de LHRH
TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y RADIACIÓN TOTAL CORPORAL	1, 2, 4, 5, 10-15, 18, 23		Tratamiento en < 4 años Inicio Puberal Mujeres adultas Sexo femenino		Ver efectos de la radioterapia en cráneo, cuello, columna, gónadas	Ver evaluaciones respectivas

REFERENCIAS

1. Yeung S, Chiu A, Vassilopoullou-Sellin R, Gagel R. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998; 19:144-172.
2. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo P, Poplack D Eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia 1997.p. 1304-1322.
3. Monteleone P, Meadows A. Late effects of childhood cancer and treatment. Disponible en: <http://www.eMedicine Journal> 2002; 3:1-13. Si es una revista no requiere la pag web
4. Pfeifer S, Coutifaris C. Reproductive Technologies 1998: options available for the cancer patient. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:34-40.
5. Grossi M. Pediatric surgery for the primary care pediatrician, part II. Management and long term complications of pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:1637-1658.
6. Gleeson H, Darzy K, Shalet S. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:335-348.
7. Hudson M. Late effects of cancer therapy. In Steen G, Mirro J editors. *Childhood cancer a handbook from St. Jude Children's Research Hospital*. Massachusetts: Peruses Publishing; 2000. p. 491-503.
8. Hudson M. Long-term follow-up after childhood cancer. In: Steen G, Mirro J editors. *Childhood cancer a handbook from St. Jude Children's Research Hospital*. Massachusetts: Perseus Publishing; 2000. p. 503-515.
9. Schwartz C. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4:45-54.
10. Wallace W, Blacklay A, Eiser C, Davies H. Desarrollo de estrategias para el seguimiento a largo plazo de sobrevivientes de cáncer infantil. *Br Med J* 2001; 323:271-274.
11. Meistrich ML. Restoration of spermatogenesis by hormone treatment after cytotoxic therapy. *Acta Paediatr Scand* 1999; 433 suppl: 19-22.
12. Rappaport R, Thibaud E. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico. En: Argente J, Carrascosa L, Gracia R, Rodríguez F editores. *Tratado de endocrinología pediátrica de la adolescencia*. 2da ed. Doyma. Barcelona 2000 p.1385-1394.
13. Late Effects Screening Guidelines. Children's Oncology Group. Version 1.0- March 2003.
14. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 2.0 – March 2006. Disponible en: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
15. Brenan B, Shalet S. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Hem* 2002; 118:58-66.
16. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44: 489-503.
17. Lankowsky P. Late effects of childhood cancer. In: *Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd Ed. Academic Press 2000.p.719-750.
18. Bozzola M, Albanese A, Butler GE, Cherubini V, Cicognani A, Caruso-Nicoletti M. Unresolved problems in optimal therapy of pubertal disorders in oncological and bone marrow transplanted patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:997-1002.
19. Bin-Abbas B, Mawlawi H, Sakati N, Khafaja Y, Chaudhary M, Al-ASHwal A. Endocrine sequelae of childhood craniopharyngioma. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:869-874.
20. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo P, Poplack D Eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia 1997.p. 1304-1322.
21. Murray RD, Brennan BMD, Rahim A, Shalet SM. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic dwarf the growth disturbance. *Acta Paediatr Scand* 1999; 433 suppl: 5-12.
22. Leung W, Rose S, Zhou Y, Hancock M, Burstein S, Schriock E. Outcomes of Growth Hormone Replacement Therapy in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:2959-2964.
23. Rappaport R, Thibaud E. Endocrine problems after cancer therapy. In: Fima Lifshitz editors. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Usa 1996. P.821-827.