

Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica

Long-term toxicity of treatment childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Monografía premiada en la Carrera de Médicos Especialistas en Hematología de la Sociedad Argentina de Hematología

Cuns DI¹, Lagrotta PI²

¹ SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, HOSPITAL POSADAS, PROV. DE Bs. AS.

² SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA, HOSPITAL POSADAS, PROV. DE Bs. AS.

E-mail: dcunsc@gmail.com

Fecha de recepción: 24/09/2013
Fecha de aprobación: 30/09/2013



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 223-230
Septiembre - Diciembre 2013

RESUMEN

La curabilidad del cáncer infantil se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la neoplasia más frecuente, con una incidencia aproximada de 3.9 casos por 100.000 / año. Representa el 25% de todas las neoplasias en menores de 15 años, y con los actuales esquemas de tratamiento quimioterápico y las mejoras en las medidas del tratamiento clínico de sostén, la expectativa estimada de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del orden del 75%. Identificar y caracterizar los efectos tardíos del tratamiento ha adquirido una gran importancia en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

En esta nueva población de pacientes curados, varias son las áreas de evaluación a largo plazo. La primera es el control periódico de las disfunciones orgánicas (hepáticas, endocrinas, pulmonares, renales, etc.) resultantes de la toxicidad del tratamiento utilizado. Otro aspecto impor-

tante es la carcinogenicidad de los mismos con el posible desarrollo de segundas neoplasias, y por último un aspecto no menos importante para el concepto integral de curación, es el área psicosocial, con la evaluación y tratamiento de las distintas manifestaciones del Síndrome de Stress post-traumático y la adecuada re-inserción social. Haciendo mención al primer punto, Reportes del estudio Childhood Cancer Survivor (cohorte realizada en Canadá y EEUU) muestran un incremento en el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. Los sobrevivientes a LLA en la infancia presentan un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedades del pericardio, generados por la exposición a antraciclinas.

Se observa además un incremento en el riesgo de obesidad, desórdenes endocrinológicos y metabólicos, debilidad muscular, alteraciones neurosensitivas y déficits neurocognitivos.

Con respecto a la carcinogenicidad, varios estudios de

cohorte muestran un incremento en la incidencia de segundas neoplasias en relación a la población general de 3 a 6 veces en los sobrevivientes de cáncer en la infancia. Se describe una mayor incidencia de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

La radioterapia se ha visto asociada con el incremento en el desarrollo de tumores sólidos y carcinomas sobre la zona irradiada. Aquellos pacientes que recibieron irradiación craneal presentan un riesgo mayor de desarrollar tumores del SNC, siendo los subtipos más frecuentes los Gliomas y los Meningiomas. A diferencia de los Gliomas, la incidencia de los Meningiomas presenta una curva ascendente en función del tiempo, sin observarse plateau.

El objetivo de esta monografía es describir las distintas manifestaciones a largo plazo que presentan en la actualidad este grupo de pacientes, comparando los datos bibliográficos con la experiencia de nuestro hospital. A nuestro entender, este nuevo grupo plantea un desafío para el médico hematólogo, ya que se trata de pacientes que alcanzan la vida adulta gracias al desarrollo de la terapéutica de las enfermedades oncológicas en los últimos años.

Palabras clave: toxicidad, leucemia linfoblástica aguda, radioterapia, quimioterapia.

ABSTRACT

The achievement of cure in childhood cancer increased in the past decades, been the acute lymphoblastic leukemia the most common neoplasm, with an incidence near 3.9 new cases per 100.000/year, it represents the 25% of all cancers in the younger population (under 15 years old). Multimodal therapy and enhanced supportive care have resulted in 5 year survival rates of 75%, thus, there is an importance in identify the long term toxicity of these treatment, there has recently been an increased in the number of adult survivors of childhood ALL, in this population we need to evaluate the damage in the different organs: liver, endocrine disorders, lung, kidney, etc.

One important aspect is the elevated risk for second malignancies, and, a very important point of evaluation in the post-traumatic stress syndrome and the social abilities of the survivors.

The report from the Childhood Cancer Survivor (from Canada and USA) shown an increase risk of death for heart disease, leukemia survivors have an elevated risk of myocardial infarction, congestive heart failure and pericardial disease do to anthracycline damage to the myocardium.

There is an increased risk of obesity, endocrine and metabolic disorders, muscle weakness, neurosensory and neurocognitive impairments.

One of the most serious late sequelae is the development of second malignant neoplasm (SMNs), several large cohort studies showed there were 3 to 5 folds increased in the occurrence of SMNs among childhood cancer survivors compared to general population. Radiotherapy is an important risk factor for the development of SMNs, specially solid tumors within the radiation field, and central nervous system tumors (meningiomas and gliomas are the most commonly occurring latent brain tumors in leukemia survivors), second acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome have been related to chemotherapeutic agents.

The aim of these work is to describe the long-term toxicity that these survivors develop and to compare the data of the references with the experience in our center.

Key Words: toxicity, acute lymphoblastic leukemia, radioterapia, chemotherapy.

Gracias a los importantes y eficaces avances médicos en el tratamiento de la leucemia, actualmente muchos niños viven hasta la edad adulta. Las tasas de supervivencia para los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) han aumentado dramáticamente en las últimas 4 décadas, siendo ésta a 5 años mayor al 80% para el riesgo estándar y del 60% para los pacientes de alto riesgo.

La LLA tiene una incidencia global de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años. En Argentina, según registros del ROHA, hay 1300 a 1400 casos nuevos de neoplasias por año. Con una incidencia máxima entre 0 a 5 años (70% de los tumores).

Con el éxito del tratamiento y el aumento de la cantidad de niños y adolescentes curados de LLA, se ha vuelto cada vez más importante identificar y caracterizar la incidencia de los efectos adversos a largo plazo, tales como la mortalidad tardía, segundas neoplasias, enfermedades crónicas, disfunción endocrina, alteración psicológica, entre otros.

A continuación desarrollaremos los efectos adversos a largo plazo que pueden comprometer al paciente que ha sobrevivido a la LLA en la infancia.

Disfunciones orgánicas

Eventos cardíacos

Los sobrevivientes de la leucemia en la infancia presentan un mayor riesgo de desarrollar de problemas cardíacos a largo plazo tales como falla cardíaca, in-

fartos agudos de miocardio, anormalidades valvulares y pericarditis. Mulrooney et al reportaron en un seguimiento de una cohorte de 10.367 adultos jóvenes sobrevivientes al cáncer infantil en Estados Unidos, una prevalencia acumulada a 30 años de 4.1% para insuficiencia cardiaca congestiva, de 4 % para alteraciones valvulares y de 3% para pericarditis.⁽¹⁾ La tasa de incidencia para insuficiencia cardiaca congestiva fue de 9.5 por cada 10.000 habitantes por año ajustada por edad, 2.8 para infarto agudo de miocardio y de 6.4 para alteraciones valvulares. En esta cohorte se halló que: 8.8% tomaban medicación antihipertensiva, 5.2% tomaban hipolipemiantes y 2.3% tomaban hipoglucemiantes comparados con el grupo control.⁽¹⁾

Daño miocárdico por Antraciclina

Las antraciclina son las principales responsables de los trastornos cardiacos en los sobrevivientes de LLA en la infancia, particularmente la doxorubicina y la daunorubicina, ampliamente usadas para tratar el cáncer infantil. Estos agentes son conocidos cardiotoxicos y forman parte del 60% de los tratamientos para neoplasias pediátricas y de la totalidad de los tratamientos para LLA pediátrica.

Sobre la base de estudios realizados en animales y cultivos celulares se intentó establecer el mecanismo que provoca la lesión en las células cardíacas. El mecanismo principal que se propuso fue el estrés oxidativo mediado por antraciclina; sin embargo, no se pudo establecer por qué la toxicidad se concentra en el miocardio.

En todos los tejidos, las antraciclina inducen el daño de las membranas mediante la peroxidación de lípidos. La formación de las especies reactivas de oxígeno (ROS [reactive oxygen species]) es promovida por la porción quinona de estos fármacos, aunque también el estrés oxidativo se produce a través de la vía de la óxido nítrico sintasa, que lleva a la formación de óxido nítrico y peroxinitrito. Este último mecanismo se relaciona con la inactivación de enzimas cardíacas clave, como la creatin quinasa miofibrilar. Asimismo, las antraciclina se intercalan entre los ácidos nucleicos y provocan la supresión del ADN, del ARN y de la síntesis de proteínas.

Otro mecanismo involucrado señala que estos fármacos inducen la muerte de los miocitos por apoptosis o necrosis y la pérdida celular contribuye a la pérdida de masa cardíaca.

Con el paso del tiempo la pared del ventrículo izquierdo se adelgaza, por lo que se incrementa el estrés de la pared y disminuye la contractilidad miocárdica. La progresión de la miocardiopatía puede ocurrir tempranamente, dentro del año del tratamiento, o puede ocurrir tardíamente, muchos años después de finalizado el mismo.

El riesgo de desarrollar enfermedad miocárdica es dosis dependiente, con una incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva reportada del 11% en pacientes expuestos a dosis acumuladas de antraciclina < 400 mg/m², del 36% para aquellos expuestos a dosis acumuladas que excedían los 600 mg/m² y asciende al 100% si la dosis supera 800 mg/m². Sumado a esto, el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva relacionada al tratamiento se ve modificado por distintas variables tales como la edad del paciente al momento de la exposición (<5 años), el sexo femenino, la enfermedad cardiológica pre-existente y la velocidad de infusión de la droga. Desafortunadamente los resultados observados en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva son pobres, con una tasa de supervivencia global a 5 años < 50%.

Como resultado del conocimiento de la cardiotoxicidad generada por estas drogas, los actuales protocolos de LLA pediátrica usan menores dosis de antraciclina, sin embargo, aún a menores dosis siguen observándose alteraciones miocárdicas, no llegando a manifestarse con insuficiencia cardiaca congestiva, pero siguen siendo potencialmente peligrosas para los sobrevivientes que alcanzan la adultez. En una revisión sistemática, Kremer et al reportaron un rango de prevalencia para toxicidad cardiaca subclínica de 0 a 16% en los sobrevivientes a largo plazo. (2) Esta frecuencia fue mayor en aquellos individuos que recibieron dosis de antraciclina >300 mg/m².

Dado que los factores de riesgo ya conocidos no explican completamente la amplia variabilidad interindividual observada en la susceptibilidad a desarrollar disfunción miocárdica particularmente en aquellos sobrevivientes de LLA que fueron expuestos a menores dosis, debe existir, probablemente algún factor de riesgo genético para el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva relacionado al tratamiento. Basándose en esta hipótesis algunos estudios genéticos detectaron polimorfismos involucrados en el metabolismo de las antraciclina y la respuesta del miocardio a la droga. Un reporte reciente del Children's

Oncology Group indica una asociación potencial entre polimorfismo en la carbonil reductasa CBR3-V244M y el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (OR 1,49; $p=0.08$). El riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva fue mayor en aquellos sobrevivientes expuestos a bajas dosis de antraciclinas ($< 0 = 250 \text{ mg/m}^2$: OR 6.38; $p=0.006$) lo que sugiere que la funcionalidad del polimorfismo CBR3V244M podría impactar en el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva relacionado a antraciclinas modulando la formación intracardiaca de metabolitos cardiotoxicos de la antraciclinas.⁽³⁾

Con el seguimiento a largo plazo de estos pacientes comienza a observarse que aun a bajas dosis acumuladas de antraciclinas estos niños están en riesgo de desarrollar compromiso cardiaco, sugiriéndose que tal vez, no exista una dosis segura.

Desordenes endocrinológicos y metabólicos

La radiación craneal profiláctica o terapéutica se asocia con el riesgo de trastornos endocrinos como resultado de daño al hipotálamo. En general, estas complicaciones dependen de la dosis y son actualmente menos frecuentes por la tendencia a disminuir la dosis de radiación o eliminarla completamente.

La deficiencia de hormona del crecimiento es la endocrinopatía más frecuente y se observa principalmente con dosis de radiación craneal superiores de 24 Gy, aunque también se describen a menores dosis (18 Gy) e incluso a tan pequeñas como 10 Gy.

Además de la dosis más alta de radiación, otros factores de riesgo para desarrollar deficiencia de hormona del crecimiento y talla baja, son menor edad al diagnóstico y género femenino.

También se ha informado hipotiroidismo de origen central (secundario) pero se requieren dosis de 40 Gy que sólo se alcanzan durante el tratamiento de recaída-recurrencia del SNC.

La pubertad precoz suele presentarse en pacientes que recibieron radiación craneal a la dosis de 18 a 24 Gy siendo más frecuente también en el género femenino.

Déficit de hormona de crecimiento

Los sobrevivientes a la LLA infantil, particularmente aquellos que fueron tratados con radioterapia craneal, tienen mayor riesgo de desarrollar déficit de hormona de crecimiento y desordenes metabólicos asociados. Según las cohortes se estima que la pre-

valencia del déficit de hormona de crecimiento en sobrevivientes de LLA tratados con radioterapia craneal es del 53 al 73%.

El déficit de hormona de crecimiento y las alteraciones metabólicas incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular: hiperlipidemia, engrosamiento de la arteria carótida, incremento de homocisteína e incremento de la composición grasa.

Según un estudio de Gurney et al. entre los sobrevivientes de LLA con déficit de hormona de crecimiento no tratado, el 41% presentaban 1 o más componentes del síndrome metabólico^(4,5).

Estudios a largo plazo de los sobrevivientes de LLA han demostrado que más de la cuarta parte de los pacientes tienen una estatura anormalmente baja, que se atribuye, al menos en parte, a déficit en la hormona de crecimiento. En consecuencia algunos de los niños con LLA son tratados con terapia sustitutiva de GH. Desafortunadamente, se sabe poco de los efectos a largo plazo de este tipo de tratamiento en niños.

Alteración de la función tiroidea

El hipotiroidismo central en los supervivientes de la leucemia linfática aguda en la niñez puede tener profundas consecuencias clínicas y a pesar de ello ser menospreciado. Los síntomas de hipotiroidismo central (por ejemplo, astenia, edema, adormecimiento y sequedad de la piel) se pueden presentar gradualmente y pasar desapercibidos hasta que se comienza a administrar la terapia de remplazo. Además de demorar la pubertad y hacer más lento el crecimiento, el hipotiroidismo puede causar piel seca, estreñimiento, aumento de la necesidad de dormir e intolerancia al frío.

La dosis de radiación dirigida al hipotálamo mayor de 42 Gy se relaciona con un aumento en el riesgo de déficit de la hormona estimulante de la tiroides, observándose en el $44\% \pm 19\%$ y en un $11\% \pm 8\%$ con dosis de $< 42 \text{ Gy}$.

Obesidad

El aumento de la adiposidad es un problema importante de salud pública en la población general. Existe suficiente literatura que describe el incremento excesivo de peso y la obesidad desarrollados durante el tratamiento de la LLA en niños.

Uno de los primeros estudios fue publicado por Zee y Cheu en 1986, de 414 pacientes observados en el

Hospital de niños ST-Jude.⁽⁶⁾ Se observó un incremento del índice de masa corporal (IMC) en los pacientes tratados por LLA al año de concluido el tratamiento, comparados con una población de la misma edad y sexo, presentando el 35% de los pacientes valores de IMC por encima del percentilo 80. Hallazgos similares se observaron en un estudio de Reilly et al donde se siguieron a 98 pacientes tratados por LLA durante 3 años hallando que solo un 2% de los pacientes presentaba un IMC 2 veces mayor al momento del diagnóstico contra un 16% de los mismos a los tres años post-tratamiento.⁽⁷⁾

Existen varias hipótesis acerca de los factores que contribuirían a la deletérea ganancia de peso en los sobrevivientes de LLA. Los factores asociados al tratamiento incluyen el desbalance energético generado por los corticoides, la falta de actividad física relacionada a las alteraciones neuromusculares inducidas por la quimioterapia, la nutrición durante el tratamiento y la irradiación craneal. Se cree que los corticoides son el principal contribuyente en el exceso de ganancia de peso en estos pacientes, quizás debido a la ruptura en el balance metabólico normal, por ejemplo, Jansen et al comparó el ingreso metabólico y la actividad física en 16 niños con LLA y halló un significativo incremento en el ingreso energético-calórico y una disminución de la actividad física durante los periodos en que los pacientes recibían dexametasona comparada con los periodos en los que no lo recibían, hallando un incremento del IMC de 1.1 al diagnóstico comparado con los controles sanos ($p < 0.05$).⁽⁸⁾

Perdida ósea luego del tratamiento para LLA

La LLA es la neoplasia pediátrica más frecuente y su tratamiento incluye numerosos factores de riesgo para la disminución de la densidad mineral ósea.

Las altas dosis de corticoides y el uso de metotrexate pueden afectar al menos temporalmente la formación ósea. Los niños bajo tratamiento radiante testicular necesitan adecuada terapia de suplementación con testosterona y los pacientes que reciben irradiación craneal están particularmente en riesgo de presentar déficit de hormona de crecimiento.

En los adultos que desarrollaron déficit de hormona de crecimiento en la infancia, se observó que presentaban una densidad mineral ósea reducida. La discontinuación de la terapia de reemplazo con hormona de crecimiento antes de alcanzar la masa ósea pico

esta sugerida como la principal causa de pérdida de masa ósea. Luego de la terapéutica de reemplazo con hormona de crecimiento se observan beneficios en la densidad mineral ósea, con un incremento en los marcadores del recambio mineral óseo.

Además llegan a la edad adulta con menor estatura y con huesos más pequeños y delgados.

Alteraciones renales

La manifestación más común de la nefropatía inducida por Ifosfamida es la disfunción del túbulo proximal, y, menos frecuentemente, la disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular, ésta ocurre en el 25% de los pacientes que recibieron esquemas con altas dosis (14 mg/m^2), un 30% de los niños tratados desarrollaron una tubulopatía persistente y un 5% Síndrome de Fanconi (un tercio de los mismos presenta daño tubular permanente). La hipertensión arterial se reporta como efecto adverso raro (5%). Los factores de riesgo propuestos son las dosis acumuladas $> 60\text{-}100 \text{ g/m}^2$ y la edad $< 3\text{-}5$ años.⁽⁹⁾

Complicaciones Pulmonares

La incidencia acumulada para fibrosis pulmonar continúa incrementándose aún luego de los 15 años de finalizado el tratamiento. Se halló una asociación independiente entre el requerimiento de oxígeno suplementario y la exposición a Citarabina y Dexametasona, encontrándose similar asociación para la presencia de Neumonía Recurrente. Se observó un incremento en la tasa de riesgo para tos crónica y disnea en aquellos pacientes que recibieron radioterapia en campos pulmonares, Bleomicina y Ciclofosfamida, que continuó en ascenso pasados los 20 años post-diagnóstico, lo mismo ocurre con respecto al derrame pleural asociado a la exposición a Procarbazona y Vincristina. La irradiación sobre campos pulmonares genera una reducción significativa en la función y la compliance pulmonar debido a la falta de desarrollo alveolar resultado de la alteración en la proliferación celular.⁽¹⁰⁾

Alteraciones de la Audición

El principal factor de riesgo para desarrollar alteraciones auditivas es la irradiación craneal, generando ototoxicidad coclear cuando las dosis exceden los 32 Gy, reportándose tinitus, disminución de la audición y pérdida de la misma con respecto a la irradiación sobre lóbulos temporales y fosa posterior a dosis $> 30 \text{ Gy}$.⁽¹¹⁾

Alteraciones Dentales

Tanto la radioterapia como la quimioterapia pueden causar anomalías en la dentición, generando mayores efectos si el paciente es menor de 5 años al momento de la exposición, ya que a dicha edad aún no se ha desarrollado la dentición temporal (decidua). Dosis de 20 a 40 Gy pueden generar acortamiento de las raíces dentales y anomalías de la curvatura bucal, microdontia e hipocalcificación. La irradiación sobre glándulas salivales causa cambios cuali-cuantitativos en el flujo salivar que pueden ser irreversibles si las dosis recibidas fueron mayores a 40 Gy.⁽¹²⁾

Alteraciones Oftalmológicas

El CCSS reporta para esta cohorte, a partir del quinto año del diagnóstico, un aumento en el riesgo de desarrollar cataratas, glaucoma, ceguera legal, visión doble y síndrome de ojo seco en aquellos expuestos tanto a corticoides como a radioterapia; la incidencia acumulada para dichas patologías continúa incrementándose más allá de los 20 años posteriores al tratamiento para aquellos que recibieron más de 500 cGy de irradiación (13).

Alteraciones en la Salud Reproductiva

En la cohorte de la CCSS, tanto las mujeres como los hombres sobrevivientes presentaron menores porcentajes de recién nacidos vivos, sólo en las mujeres se hallaron mayores porcentajes de abortos, pérdidas fetales y menor peso al nacer. No se halló una mayor susceptibilidad para la presentación de anomalías genéticas en los hijos de esta población (14)(15).

Segundas Neoplasias

Se calcula que el riesgo de desarrollar una neoplasia secundaria 20 años después en los sobrevivientes al cáncer infantil es del 3 al 17%. La mayor parte de las neoplasias secundarias a los 5 años del diagnóstico son 2° Leucemias (Leucemia Mieloide Aguda -LMA- secundaria a quimioterapia) y Linfomas No Hodgkin. Las Leucemias secundarias suelen ser precedidas de un Síndrome Mielodisplásico y está asociado con el uso y la dosis total de agentes Alquilantes, se acompaña de alteraciones en el brazo largo de los cromosomas 5,7 o ambos, con un período de latencia de 3,5 a 5,5 años. Otros agentes relacionados son las Epipodofilotoxinas, presentando en este caso morfología monoblástica (habitualmente), alteraciones del cromosoma 11q32 y rearrreglos del gen MLL.

Los tumores sólidos secundarios son principalmente sarcomas óseos o tumores de tejidos blandos y se relacionan con el uso de radioterapia, con un intervalo promedio de 77 meses después del diagnóstico inicial.

Los tumores cerebrales representan el 33% de los tumores secundarios sólidos, son multifocales, principalmente gliomas y meningiomas, asociados a irradiación craneal y una edad menor de 5 años a la exposición (16)(17).

Experiencia en el Hospital P. A. Posadas

En el Servicio de Endocrinología fueron evaluados 64 pacientes con 2 años post-tto, de junio a noviembre de 2009, hallándose un 42% de patología endocrinológica, siendo las más frecuentes: hipotiroidismo (26,6%), obesidad (20,3%), desórdenes de la pubertad (10,9%), insuficiencia pituitaria (10,9%) y SIHAD (1,6%). Endocrinologic late effects in pediatric cancer survivors" Maidana, Karina y Riccheri, Cecilia. ASH 2013

En el servicio de Cardiología Infantil se evaluaron 189 pacientes en post-tratamiento de LLA con ecocardiogramas hallándose un 18% de estudios que presentaron alteraciones, siendo las más frecuentes la dilatación de cavidades y el derrame pericárdico.

Normativa para el seguimiento de pacientes que han sobrevivido a la Leucemia Linfoblástica Aguda en la Infancia

A nuestro entender todo paciente que ha sobrevivido a una LLA debería ser evaluado al menos anualmente con:

- 1) Interrogatorio: rendimiento escolar, estado de ánimo y relación con sus compañeros.
- 2) Consejo Médico: prevención del tabaquismo, hábitos nutricionales, peso corporal y ejercicio aeróbico.
- 3) Examen físico completo: talla, peso, BMI, toma de presión arterial, evaluación de caracteres sexuales, estado de Tanner y tamaño testicular (cada 6 meses hasta la madurez sexual, luego anualmente).
- 4) Laboratorio completo: hemograma con fórmula y frotis de SP, función renal y hepática, glucemia y perfil lipídico y fosfo-cálcico.

- 5) Evaluación endocrinológica: edad ósea, densitometría ósea, dosaje hormonal (mujeres a los 13 años, hombres a los 14 años), dosaje de hormonas tiroideas.
 - 6) Evaluación cardiológica: ECG anual, Ecocardiograma.
 - 7) Evaluación odontológica con limpieza semestral.
 - 8) Evaluación ginecológica con examen mamario, mamografía anual a los 8 años post- radioterapia o a partir de los 25 años de edad, en caso de embarazo, seguimiento en centro de alta complejidad.
 - 9) Evaluación respiratoria: radiografía de tórax, funcional respiratorio y vacunación para Influenza y Pneumococco en pacientes que recibieron radioterapia, Busulfan o Bleomicina.
 - 10) Evaluación oftalmológica: agudeza visual y fondo de ojos en aquellos que recibieron radioterapia y/o corticoides.
 - 11) Evaluación neurológica
 - 12) Evaluación dermatológica anual para detectar nevos atípicos en pacientes que recibieron radioterapia.
3. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*. 1982;60(4):948-958.
 4. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14): 1083-1095.
 5. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, 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(28):4639- 4645.
 6. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1986; 8(4):294-299.
 8. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2000; 24(11):1537-1541.
 9. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*. 2009; 17(1):103-106.
 10. Deborah P. Jones, Sheri L. Spunt, Daniel Green, et al. Renal Late Effects in Patients Treated for Cancer in Childhood: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 December ; 51(6): 724-731.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009; 339:b4606.
2. Kremer LC, Van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann. Oncol*. 2002; 13(4):503-512.
11. Mertens Ac, Yasui Y, LIU Y, et al. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1986; 14:202-207.
12. Whelan K, Stratton K, Kawashima T, et al: Auditory complications in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 57 (1): 126-34, 2011.
13. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, et al: Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 11 (6): 729-6, 1997.
14. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al: Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 54 (1): 103-9, 2010.

15. Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, et al: Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163 (10): 879-86, 2009.
16. Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, et al: Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163 (10): 887-94, 2009.
17. Friedman DL, Whitton J, Leisenrin W, et al. Subsequent neoplasms in 5-years survivors childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010, 28 (36): 5287-5293.
18. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1682-1687.