



## REVISIÓN

# Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil



Paula Casano Sancho <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> *Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Esplugues, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Unidad de Seguimiento del Superviviente de Cáncer Infantil, Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

Recibido el 29 de marzo de 2017; aceptado el 29 de junio de 2017

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Secuelas endocrinas;  
Superviviente cáncer infantil;  
Hipopituitarismo;  
Disfunción gonadal

**Resumen** La evolución en los tratamientos oncológicos ha supuesto un aumento de la supervivencia del cáncer infantil cercana al 80% a 5 años, por lo que 1/500 adultos jóvenes será un superviviente. Las secuelas endocrinas son las más comunes y afectan al 40-60%, siendo las más frecuentes las alteraciones del crecimiento y la disfunción gonadal y tiroidea. Los pacientes con tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfomas son los que presentan más secuelas, y estas dependen del tipo de cáncer, su localización, la edad de diagnóstico y el protocolo de tratamiento; las terapias de mayor riesgo son la radioterapia craneal y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dado este elevado riesgo, las guías internacionales recomiendan a los endocrinólogos evaluar prospectivamente a los supervivientes. Algunas de las alteraciones endocrinas no se manifestarán hasta la vida adulta, por lo que debemos crear programas de transición, así como ser activos en la investigación para reducir las secuelas endocrinas de los tratamientos del cáncer.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Endocrine sequelae;  
Childhood cancer survivor;  
Hypopituitarism;  
Gonadal dysfunction

### Endocrine sequelae in childhood cancer survivors

**Abstract** Thanks to the advances in cancer treatment, the five-year survival rate after childhood cancer has increased up to 80%. Therefore 1/500 young adults will be a survivor. Endocrine sequelae are most common, affecting 40-60% of survivors. The most frequent sequelae include growth failure and gonadal and thyroid diseases. Sequelae occur more frequently in survivors from central nervous system tumors, leukemia, and lymphoma. Their development will depend

Correo electrónico: [pcasano@hsjdbcn.org](mailto:pcasano@hsjdbcn.org)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>

2530-0164/© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

on the type of cancer, its location, age at diagnosis, and treatment administered. Treatments associated to more endocrine sequelae are cranial radiotherapy and hematopoietic cell transplantation. Because of the high prevalence of endocrine sequelae, international guidelines recommend endocrinologists to prospectively evaluate the survivors. As some of these endocrine changes will not develop until adult life, transition programs should be implemented, and active investigation should be made to decrease the endocrine consequences of cancer treatment.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La evolución de los tratamientos oncológicos ha determinado una mejoría de la supervivencia a 5 años hasta del 80% para todos los cánceres, llegando al 90% en el caso de las leucemias y linfomas. Aproximadamente uno de cada 285 niños será diagnosticado de cáncer y 1/530 adultos jóvenes será superviviente de cáncer<sup>1</sup>. En España disponemos del Registro Español de Tumores Pediátricos<sup>2</sup>: entre 1980 y 2015 se registraron 25.100 casos entre 0-14 años, lo que puede darnos idea del volumen de adultos jóvenes de nuestro país que son supervivientes de cáncer infantil. Se describe que un 62% de adultos supervivientes tendrán alguna secuela médica y 40-60% tendrán patología endocrina, lo que supone un riesgo muy superior respecto a la población<sup>3,4</sup>.

En esta revisión intentamos dar una visión global sobre el seguimiento de los supervivientes de cáncer infantil centrándonos en los conocimientos actuales sobre las secuelas endocrinas, con el objetivo de optimizar su seguimiento y mejorar su supervivencia a largo plazo.

## Nuevas perspectivas del tratamiento del cáncer en niños y adolescentes

Los cánceres más frecuentes en la edad pediátrica son las leucemias, linfomas y tumores del sistema nervioso central (tabla 1). Las secuelas en los supervivientes dependerán del tipo de cáncer, su localización, la edad de diagnóstico y el protocolo de tratamiento (dosis y fraccionamiento de radioterapia; tipo y dosis acumuladas de quimioterápicos). Entre los cambios del tratamiento de la leucemia se encuentran la identificación de factores de riesgo, la intensificación del tratamiento y mejoría del soporte, la reducción del uso de la radioterapia profiláctica y la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en recaídas, que ha permitido mejorar la supervivencia. En algunas enfermedades, tales como el linfoma de Hodgkin o tumor de Wilms, con altas tasas de supervivencia, el objetivo actual es reducir sus secuelas. Otras enfermedades, tales como astrocitomas malignos o sarcomas metastásicos, presentan hoy todavía un mal pronóstico y el objetivo es desarrollar nuevas terapias que mejoren su supervivencia<sup>5,6</sup>.

## Secuelas a largo plazo en supervivientes de cáncer infantil

La revisión del Childhood Oncology Group (COG) reflejó las carencias existentes en el control de los supervivientes; el 68% de los pacientes tratados entre 1970-1986 no habían sido controlados regularmente, y el 39% no tenían ningún contacto con el centro que los trató<sup>3</sup>. Las diferentes cohortes estudiadas han seguido metodologías diferentes, pero reportan un riesgo de problemas médicos comparable<sup>7</sup>. Para estimar adecuadamente el exceso de riesgo, algunas cohortes como Childhood Cancer Survivor Study o Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia comparan la incidencia con una cohorte de hermanos de los supervivientes o población sana comparable<sup>4,8</sup>. Fruto de estos estudios COG publica en 2003 una guía clínica (COG-LTFU Guidelines), con recomendaciones específicas sobre el seguimiento de los supervivientes, con un apartado específico sobre secuelas endocrinológicas<sup>9</sup>.

Las secuelas endocrinas se encuentran entre las más frecuentes dentro de las alteraciones descritas, junto a la patología cardiovascular. Los supervivientes de tumores del sistema nervioso central (SNC), leucemias y linfoma de Hodgkin son los que presentan más secuelas. La cohorte Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia presenta un riesgo relativo de patología endocrina de 4,8 (95% CI 4,6-5,0), siendo más elevado en los menores de 20 años. En la cohorte Childhood Cancer Survivor Study se describe un riesgo relativo de hipotiroidismo (RR 14,3; [95% CI] 9,7-21,0), de déficit de hormona de crecimiento (GH) (RR = 277,8; [95% CI] 111,1-694,9), de necesidad de inducir pubertad (RR = 86,1; [95% CI] 31,1-238,2), y de osteoporosis (RR = 24,7; [95% CI] 9,9-61,4). La patología endocrina tiene además implicaciones en la morbilidad cardiometabólica a largo plazo en el adulto, que afecta al 18% de los supervivientes<sup>3,4</sup>. Hay todavía pocos trabajos que describan la prevalencia de patología endocrina aplicando prospectivamente las guías COG-LTFU. Una de las series más extensas describe 519 pacientes con tumores que no afectaban al SNC, evaluados a una media de 7,2 años posdiagnóstico, a una edad media de 12,1 años; las secuelas endocrinas estaban presentes en el 57,6%<sup>10</sup>. En nuestro centro, tras la implementación de la unidad de seguimiento del superviviente de cáncer, revisamos las secuelas endocrinas de 194 pacientes (incluidos los tumores de SNC), con edad media

**Tabla 1** Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Casos registrados por grupo diagnóstico, cohortes de año de incidencia y verificación microscópica (VM)

Grupos diagnósticos	Cohorte de años de incidencia								Total
	80-84	85-89	90-94	95-99	00-04	05-09	10-14	2015	
I Leucemias y enf. mieloproliferativas y mielodisplásicas	507	714	805	767	888	1.236	1.451	275	6.643
II Linfomas y neo. reticuloendoteliales	340	396	435	390	473	544	596	118	3.292
III SNC	421	527	574	660	686	1.011	1.188	204	5.271
IV SNS	260	340	298	316	361	400	435	80	2.490
V Retinoblastomas	67	92	66	101	104	144	166	37	777
VI Renales	213	176	173	178	166	266	263	58	1.493
VII Hepáticos	36		41	37	42	69	65	16	336
VIII Óseos	122	193	264	251	234	292	299	62	1.717
IX STB	185	230	227	232	228	272	311	53	1.738
X Cél. germinales, trofo y gonadales	60	89	86	103	110	155	162	28	793
XI Otros epiteliales y melanomas	38	46	58	79	59	88	94	22	484
XII Otros y no especificados	9	18	8	8	7	5	11	0	66
Todos los tumores	2.258	2.851	3.035	3.122	3.358	4.482	5.041	953	25.100

0-14 años, 1980-2015. Excluidos no clasificables en la ICC-3.

Casos excluidos por no clasificables en la ICC-3: 2.040.

Total de casos registrados incluyendo no clasificables en la ICC-3: 27.140.

Fuente: reproducción con permiso de Peris et al.<sup>2</sup>.

10 años, a los 5,2 años postratamiento. El 63% de ellos tenía alguna patología endocrina; además, en su primera visita casi un 30% de supervivientes tenía patología endocrino-metabólica no diagnosticada y/o tratada previamente<sup>11</sup>.

### Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil

A continuación se describen las secuelas endocrinas; para facilitar su descripción se analizarán según el riesgo reportado para los diferentes tratamientos recibidos (tabla 2)<sup>12</sup>.

### Radioterapia craneal

La radioterapia craneal (RTC) produce un aumento significativo del riesgo de secuelas por afectación hipotálamo-hipofisaria. El impacto dependerá de la dosis, del fraccionamiento y del campo de irradiación. El grado de afectación se ha correlacionado con el denominado *biological effective dose*, fórmula que permite comparar esquemas terapéuticos y predecir el efecto en la función hipofisaria<sup>13</sup>.

Según describen algunos trabajos la edad es otro factor importante; a menor edad mayor afectación hipofisaria. Además el riesgo de disfunción hipofisaria aumenta con el tiempo, por lo que el seguimiento debe prolongarse durante años. Se ha sugerido que la utilización de otras técnicas como la RT con protones podría reducir el riesgo de secuelas, pero se precisa de más estudios para concluir si disminuye las secuelas endocrinológicas a largo plazo<sup>14</sup>.

### Eje somatotropo (GH)

La afectación hipofisaria más frecuente y la que se presenta más precozmente es la de la GH, que se ha objetivado tras dosis de 18 Gy y se ha observado ya en los 12 meses posteriores al tratamiento, también en relación con un daño hipotalámico<sup>15,16</sup>. En pacientes con antecedente de tumor del SNC y RTC se considera que un test patológico es suficiente para el diagnóstico<sup>17</sup>. Se ha analizado si existe un aumento de riesgo de recurrencia en los pacientes tratados con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), pero los estudios no parecen confirmarlo. Los supervivientes tienen un mayor riesgo de segundas neoplasias de forma independiente a tratarse o no con rhGH; aunque algunos trabajos habían señalado un aumento de riesgo de segundas neoplasias (principalmente meningiomas y gliomas), análisis posteriores parecen correlacionar ese riesgo con el antecedente de haber recibido RTC<sup>18,19</sup>. A pesar de que no hay estudios al respecto, los documentos de consenso recomiendan esperar un año después de que el tratamiento del cáncer esté completado para asegurar que no hay una recurrencia temprana<sup>20</sup>.

El seguimiento protocolizado de supervivientes ha permitido optimizar el tratamiento con rhGH, observándose una mejoría en su talla final probablemente debido a un inicio más precoz del tratamiento, nuevos esquemas terapéuticos y el uso de análogos de GnRH en los casos de pubertad precoz<sup>21</sup>. La literatura recoge que solo en el 60% de los adultos tratados con rhGH tras un cáncer infantil el déficit de GH se reevalúa en la transición a adultos<sup>22</sup>. Como señalan algunos autores, a pesar de los beneficios demostrados del tratamiento con rhGH en adultos, en el caso de los supervivientes la evidencia de estos beneficios puede verse limitada por el efecto negativo de los tratamientos recibidos. En este

**Tabla 2** Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil: riesgo según los tratamientos recibidos

	Déficit de GH	Tiroides	Insuficiencia adrenal central	Pubertad precoz	Hipogonadismo	Infertilidad	DMO	Obesidad	Sd. metabólico
Irradiación craneal <sup>a</sup>	✓	Hipotiroidismo Nódulos/cáncer	✓	✓	✓	✓		✓	✓
TBI $\pi$	✓	Hipotiroidismo Nódulos/cáncer			✓	✓			✓
Irradiación tiroides <sup>b</sup>		Hipotiroidismo Hipertiroidismo Nódulos/cáncer							
Irradiación gonadal <sup>c</sup>					✓	✓			
Alquilantes					✓	✓			
Metales pesados					✓	✓		✓Dislipemia	
Antimetabolitos							✓		
Corticoides							✓		
TPH <sup>~</sup>							✓		
Nuevas dianas terapéuticas (inhibores proteínquinasa, inmunomoduladores)	✓	✓	✓				✓		

DMO: densidad mineral ósea; TBI: total body irradiation (irradiación corporal total).

Adaptado de: Nandagopal et al.<sup>12</sup>.

<sup>a</sup> Irradiación craneal incluye: craneal, orbitaria/ojo, oreja/infratemporal y nasofaríngea.

<sup>b</sup> Irradiación de tiroides incluye: tiroides, cuello, columna cervical, orofaríngea, supraclavicular, mantle y minimantle.

<sup>c</sup> Irradiación gónadas incluye: columna lumbosacra, abdomen y pelvis (mujer), pelvis y testículos (varón).

sentido, será preciso ampliar los estudios prospectivos con evaluación endocrino-metabólica y de calidad de vida en la edad adulta<sup>23,24</sup>.

### Eje corticotropo

El déficit de ACTH es más infrecuente y tardío. Se requieren seguimientos de más de 10 años para detectar déficits en un grupo significativo de pacientes en las cohortes estudiadas. Dadas las características de los pacientes oncológicos, la utilización del test de hipoglucemia insulínica está restringido, lo que dificulta la evaluación completa del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; sin embargo hay autores que describen una aceptable correlación entre el test de hipoglucemia insulínica y el estímulo con glucagón, por lo que este último podría emplearse como alternativa<sup>25</sup>. A largo plazo se ha descrito una afectación del eje corticotropo en un 19% de los pacientes<sup>26</sup>.

### Eje tirotrópico

El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo parece ser el menos afectado. Sin embargo, hay autores que apuntan a que la incidencia reportada del 6% de hipotiroidismo central en algunos trabajos se debe a una subestimación en los casos con T4 libre normal. Por ello preconizan añadir a dicha valoración el estudio de la elevación fisiológica nocturna de la TSH y el test de TRH, estableciendo con ello una prevalencia de dicha alteración del 36%<sup>27</sup>.

### Eje gonadotrópico

La RTC a dosis superiores a 18 Gy predispone a desarrollar pubertad precoz o adelantada; el sexo femenino o la irradiación a una edad menor aumentan el riesgo. Dosis de 40 Gy pueden producir pubertad retrasada o hipogonadismo central en el 11-15% de pacientes<sup>28</sup>.

### Hiperprolactinemia

Las dosis altas (> 40 Gy) se relacionan también con hiperprolactinemia, por lo que se recomienda realizar medición de prolactina en caso de presentar clínica sugestiva.

### Quimioterapia

#### Afectación gonadal

La disfunción gonadal es el principal efecto secundario de la quimioterapia. Fundamentalmente los agentes alquilantes (principalmente la ciclofosfamida a dosis  $\geq 7,5 \text{ g/m}^2$ , ifosfamida  $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ , el protocolo mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP)  $\geq 3$  ciclos o busulfán  $\geq 600 \text{ mg/m}^2$ ) tienen un alto poder gonadotóxico<sup>29</sup>. Este riesgo se multiplica si se añade RT a nivel gonadal, pélvico o *total body irradiation (TBI)*. Parece no haber diferencias en el caso de pacientes tratados en etapas prepuberal o puberal<sup>30</sup>. El tejido testicular es especialmente sensible al efecto de los agentes alquilantes; en concreto las células de Sertoli y la espermatogénesis pueden verse afectadas

más frecuentemente que las células de Leydig, que suelen mantener su función. Se ha descrito que un 70% de los tratados por linfoma de Hodgkin con protocolo MOPP, sin radioterapia, presentaban azoospermia u oligospermia, por lo que se ha sustituido este protocolo por nuevas asociaciones con menor toxicidad<sup>31</sup>. Por ello dentro de los programas de seguimiento debe incluirse la valoración de la espermatogénesis. Nuevos marcadores bioquímicos, como la inhibina B, parecen tener una correlación superior con la espermatogénesis que la FSH<sup>32</sup>. Sin embargo, hay autores que apuntan que ambas tienen una especificidad baja, por lo que recomiendan realizar medición testicular y seminograma en los supervivientes<sup>33</sup>.

El tejido ovárico parece ser menos sensible que el testicular, aunque este riesgo se incrementa si se añade RT y/o TPH. La afectación del ovario puede repercutir en la pubertad, aumentar el riesgo de fallo ovárico prematuro (FOP) o de infertilidad a largo plazo. La incidencia acumulada de FOP en supervivientes a los 40 años es del 8%<sup>34</sup>. No hay estudios que comparen los diferentes esquemas terapéuticos respecto al riesgo individual de cada fármaco. Se creía que los ovarios de las pacientes menores de 10 años eran más resistentes al efecto de la quimioterapia; sin embargo hay autores que han descrito que el riesgo no difiere entre las pacientes tratadas en pre- o pospubertad<sup>35,36</sup>. Las supervivientes, aun con ciclos regulares, están en riesgo de tener menor reserva ovárica y por tanto una vida fértil más corta. Además de las gonadotropinas, se plantea la prometedora utilidad de nuevos marcadores como la hormona antimülleriana. Pacientes tratadas con el protocolo MOPP tienen una reducción de la hormona antimülleriana con respecto a otros supervivientes de cáncer<sup>37</sup>; sin embargo su correlación con la fertilidad/fecundidad futura no está bien establecida y requiere más estudios. La utilidad del recuento de folículos antrales por ecografía transvaginal, no ha sido establecida definitivamente en las supervivientes de cáncer infantil y requerirá de trabajos prospectivos<sup>38</sup>.

#### Crecimiento

Diversos trabajos en los pacientes con leucemia constatan una disminución del crecimiento durante el tratamiento quimioterápico y una falta de crecimiento recuperador hasta finalizar el tratamiento intensivo. En series de pacientes con leucemia tratados sin RT se observa una afectación discreta de la talla final (disminución de  $-0,59 \text{ SD}$ ), que no se correlaciona con una alteración en los test de GH realizados, ya que se ha descrito un déficit de GH solo en el 0,9-1,2% de casos; por este motivo no recomienda su cribado sistemático<sup>39</sup>.

### Radioterapia cervical

La utilización de RT cervical, principalmente en los casos de linfomas, supone un mayor riesgo de afectación tiroidea. Se ha descrito hipotiroidismo a dosis superiores a 10 Gy, y más raramente hipertiroidismo; se ha descrito hipotiroidismo hasta en el 75% de los pacientes con linfomas. Existe además un mayor riesgo de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides a dosis de 20 a 29 Gy; este riesgo disminuye con dosis superiores a 30 Gy, consistente con el efecto de destrucción celular. El riesgo es mayor para los niños menores de 5 años. Se han descrito latencias de 94 meses para el desarrollo de

hipotiroidismo y de hasta 10-20 años para la aparición de nódulos, lo que indica que el seguimiento debe prolongarse a largo plazo<sup>40,41</sup>. Actualmente está recomendado el seguimiento de estos pacientes por riesgo de cáncer de tiroides, pero no hay consenso sobre el método de cribado a utilizar. En una revisión reciente de la literatura, se describe que la detección de cáncer papilar de tiroides en estadios iniciales en niños se asocia a menor recurrencia y mortalidad; sin embargo, a diferencia de lo observado en adultos, no hay evidencia de una menor morbilidad a largo plazo<sup>12,42,43-45</sup>.

## Radioterapia abdominal

El tejido testicular es altamente sensible a la RT; en adultos se ha descrito afectación a dosis entre 0,2-0,7 Gy, con aumento de la FSH y alteración en el seminograma<sup>24</sup>. Se describe azoospermia con dosis de 6 -10 Gy, e insuficiencia de células de Leydig con dosis  $\geq 20$  Gy<sup>46</sup>. En las series de supervivientes tratados con quimioterapia y RT a dosis 30-45 Gy en la infancia, aun siendo poco numerosas, se recoge que el 83% sufre azoospermia. Sin embargo un 17% pueden recuperar la espermatogénesis 12-15 años postratamiento, por lo que los autores recomiendan controles seriados<sup>25</sup>. En el caso del ovario se refiere que cerca del 40% de las pacientes con linfoma de Hodgkin que recibe RT sufren FOP. En estos casos la recuperación de la función gonadal es excepcional. Además se ha descrito en pacientes irradiadas un mayor riesgo de abortos, de recién nacidos con bajo peso y de hemorragias posparto<sup>47</sup>.

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las secuelas endocrinológicas son las más frecuentes tras un TPH; son multifactoriales, debidas a la terapia de rescate que se suma a los efectos acumulativos de la quimioterapia, a la terapia esteroidea a altas dosis y a la utilización de TBI. El riesgo de patología endocrina en estos pacientes es entre dos y tres veces superior<sup>4</sup>. De forma muy frecuente presentan hipogonadismo (83%), hipotiroidismo (56%) y déficit de GH (50%). Esta frecuencia es incluso superior a la de los pacientes tratados con RTC profiláctica, probablemente debido a un menor fraccionamiento de la dosis. Es además un factor de riesgo para el crecimiento, tanto en los pacientes que se acondicionaron con RT como en los que no. Por otra parte, predispone no solo al sobrepeso, sino también a un aumento de adiposidad central y de riesgo metabólico<sup>48</sup>.

## Nuevas dianas terapéuticas

También en el ámbito del cáncer pediátrico se han introducido en los últimos años tratamientos novedosos; sin embargo su repercusión sobre las secuelas endocrinas precisa más estudios<sup>49,50</sup>. Los inhibidores de proteincinasas, el interferón alfa y los anticuerpos monoclonales se han relacionado con alteraciones tiroideas (tiroiditis e hipotiroidismo)<sup>51</sup>. Se han descrito alteraciones del eje corticotropo, en ocasiones subclínicas, en el tratamiento con inhibidores de proteincinasas, por lo que se recomienda su control sistemático<sup>52</sup>. El ipilimumab se ha reportado como causante de hipofisitis, provocando panhipopituitarismo<sup>53</sup>.

Se ha demostrado desaceleración del crecimiento en pacientes tratados con imatinib, más severo en niños más pequeños<sup>54</sup>. Así mismo, se ha descrito en adultos alteraciones del metabolismo fosfocálcico relacionadas con los inhibidores de proteincinasas<sup>55</sup>.

## Terapias combinadas - secuelas multifactoriales

### Metabolismo fosfocálcico

Se ha constatado una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en supervivientes de cáncer infantil, cuya causa es multifactorial. Se ha señalado un mayor riesgo asociado al tratamiento con TPH, metotrexate o corticoides de larga duración, y en pacientes de mayor edad. Dado que está en debate cuál es el mejor método para medir la DMO en la edad pediátrica, el método de cribado de elección es controvertido. Según recomendaciones de COG-LTFU se aconseja realizar una densitometría o TAC cuantitativa en los supervivientes de alto riesgo al entrar en el programa de seguimiento, y repetir si clínicamente está indicado. Tampoco está definido el Z-Score asociado a un aumento de riesgo de fracturas en la edad pediátrica, por lo que no hay un consenso en los valores para recomendación de tratamiento en estos casos<sup>4</sup>. Hay autores que, en términos de eficacia para disminuir las fracturas a largo plazo, recomiendan incentivar la actividad física y optimizar la ingesta de calcio y niveles de vitamina D en los supervivientes<sup>56,57</sup>.

### Obesidad

Algunos autores no incluyen la obesidad como secuela, dada su multifactorialidad y difícil relación causa-efecto con los tratamientos. Su prevalencia es variable; hay autores que recogen frecuencias de sobrepeso/obesidad de entre 25/18%, inferiores incluso a las referidas en la población juvenil del área geográfica. Presentan más riesgo los pacientes con RTC > 20 Gy, mujeres o irradiados < 4 años. Sí se observa, sin embargo, un aumento del riesgo metabólico: 26% de pacientes con resistencia a la insulina y 23% con dislipemia, en relación con un aumento de la adiposidad abdominal, o con ciertas terapias como TPH y/o TBI<sup>58,59</sup>.

## Conclusión

En la última década hemos iniciado el camino para mejorar la salud de los supervivientes de cáncer infantil. En ese sentido, la creación de los registros internacionales de supervivientes ha supuesto un punto de inflexión. Sin embargo, hay mucho camino por recorrer; debemos ampliar la implementación de unidades multidisciplinares de atención al superviviente de cáncer infantil, ser proactivos en su seguimiento y en el registro de secuelas, y asegurar una continuidad entre las unidades pediátricas y de adultos, dado que muchas de las secuelas de los supervivientes no serán patentes hasta la vida adulta. Las sociedades científicas tienen una función primordial, promoviendo el seguimiento de los supervivientes, favoreciendo el establecimiento de vínculos entre las unidades pediátricas y de adultos,

y facilitando estrategias generales, que incentiven un estilo de vida saludable, porque nuestra meta ya no es solo curar al paciente.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Mi agradecimiento al equipo de Hemato-Oncología del Hospital Sant Joan de Déu por su apoyo, y en especial a la Dra. Ofelia Cruz, Dr. Albert Catalá y Dra. Ibañez por sus valiosas aportaciones en esta revisión.

## Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277–300.
- Peris R, Pardo E, Muñoz A, Sayas N, Valero S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2015. En: Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València; 2016 (Edición revisada, CD-Rom).
- Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309:2371–81.
- Oeffinger KC, Mertens A, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al., for the Childhood Cancer Survivor Study\*. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572–2158.
- Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(9):833–42.
- Tallen G, Resch A, Calaminus G, Wiener A, Leiss U, Pletschko T, et al., German Paediatric Brain Tumour Consortium (HIT Network). Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(6):619–39.
- Oeffinger KC, Sklar CA. Childhood cancer, endocrine disorders, and cohort studies. *Lancet.* 2014;1950–2, 7; 383.
- De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, et al., ALiCCS study group. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet.* 2014;383:1981–9.
- Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines. Version 4.0 survivorshipguidelines.org Disponible en: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/COG.LTFU Guidelines](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/COG.LTFU%20Guidelines).
- Patterson BC, Wasilewski-Masker K, Ryerson AB, 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):810–8.
- Casano-Sancho P, Carvallo F, Rives S, Catala A, Cruz O, Parareda A. Implementation of endocrine follow up in a Childhood Cancer Survivor Unit. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 suppl 2:116.
- Nandagopal A, 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.
- Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H. Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Horm Res.* 2000;54(2):53–9.
- Viswanathan V, Pradhan KR, Eugster EA. Pituitary hormone dysfunction after proton beam radiation therapy in children with brain tumors. *Endocr Pract.* 2011;17(6):891–6.
- Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon A, et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer.* 1985;56(9):2189–93.
- Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH. Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *J Clin Oncol.* 2011;29:4776–80.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3990–3.
- Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2030–7.
- Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1528–37.
- Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al., Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143:415–21.
- Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, Gattamaneni HR, Brennan BM, Shalet SM. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3682–9.
- Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after irradiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:662–6.
- Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol.* 2013;4:64.
- Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, Alexopoulou O, Vermeylen Ch, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:465–72.
- Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation test to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clinical Endocrinol.* 2001;54:463–8.
- Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3149–54.
- Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4472–9.
- Armstrong GT, Chow EJ, Sklar CA. Alterations in pubertal timing following therapy for childhood malignancies. *Endocr Dev.* 2009;15:25–39. Review.

29. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, Metzger ML, Lockart B, Hijiya N, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:3408–16.
30. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, de Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3110–4.
31. Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17:239–45.
32. Van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM, de Jong FH, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum Reprod.* 2007;22:3215–22.
33. Green DM, Zhu L, Zhang N, Sklar CA, Ke RW, Kutteh WH, et al. Lack of specificity of plasma concentrations of inhibin B and follicle-stimulating hormone for identification of azoospermic survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1324–8.
34. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:873–80.
35. Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009;24:982–90.
36. Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sonneveld P, et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod.* 2008;23:674.
37. Gupta AA, Lee Chong A, Deveault C, Traubici J, Maloney AM, Knight, et al. Anti-müllerian hormone in female adolescent cancer patients before, during, and after completion of therapy: A pilot feasibility study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:599–603.
38. Van Dorp W, Mulder RL1, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3440–50.
39. Vandecruys E, Dhooge C, Craen M, Benoit Y, de Schepper J. Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation. *J Pediatr.* 2013;163:268–73.
40. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer.* 2009;125:2400–5.
41. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Gallo M, Maletta F, Isolato G, et al. Ultrasound surveillance for radiation-induced thyroid carcinoma in adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2016;55:74–80.
42. Goldfarb M, Freyer DR. Comparison of secondary and primary thyroid cancer in adolescents and young adults. *Cancer.* 2014;120:1155–61.
43. Clement SC, Kremer LC, Links TP, Mulder RL, Ronckers CM, van Eck-Smit BL, et al. Is outcome of differentiated thyroid carcinoma influenced by tumor stage at diagnosis? *Cancer Treat Rev.* 2015;41:9–16.
44. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al., AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2010;16:468–75.
45. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
46. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, Metzger ML, Lockart B, Hijiya N, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;20:3408–16.
47. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1993;11:100–8.
48. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GM, Huang JT, et al. Late effect surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:782–95.
49. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, de Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1361–75.
50. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1333–42.
51. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid.* 2013;23:1345–66.
52. Bilgir O, Kebapçilar L, Bilgir F, Sari I, Oner P, Karaca B, et al. Is there any relationship between imatinib mesylate medication and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction? *Int J Clin Pract.* 2010;64:45–50.
53. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman AB. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:1–5.
54. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, Sachdeva N, Bhansali A, Varma N, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1148–53.
55. O'Sullivan S, Lin JM, Watson M, Callon K, Tong PC, Naot D, et al. The skeletal effects of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Bone.* 2011;49:281–9.
56. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics.* 2008;121:e705–13.
57. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly W, Ness KK, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1270–6.
58. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, 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;26:4639–45.
59. Casco S, Soto-Vega E. Development of metabolic syndrome associated to cancer therapy: Review. *Horm Cancer.* 2016;7:289–95.