

Propuestas de seguimiento en el sobreviviente de leucemia linfoide aguda pediátrica

Cedré-Hernández T¹, García-Carabaloso MB¹, Martínez-Cárdenas L¹, López García CM², González-Ojeda G¹, Chávez-Betancourt L².

¹Hospital Pediátrico José Luis Miranda; ²Hospital Ginecobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara, Cuba

Email: tcedre@infomed.sld.cu

RESUMEN

Con el perfeccionamiento de los esquemas terapéuticos, el pronóstico de los niños con leucemia linfoide aguda (LLA) ha mejorado considerablemente en las últimas cuatro décadas. El notable aumento en el número de sobrevivientes de LLA trae consigo el conocimiento de que tanto la quimioterapia como la radioterapia poseen una serie de efectos adversos sobre los tejidos normales. Al aumentar la tasa de supervivencia de estos pacientes se reconoce la necesidad de unir experiencias con el objetivo de mejorar el manejo y por consiguiente la calidad de vida una vez concluido el tratamiento. Para proponer estrategias de seguimiento una vez concluido el tratamiento de la LLA pediátrica. Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal en 140 pacientes con diagnóstico de LLA que concluyeron el tratamiento en el Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara en el período comprendido entre noviembre de 1969 y diciembre de 2009. Se analizó la aparición de recaídas, la supervivencia y afectación sobre diferentes órganos y sistemas. Se encontró un 12,1% de recaídas, más frecuentes en la médula ósea. Aparecieron alteraciones del crecimiento y desarrollo, hepáticas, cardiovasculares y neurocognitivas de frecuencia e intensidad variable según el tratamiento recibido, la edad del paciente y su sexo. Se detectaron segundas neoplasias. La investigación realizada sienta las bases para establecer estrategias de seguimiento extendidas a todos los servicios del país, que garanticen el seguimiento a largo plazo de los supervivientes de LLA con el objetivo de propiciarles una mejor calidad de vida.

Palabras clave: leucemia linfoide aguda, recaídas, supervivencia, efectos adversos tardíos.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años existe una tendencia creciente en el diagnóstico de diferentes neoplasias a todas las edades. En la actualidad el cáncer se ubica como la segunda causa de muerte en la infancia, solo precedido por los accidentes. La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa aproximadamente el 25 % del cáncer infantil y el 75 % de todos los casos de leucemias en la edad pediátrica. Esta es una de las primeras enfermedades malignas en las cuales se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala, a través de grupos cooperativos de diferentes países, lo que ha permitido en las últimas décadas, sistematizar los esquemas terapéuticos y obtener mejores resultados, con la combinación de fármacos ya conocidos, más que con la introducción de nuevas drogas.¹

Con el perfeccionamiento de los esquemas terapéuticos, el pronóstico de los niños con LLA ha mejorado considerablemente en las últimas cuatro décadas. El evento principal que ensombrece el pronóstico es la aparición de recaídas que pueden presentarse incluso años después de haber concluido el tratamiento.

El notable aumento en el número de sobrevivientes de LLA trae consigo el conocimiento de que tanto la quimioterapia como la radioterapia poseen una serie de efectos adversos sobre los tejidos normales. Se pueden presentar secundariamente a la quimioterapia y a la radioterapia efectos adversos en diferentes órganos y sistemas, de forma aguda y crónica, los cuales limitan generalmente las dosis a administrar. Reconocer, clasificar y comunicar adecuadamente la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos es un aspecto crucial de la práctica clínica diaria.

En general se han considerado como efectos tardíos aquellos que aparecen después de terminado el tratamiento, pero son consecuencia directa del mismo.² Los criterios para determinar el grado de intensidad en las complicaciones consideradas tardías están menos definidos que para las complicaciones agudas.

Los efectos de la quimioterapia generalmente ocurren durante el tratamiento de forma aguda, no obstante se describe cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas más allá de 20 años de haber recibido el tratamiento.³ Entre los efectos causados por la radioterapia craneal a largo plazo se reportan afectación del crecimiento y del desarrollo sexual;⁴ sobrepeso y obesidad, con aparición de síndrome metabólico; alteraciones neuropsicológicas con reducción del coeficiente



de inteligencia; y aparición de segundas neoplasias a diferentes niveles fundamentalmente del sistema nervioso central.⁵ En este último efecto adverso tardío también juegan un rol importante fármacos como los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II.

Al aumentar la tasa de supervivencia de estos pacientes se reconoce la necesidad de unir experiencias con el objetivo de mejorar el manejo y por consiguiente la calidad de vida una vez concluido el tratamiento.

OBJETIVO

Proponer estrategias de seguimiento una vez concluido el tratamiento de la LLA pediátrica.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal en 140 pacientes con diagnóstico de LLA que concluyeron el tratamiento en el Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara en el período comprendido entre noviembre de 1969 y diciembre de 2009. Se analizó la aparición de recaídas tardías, la supervivencia y la afectación sobre diferentes órganos y sistemas.

Las alteraciones encontradas se relacionaron con el tratamiento recibido, la edad a que fue administrado el mismo y el sexo de los pacientes. En algunos casos se otorgó valor al tiempo transcurrido desde el el tratamiento.

Se utilizaron técnicas de análisis acordes al diseño del estudio y para alcanzar los objetivos propuestos. Se realizaron pruebas de independencia para identificar relaciones entre variables, así como comparación de proporciones entre grupos independientes, en ambas situaciones se utilizó la distribución probabilística de X^2 , y en los casos en que se vio comprometida la validez de la prueba por escaso número de pacientes, se acudió a la prueba exacta basada en el método de Monte Carlo.

RESULTADOS

Ocurrieron 17 recaídas tardías en 16 pacientes, lo que representa el 12,1 % de la muestra; la mayoría se presentó en médula ósea, seguidas de las que ocurrieron en el testículo y el SNC. Hubo una recaída mixta en médula ósea y ovario. El 47 % de las recaídas ocurrió durante el

primer año después de concluida la quimioterapia. Solo dos pacientes recayeron después de los cuatro años, representan el 1,4 % de todos los que terminaron el tratamiento.

La probabilidad de supervivencia libre de eventos a los 5 y 10 años de suspendida la quimioterapia fue de 88,7 % y 86,9 % respectivamente. La supervivencia global tuvo un comportamiento similar, se encontró una probabilidad a los 5 años de 96,9 % y de 94 % a los 10 años sin tratamiento.

Se encontró escasa afectación tanto de la velocidad de crecimiento como de la talla final. Aunque el mayor porcentaje de los pacientes evaluados fue normopeso, se encontró sobrepeso en el 21,2 % y obesidad en el 3,5 %. Los pacientes que solo recibieron quimioterapia tuvieron discreto aumento del porcentaje con sobrepeso (19,6 %) y en aquellos que recibieron radioterapia craneal hubo un aumento significativo de pacientes sobrepeso (24,1 %) y obesos (10,3 %).

A pesar de recibir estos pacientes esquemas agresivos de quimioterapia y en ocasiones combinados con radioterapia craneal, no se encontraron diferencias en cuanto al desarrollo sexual y aparición de la menarquia con los datos estadísticos para niños sanos. Los resultados permiten pronosticar para estos pacientes una vida sexual normal, tanto en cuanto a actividad sexual como a fertilidad, excepto para los pacientes con hipogonadismo por radioterapia o cirugía sobre las gónadas.

En el 23,6 % de los pacientes se encontró afectación histológica hepática, en relación con la terapia transfusional, principalmente en aquellos que recibieron tratamiento durante las décadas del 70 y 80.

No se encontró cardiotoxicidad clínica, pero el 8,5 % de los pacientes presentó afectación subclínica evaluada por ecocardiografía. No se encontró relación con la edad durante el tratamiento, el sexo, ni la dosis acumulativa de antraciclinas, pero la mayor afectación se encontró posterior a los 20 años de seguimiento (37,5 %). Si se tiene en cuenta el riesgo mayor de presentar cardiotoxicidad tardía en estos pacientes en algún momento de sus vidas es recomendable su seguimiento sistemático, en especial se deben evitar ejercicios anaeróbicos intensos como los que realizan los atletas y se debe realizar ecocardiograma previo al parto para evaluar la necesidad de realizar cesáreas a estas pacientes.

En la esfera neurocognitiva los elementos más afectados fueron la atención y la memoria en el 84,9 % de los casos. Predominó la afectación en los pacientes con más de 10 años de evolución posterior al tratamiento. La afectación fue mayor en pacientes femeninas, con menos de cinco años al diagnóstico y que recibieron radioterapia craneal.

Se encontraron siete segundas neoplasias (5 %): dos tumores ginecológicos (carcinoma de cuello y carcinoma de útero), tres tumores del SNC (un neurinoma del acústico, un tumor cerebeloso de crecimiento lento y un meningioma), una leucemia linfoide aguda y una histiocitosis de células de Langerhans.

Basado en los resultados anteriores se elabora una propuesta de seguimiento para pacientes sobrevivientes de LLA en la infancia (figura)

CONCLUSIONES

Con los protocolos de tratamiento actuales se logra aumentar de manera significativa la supervivencia libre de eventos y global. El porcentaje de recaídas una vez concluido el tratamiento es pequeño y el sitio principal es la médula ósea. En los sobrevivientes de LLA en la niñez aparecen alteraciones del crecimiento y desarrollo, hepáticas, cardiovasculares y neurocognitivas de frecuencia e intensidad variable según el tratamiento recibido, la edad del paciente y su sexo. Aparecen segundas neoplasias años después de concluido el tratamiento.

La investigación realizada sienta las bases para establecer estrategias de seguimiento extendidas a todos los servicios del país, que garanticen el seguimiento a largo plazo de los supervivientes de LLA con el objetivo de propiciarles una mejor calidad de vida.

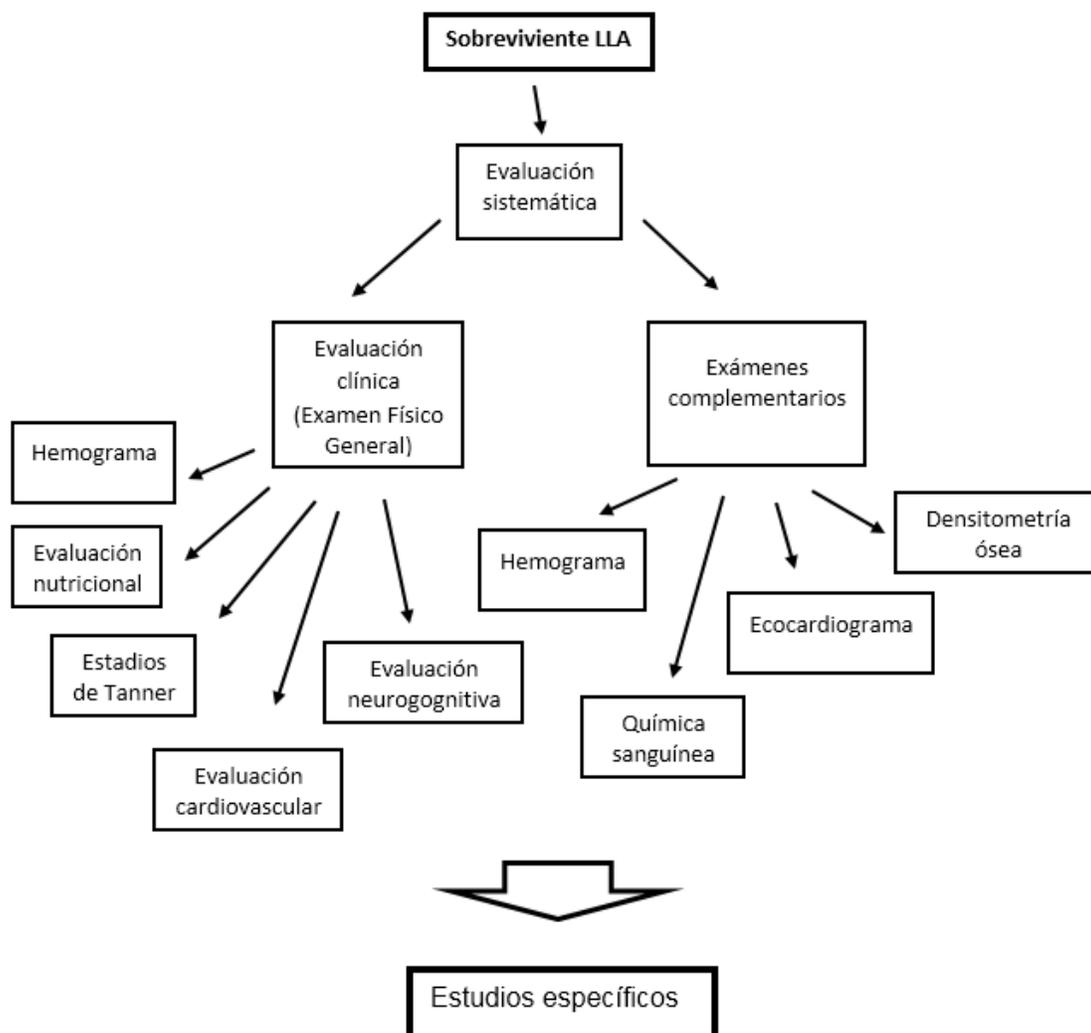


Figura 1. Propuesta de estrategia de seguimiento de sobrevivientes de LLA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cole CH. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. J Paediatr Child Health [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2015]; 51: [aprox. 2p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12803/pdf>
2. Baker KS, Rajotte EJ. Late effects after treatment for leukemia. En: Estey EH, Appelbaum FR. Leukemia and related disorders. Integrated treatment approaches [Internet]. New York:

Humana Press; 2012. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/278707902_Late_Effects_After_Treatment_for_Leukemia

3. Cheung Y, Lam WW, Ip JJ, Cheuk DK, Cheng FW, Yang JY, et al. Myocardial iron load and fibrosis in long term survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2015]; 62: [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25369/pdf>
4. Chow EJ, Liu W, Srivastava K, Leisenring WM, Hayashi RJ, Sklar CA, et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: A childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 [citado 20 septiembre 2015]; 60: [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24198/pdf>
5. Perkins SM, DeWees T, Shinohara ET, Reddy MM, Frangoul H. Risk of subsequent malignancies in survivors of childhood leukemia. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2013 [citado 20 septiembre 2015]; 7: [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://download.springer.com/static/pdf/725/art%253A10.1007%252Fs11764-013-0292-8.pdf>

