

Hablemos de...

Efectos tardíos del tratamiento del niño con cáncer

CARLOTA CALVO-ESCRIBANO

Unidad de Oncopediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.
ccalvoes@salud.aragon.es



Puntos clave

- El tratamiento curativo administrado a los supervivientes de cáncer infantil puede producir efectos secundarios a largo plazo que pueden limitar su supervivencia y alterar su calidad de vida. El cáncer, su tratamiento y otros factores, como la predisposición genética o la exposición ambiental, disponen a los supervivientes de cáncer infantil en una situación de riesgo de secuelas físicas y psicológicas, muchas de las cuales no se evidencian en la infancia.
- Los efectos secundarios del cáncer infantil dependen de la enfermedad primaria, del tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía y trasplante de medula ósea) y de factores relacionados con el paciente, e incluyen disfunción orgánica, segundas neoplasias, mortalidad temprana, disminución de la fertilidad y disfunción psicosocial.
- Los efectos secundarios más frecuentes son: secuelas endocrinológicas (alteraciones del crecimiento, obesidad, afectación tiroidea, esterilidad), secuelas esqueléticas (deformidades, amputaciones), disfunción orgánica de corazón, pulmón, hígado, riñón, pérdida de audición y visión, problemas de aprendizaje (memoria, atención, etc.) y disfunción psicosocial.
- Los supervivientes de cáncer infantil tienen el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia 3-6 veces mayor que la población general, pero el riesgo absoluto no es elevado.
- La edad temprana cuando se realiza el diagnóstico, el sexo femenino, ciertos diagnósticos primarios, como el retinoblastoma hereditario y el linfoma de Hodgkin, la exposición a la radioterapia y a agentes citostáticos específicos, como el alquilante y los inhibidores de la topoisomerasa II, se asocian con un riesgo mayor de desarrollar una segunda neoplasia.

Los avances terapéuticos en el cáncer infantil han mejorado la supervivencia hasta el 75% de los casos a los 5 años posteriores de que se tenga la enfermedad. En la actualidad, 1 de cada 900 adultos jóvenes que ha sobrevivido a un cáncer infantil presenta o puede presentar secuelas de su enfermedad o de su tratamiento que amenacen su calidad de vida futura^{1,2}. Las previsiones auguran que, para el año 2020, 1 de cada 250 adultos jóvenes habrá superado un cáncer en la infancia.

Los efectos secundarios empiezan meses o años después de finalizar el tratamiento. Los efectos tardíos que se observan con más frecuencia en la clínica diaria son la mortalidad temprana, la disfunción orgánica, las alteraciones endocrinológicas y de la fertilidad, las alteraciones de la función intelectual, las alteraciones psicosociales y el desarrollo de segundas neoplasias.

Generalidades

La probabilidad de desarrollar un efecto tardío en un paciente depende de la interacción entre el paciente, el tumor y el tratamiento^{3,4}.

Los factores dependientes del niño incluyen el estado de desarrollo, la predisposición genética, la sensibilidad de los tejidos, la capacidad de recuperación del tejido sano, la enfermedad subyacente y la existencia de mecanismos compensadores.

Respecto a los factores dependientes del tumor, se incluye la localización, el grado de extensión, los efectos sistémicos de disfunción orgánica y los efectos mecánicos indirectos.

Estos factores dependientes del tratamiento se presentarán en función de las diferentes modalidades. Las modalidades terapéuticas actuales en cáncer son la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, el trasplante de médula ósea o progenitores de sangre periférica, los modificadores de la respuesta biológica y el tratamiento génico.

Los efectos secundarios producidos por la cirugía serán, fundamentalmente, de tipo mutilante, con manifestaciones tanto cosméticas como funcionales, en cualquier órgano o sistema.

Los efectos tardíos orgánicos y funcionales, producidos por la quimioterapia, están en relación con el daño producido sobre las células parenquimatosas. Casi cualquier agente quimioterapéutico puede producir efectos tardíos, pero hay unas toxicidades farmacoespecíficas conocidas.

Los avances terapéuticos en el cáncer infantil han mejorado la supervivencia hasta el 75% a los 5 años. En la actualidad, 1 de cada 900 adultos jóvenes que ha sobrevivido a un cáncer infantil, presenta o puede presentar secuelas de su enfermedad o de su tratamiento que amenacen su calidad de vida futura.

Los efectos tardíos más frecuentemente observados en la clínica diaria son: mortalidad temprana, disfunción orgánica, alteraciones endocrinológicas y de la fertilidad, alteraciones de la función intelectual, alteraciones psicosociales y desarrollo de segundas neoplasias, con una probabilidad 3-6 veces mayor que la población general.

La radioterapia es el elemento terapéutico más relacionado con los efectos tardíos. Las manifestaciones de los efectos secundarios producidos por la radioterapia, en general, se traducen en hipotrofia/atrofia y fibrosis, que a su vez producen alteraciones cosméticas y funcionales, y potencial carcinogénico, que se traduce en un riesgo aumentado de segundas neoplasias.

En este trabajo no se ha podido tratar la revisión exhaustiva de todos los efectos tardíos que pueden presentar los supervivientes de un cáncer infantil, por lo que sólo describiremos los más frecuentes y lo de mayor repercusión.

Mortalidad temprana

En amplios estudios epidemiológicos^{5,6} se ha analizado la mortalidad y sus causas en niños y adolescentes que sobrevivieron 5 años al diagnóstico de mortalidad temprana, y se ha hallado que estos pacientes tienen un riesgo de morir en los años posteriores 10 veces mayor que sus coetáneos de la población general, fundamentalmente a causa de la recidiva de su enfermedad, las complicaciones derivadas del tratamiento y la aparición de segundas neoplasias.

Alteraciones endocrinológicas y de la fertilidad

Son las más comunes e infligen un impacto negativo en el crecimiento, la imagen corporal, la función sexual y la calidad de vida. El espectro de complicaciones incluye daño gonadal, alteraciones tiroideas y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. En general, las alteraciones endocrinológicas se producen, fundamentalmente, por efecto de la radioterapia externa sobre cabeza, cuello y gónadas, o bien por la irradiación corporal total, y pueden verse facilitadas con la administración concomitante de diversos citostáticos.

El déficit de la hormona del crecimiento (GH) es el que se puede encontrar con más frecuencia. La gravedad depende de la dosis⁷ (> 30 Gy, es casi segura), la edad a la que se recibió (los niños < 5 años son muy sensibles) y la administración concomitante de quimioterapia.

La deficiencia de gonadotropinas, de tirotropinas y adrenocorticotropinas, así como la hiperprolactinemia, resulta menos frecuente y requiere dosis elevadas (> 40 Gy) sobre el eje hipotálamo-hipofisario⁸.

La probabilidad de desarrollar un efecto tardío en un paciente depende de la interacción entre el paciente, el tumor y el tratamiento.

Los factores dependientes del tratamiento estarán en función de las diferentes modalidades. Las modalidades terapéuticas actuales en cáncer son: la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, el trasplante de médula ósea o de progenitores de sangre periférica, los modificadores de la respuesta biológica y el tratamiento génico.

Los supervivientes de un cáncer infantil tienen un riesgo de morir en los años siguientes 10 veces mayor que sus coetáneos de la población general, fundamentalmente por la recidiva de su enfermedad, las complicaciones derivadas del tratamiento y por la aparición de segundas neoplasias.

El hipotiroidismo primario, franco o compensado, se produce tras la irradiación directa o dispersa sobre el tiroides con dosis > 10 Gy hasta en el 50% de los casos. Puede unirse a hipotiroidismo central leve o moderado por alteración neurosecretora en niños que reciben radioterapia craneoespinal.

La disfunción gonadal⁹ puede presentarse con esterilidad o disminución de la fertilidad y ser secundaria a la acción de la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia (abdominal, gonadal, eje hipotálamo-hipofisario). El efecto de la radiación en las niñas es dependiente de la edad y dependiente de la dosis (a mayor edad, mayor riesgo de daño ovárico). La dosis de radiación estimada como causa de pérdida de la mitad de los folículos es de sólo 4 Gy y con una dosis de 20 Gy se ocasiona un fallo ovárico permanente en la mayor parte de las mujeres. Las alteraciones ováricas son menos frecuentes en niñas jóvenes, si las comparamos con las testiculares en los varones. Estas alteraciones se manifiestan clínicamente con retraso puberal y oligomenorrea o amenorrea, que pueden conducir a esterilidad, y requieren un tratamiento sustitutivo. Además del fallo ovárico, hay que considerar el daño sobre el útero, que causa la mitad de los abortos.

Disfunción orgánica

Como puede observarse en las tablas 1 y 2, todos los órganos pueden verse afectados por el efecto de la quimioterapia y la radioterapia. En la tabla 3, se resumen los efectos más frecuentes que el tratamiento combinado puede producir sobre los diferentes órganos.

Cardiotoxicidad

Es uno de los efectos secundarios más estudiados. Se produce por el uso de quimioterapia (fundamentalmente por la administración de antraciclinas) o de radioterapia¹⁰ que incluya al corazón, o por la acción de ambas. Puede producir miocardiopatía e insuficiencia cardíaca sintomática hasta en el 15% de los pacientes expuestos, y enfermedad subclínica hasta en el 40%¹¹. La prevalencia y la gravedad de las anomalías aumentan con el tiempo de seguimiento. Los factores que predisponen al paciente a la cardiotoxicidad son la

Tabla 1. Efectos tardíos más comunes producidos por la exposición a la radioterapia

Campo irradiado	Efecto producido	Factores de riesgo añadidos
Craneal	Déficit neurocognitivo	Frecuente con dosis > 36 Gy
	Déficit de hormona de crecimiento	Niñas
	Obesidad	Niñas
	Convulsiones	
	Segundas neoplasias	
	Problemas dentales	
	Cataratas	Asociación a corticoides
	Panhipopituitarismo	Raro con dosis < 40 Gy
Torácico o mantle	Carcinoma de mama	
	Enfermedad cardíaca	
	Afectación coronaria	
	Afectación valvular	
	Afectación pericárdica	
	Arritmias	
	Afectación tiroidea	Niñas
	Hipotiroidismo	
	Hipertiroidismo	
Abdominal/pélvico	Carcinoma tiroideo	
	Enfermedad pulmonar	Tratamiento combinado con: bleomicina, busulfan, carmustina y lomustina
	Disminución de la difusión	
	Afectación restrictiva	
	Afectación obstructiva	
	Cáncer de pulmón	Tabaco
	Enteritis crónica	
	Cáncer gastrointestinal	
	Insuficiencia renal	Tratamiento combinado con: cisplatino/carboplatino, ifosfamida, aminoglucósidos o anfotericina, inmunodepresores o ciclosporina
Cualquier irradiación	Afectación vesical	Tratamiento combinado con ciclofosfamida e ifosfamida
	Fibrosis	
	Cistitis hemorrágica	
	Cáncer	
	Disfunción gonadal	Tratamiento combinado con irradiación craneal
	Fallo ovárico	
	Fallo testicular	
	Cáncer de piel	
	Carcinoma basal	
Irradiación corporal total	Carcinoma escamoso	
	Melanoma	
	Cambios osteomusculares	
	Todos los descritos anteriormente	

Tabla 2. Efectos tardíos más comunes producidos por la exposición a la quimioterapia

Quimioterapia	Efecto tardío	Factores de riesgo añadidos
Agentes alquilantes Mecloretamina Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalan Clorambucil Lomustina Carmustina Busulfan Tiotepa Procarbazona	Hipogonadismo, esterilidad y menopausia prematura Leucemia mieloide aguda y mielodisplasia Fibrosis pulmonar Afectación tubular/glomerular ^b	Irradiación incluyendo cerebro o gónadas Varios alquilantes combinados Menos de 10 años tras la exposición Uso de bleomicina, irradiación torácica o espinal (> 30Gy) o ICT Uso combinado con carboplatino/cisplatino, aminoglucósidos o irradiación abdominal
Cisplatino/ carboplatino	Ototoxicidad Pérdida neurosensorial Tinitus Vértigo Toxicidad renal Daño tubular/glomerular Insuficiencia renal	Uso combinado con irradiación de cabeza/cuello, aminoglucósidos y diuréticos de asa Uso combinado con ifosfamida, anfotericina, aminoglucósidos, inmunodepresores o ciclosporina e irradiación abdominal
Metotrexato	Déficit neurocognitivo	Menor edad (< 3 años) Quimioterapia intratecal Uso combinado con irradiación craneal, ICT, o altas dosis de citarabina
Antraciclinas Doxorrubicina Daunorrubicina Idarubicina Mitoxantrona Epirubicina	Miocardopatía o arritmias	Niñas Menor edad a exposición (< 5 años) Dosis altas (> 300 mg/m ²) Irradiación torácica Ciclofosfamida Embarazo
Bleomicina	Neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar	Menor edad a exposición Uso combinado con busulfan, nitrosureas e irradiación torácica, espinal o ICT.
Epipodofilotoxinas	Leucemia mieloide aguda	Esquema de administración < 5 años de la exposición

ICT: irradiación corporal total.

^aSólo para lomustina, carmustina y busulfan.

^bSólo para ifosfamida.

La cardiotoxicidad se produce fundamentalmente por la administración de antraciclinas, radioterapia que incluya el corazón, o ambas juntas. Puede producir miocardopatía e insuficiencia cardíaca clínicas hasta en el 15% de los pacientes expuestos y enfermedad subclínica hasta en el 40%.

El espectro de complicaciones endocrinológicas incluye daño gonadal, alteraciones tiroideas y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. Se producen fundamentalmente por efecto de la radioterapia externa sobre cabeza y cuello, gónadas o irradiación corporal total, y pueden verse facilitadas con la administración concomitante de diversos citostáticos.

edad temprana (a menor edad, mayor riesgo), el sexo femenino y el déficit de GH asociado. La dosis total acumulada de antraciclinas aumenta claramente el riesgo.

Efectos adversos neuropsicológicos

Los efectos adversos neuropsicológicos más frecuentes son la neurodisfunción motora o sensitiva, el déficit neurocognitivo, que conlleva dificultad en el aprendizaje, las alteraciones del comportamiento y, en casos más graves, la encefalopatía.

La gravedad de los déficit neurocognitivos está directamente relacionada con la agresividad del tratamiento en el sistema nervioso central (SNC), y los tratamientos más dañinos son la cirugía en el SNC, la radioterapia craneal¹², la quimioterapia intratecal y sistémica con determinados fármacos, como el metotrexato a dosis altas, y, sobre todo, la conjunción de varios de estos tratamientos. Otros factores que pueden modificar el impacto de estos tratamientos son la edad a la que se reciben, la enfermedad primaria y el estatus socio-económico.

El déficit neurocognitivo más frecuente se caracteriza por una disminución del coeficiente intelectual¹³, problemas de atención, memoria y funciones ejecutivas, que se manifiestan en un bajo rendimiento escolar y escaso desarrollo intelectual.

Actualmente, nuestros esfuerzos deben dirigirse no sólo a evitar en lo posible los tratamientos radicales en el SNC, sino también a intentar aplicar tratamientos cognitivo/conductuales e, incluso, farmacológicos, que potencien las cualidades del niño.

Alteraciones psicosociales

Estas alteraciones representan los efectos secundarios en los que más recientemente se ha prestado atención y, por lo tanto, los menos estudiados de un modo sistemático. Las alteraciones más frecuentes son las siguientes:

- Las alteraciones psiquiátricas, fundamentalmente la depresión, el alcoholismo y los intentos de suicidio. Los estudios realizados en este campo parecen indicar que estos pacientes no presentan un riesgo mayor de trastorno psiquiátrico grave que la población general, pero sí pueden ser

Los efectos adversos neuropsicológicos más frecuentes son la neurodisfunción motora o sensitiva, el déficit neurocognitivo que comporta dificultad en el aprendizaje, las alteraciones del comportamiento y, en casos más graves, encefalopatía. La gravedad de los déficits está directamente relacionada con la agresividad del tratamiento sobre el sistema nervioso central.

Las alteraciones psicosociales más frecuentemente encontradas son: alteraciones psiquiátricas (depresión), logro de menor grado académico y formación con peor acceso al mundo laboral, y dificultad en el establecimiento de relaciones sociales estables (menor índice de matrimonios y mayor índice de divorcios).

más vulnerables a situaciones específicas de tensión emocional y ajuste social^{14,15}.

– Menor grado académico y de formación, no sólo en relación con los déficits neurocognitivos que puedan tener o la pérdida de tiempo de escolarización durante el tratamiento, sino, en ocasiones, por la alteración producida en la dinámica familiar y la mayor tolerancia y permisividad de los padres en los años posteriores.

– Dificultades para las relaciones sociales, básicamente estudiadas y reflejadas en un menor índice de matrimonios y un mayor índice de divorcios que la población general, si bien depende del tipo de tumor y del tratamiento recibido. Los factores como el miedo a la infertilidad o a la salud de la descendencia también se consideran argumentos para estas alteraciones.

– Dificultades laborales, no sólo en casos de secuelas físicas o neurocognitivas, sino también simplemente por el antecedente de haber experimentado un cáncer infantil. Estas estadísticas son el reflejo de estudios antiguos, pero las nuevas legislaciones laborales no discriminativas evitarán estas dificultades, salvo en los casos de menor formación.

Los factores de riesgo asociados con la probabilidad de desarrollar secuelas psicosociales son, fundamentalmente: la presencia de alteraciones funcionales residuales, la existencia de secuelas deformantes, la realización de tratamientos radicales antes de los 5 años, un medio familiar inestable y el diagnóstico en la adolescencia.

Tabla 3. *Afectación orgánica secundaria a tratamiento*

Órgano	Efecto producido	Factores de riesgo
Riñón y vejiga	Hipertrofia compensadora Disminución del filtrado glomerular Tubulopatía Insuficiencia renal Cistitis crónica Fibrosis vesical	Radioterapia abdominal y pélvica Cirugía renal o vesical Quimioterapia con Ciclofosfamida/Ifos Carboplatino/CISP Metotrexato altas dosis Melfalan
Pulmón	Fibrosis Neumonitis intersticial	Cirugía pulmonar Radioterapia en Tórax Columna dorsal Flancos ICT Quimioterapia con Bleomicina Metotrexato altas dosis BCNU Busulfan
Corazón y vasos	Miocardiopatía Pericarditis Oclusión vascular	Radioterapia Mediastino Columna dorsal Tórax Local sobre vasos Quimioterapia con Antraciclinas (dependiente de la dosis, esquema de administración, edad y sexo) Asociación con ciclofosfamida
Aparato digestivo e hígado	Enteritis Fibrosis Alteraciones hepáticas	Cirugía con resección Radioterapia abdominal Quimioterapia: metotrexato, actinomicina EICH crónica
Osteomuscular	Alteraciones cosméticas y funcionales sobre dientes, huesos, músculos y otros tejidos conectivos Osteoporosis Secuelas funcionales y complicaciones ortopédicas en endoprótesis	Quimioterapia con corticoides Radioterapia local Cirugía Laminectomía Amputaciones Endoprótesis
Órganos de los sentidos		
Oído	Hipoacusia (bilateral, irreversible, altas frecuencias)	Cirugía sobre infratemporal, fosa posterior y cuello Quimioterapia con carboplatino/cisplatino, Ifosfamida previa a CISP Radioterapia
Ojo	Cataratas, retinopatía Disminución agudeza visual Ceguera Atrofia orbitaria Hiposecreción lagrimal	Quimioterapia con corticoides, BCNU Radioterapia en cabeza, ojos, ICT Cirugía orbitaria, enucleación EICH crónica en TMO
Piel	Cicatrices Atrofias Hiperpigmentación Alopecia	Quimioterapia con bleomicina o fluoracilo Radioterapia local Cirugía EICH crónica en TMO

CISP: cisplatino; ICT: irradiación corporal total; BCNU: carmustina; EICH: enfermedad injerto contra huésped; TMO: trasplante de médula ósea.

Los factores de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia son varios y dependen del tumor primario (retinoblastoma hereditario, linfoma de Hodgkin, etc.), el huésped, la edad al diagnóstico (a menor edad, más riesgo), el sexo (femenino), la presencia de síndromes genéticos y polimorfismos enzimáticos, del tratamiento utilizado y de factores ambientales y de estilo de vida.

El riesgo asociado a la radioterapia es mayor cuando la exposición ocurre a menor edad, aumenta con los incrementos de dosis y con el seguimiento prolongado tras la exposición. Los tumores más frecuentemente asociados son el cáncer de tiroides, el carcinoma de mama, los tumores óseos y los tumores cerebrales.

La exposición a determinados agentes quimioterapéuticos, como los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II, incrementa el riesgo de mielodisplasia y leucemia mieloide aguda. Estas segundas neoplasias se caracterizan por un período de latencia corto y un tiempo definido de riesgo aumentado.

Segundas neoplasias

El riesgo de presentar una segunda neoplasia varía según las series estudiadas. Estudios poblacionales muestran una probabilidad de entre un 3 y un 4%, lo que representa de 3 a 10 veces lo esperado para la población general¹⁶⁻¹⁸. Así pues, el riesgo absoluto no es alto.

Los factores que deben evaluarse son varios (fig. 1). Estos factores incluyen el diagnóstico original, los factores propios del huésped, los factores en relación con el tratamiento y los factores ambientales, así como la conjunción de varios de ellos.

Diagnóstico original

Las neoplasias primarias que más frecuentemente originan segundas neoplasias son el linfoma de Hodgkin, el retinoblastoma¹⁸, el sarcoma de partes blandas y la leucemia linfoblástica aguda.

Factores propios del huésped

Entre los factores propios del niño se incluyen, fundamentalmente, la edad (en general, a menor edad, mayor susceptibilidad^{18,19}, en especial el riesgo es mayor cuando la primera neoplasia se experimenta antes de los 5 años) y el sexo (el riesgo es mayor en las niñas y adolescentes)²⁰.

Los factores genéticos comprenden un amplio abanico de posibilidades. Entre los más conocidos tenemos: a) los síndromes de cáncer familiar conocidos; b) las condiciones genéticas predisponentes; c) la historia familiar de cáncer, y d) los polimorfismos genéticos. La existencia de polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras de fármacos pueden producir la eliminación anómala de la quimioterapia²¹, o la reparación

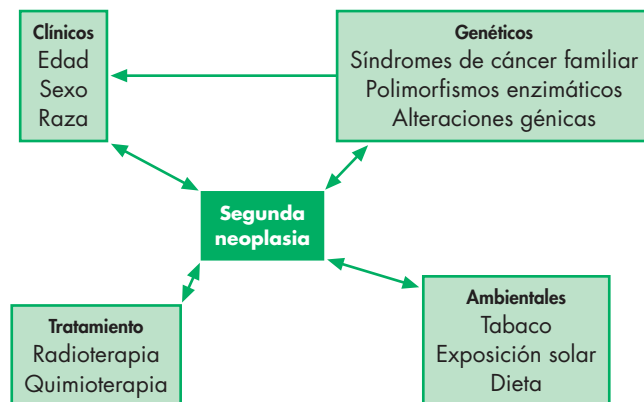


Figura 1. Factores de riesgo para el desarrollo de segundas neoplasias.

defectuosa del daño génico producido por quimioterapia y radioterapia o carcinógenos ambientales.

Factores relacionados con el tratamiento

Los tratamientos más utilizados son la quimioterapia y la radioterapia. Ambas condicionan un riesgo incrementado de segundas neoplasias, especialmente cuando se asocian.

Los criterios para establecer el efecto oncogénico de la irradiación terapéutica son: que aparezca en el campo irradiado, con un intervalo de varios años, y que el paciente presente una naturaleza histológica diferente de la primera neoplasia. Los diferentes órganos varían su susceptibilidad a la radiación. Los órganos más afectados por neoplasias secundarias a la radioterapia son: el tiroides, el SNC, la mama²², el hueso²³ y las partes blandas.

La quimioterapia es la terapia más utilizada en el tratamiento del cáncer infantil. Todos los citostáticos tienen un efecto carcinogénico, aunque unos más que otros. De éstos, los más es-

Tabla 4. Segundas neoplasias

Segundas neoplasias	n	%
Leucemia aguda no linfoblástica	32	16,00
Tumores del SNC	38 ^a	19,00
Tumores óseos malignos	30 ^b	15,00
Sarcoma de partes blandas	18	9,00
Carcinoma de tiroides	18	9,00
Carcinomas	21 ^c	10,50
Linfoma no hodgkiniano	10	5,00
Leucemia aguda linfoblástica	10	5,00
Síndrome mielodisplásico	4	2,00
Otros	19	9,50
Total	200	100,00

SNC: sistema nervioso central.

^a8 meningiomas, 1 hemangioma, 1 carcinoma de plexos coroides.

^b23 osteosarcomas, 2 osteocondromas, 4 sarcomas de Swing, 1 condrosarcoma.

^cLengua, 4; parótida, 5; mama, 2; vejiga, 2; cavum, 1; piel, 4; otros, 3.

tudiados y reconocidos son los alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II.

Las sustancias alquilantes (melfalan, busulfan, mostaza nitrogenada, ciclofosfamida) provocan un riesgo mayor cuanto mayor sea la dosis y cuando se hallan asociadas a la radioterapia. Las segundas neoplasias más frecuentes son la leucemia mieloide aguda²⁴ y los sarcomas óseos.

El riesgo para el desarrollo de segundas neoplasias tras la administración de inhibidores de la topoisomerasa II (etoposido, teniposido, antraciclinas, mitoxantrona) depende, fundamentalmente, del esquema de administración y, en menor medida, de la dosis total, de la asociación a radioterapia y a otra quimioterapia concomitante, especialmente asparragina-sa y alquilantes. Las segundas neoplasias más frecuentes son LANL²⁵.

En la tabla 4, se refleja la incidencia de los segundos tumores registrados por la Comisión Nacional de Efectos Secundarios de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Friedman DL, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin N Am*. 2002;49:1083-106.
- Indiano Arce JM, Moraga Llop FA. Efectos secundarios tardíos en el niño con cáncer. Barcelona: Prous Science; 1998.
- Hudson MM, Metens AC, Yasui Y, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583-92.
- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:208-36.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in 5 year survivors of childhood and adolescent cancers. The Children's Cancer Survival Study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3163-72.
- Möller TR, Garwicz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among 5 years survivors of cancer in childhood and adolescence: a population based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol*. 2001;19:3173-81.
- Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population study. *Clin Endocrinol*. 2000;53:191-7.
- Spoudeas HA, Charmandari E, Brook CGD. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity alter cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours. *Med Ped Oncol*. 2003;40:224-9.
- Thomson AB, Critchley HOD, Kelnar CJH, et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Bailliere's Best Practice and Research. Clin Endocrinol Metabol*. 2002;16:311-34.
- Kremer LC, Van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819-29.
- Adams MJ, Hardenberg PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:55-75.
- Cetingul N, Aydinok Y, Kantar M, et al. Neuropsychologic sequelae in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999;16:213-20.
- Schatz J, Kramer JH, Ablin A, et al. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. 2000;14:189-200.
- Mulhern R, Wasserman A, Friedman A, et al. Social competence and behavioural adjustment of children who are long-term survivors of cancer. *Pediatrics*. 1989;83:18-25.
- Eiser C, Hill JJ, Vance Yh. Examining the psychological consequences of surviving childhood cancer: Systematic review as a research method in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol*. 2000;25:449-60.
- Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *Br Med J*. 1993;307:1030-6.
- Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer*. 2000;88:672-8.
- Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:618-29.
- Bhatia S, Robinson L, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996;334:745-51.
- Tarbell NJ, Gelber RD, Weinstein HJ, et al. Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet*. 1993;341:1428-32.
- Mertens A, Mitby P, Radloff G, et al. XRCC1 and Glutathione-S-Transferase gene polymorphisms and susceptibility to radiotherapy related malignancies in survivors of Hodgkin disease. A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*. 2004;101:1463-72.
- Boice JD Jr. Radiation and breast carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:508-13.
- Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:270-8.
- Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:407-18.
- Pui CH, Ribeiro R, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med*. 1991;325:1682-7.