

Estudio comparativo del desarrollo pondoestatural de los supervivientes a largo plazo de leucemia aguda y tumores sólidos

J.A. López Andreu, V. Albiach Mesado¹, J. Ferrís i Tortajada, A. Rodríguez Ineba², P. Antonio Oriola², A. Verdeguer Miralles

Resumen. *Objetivos:* Analizar la talla final y el estado nutricional de los supervivientes de cáncer pediátrico, sus cambios desde el diagnóstico y las diferencias relacionadas con el tipo de neoplasia y la modalidad terapéutica empleada.

Pacientes y métodos: Encuesta transversal de los supervivientes de cáncer (leucemia aguda, tumor de Wilms, tumor del sistema nervioso simpático), diagnosticados antes de los 15 años de edad, entre 1971-1985, en un único Centro. Se registraron en el momento de la evaluación la talla, el índice de masa corporal y la talla diana. De forma retrospectiva se obtuvieron la talla y el índice de masa corporal al diagnóstico y al finalizar el tratamiento. Todos los parámetros fueron expresados como coeficiente de desviación estándar. Los supervivientes se agruparon según el diagnóstico y el tratamiento administrado. Se realizaron comparaciones en los 3 momentos estudiados entre los grupos y para cada grupo entre los 3 momentos.

Resultados: Se incluyeron 61 supervivientes de leucemia aguda y 62 de tumores sólidos (32 de tumor de Wilms, 20 de neuroblastoma, 4 de ganglioneuroblastoma y 6 ganglioneuroma). Ochenta de ellos habían alcanzado su talla definitiva y disponíamos de su talla diana. Catorce de los cuales presentaron al menos una recaída. La talla (coeficiente de desviación estándar) fue positiva al diagnóstico y negativa en la evaluación en todos los grupos. La pérdida de talla osciló entre -0,84 en los supervivientes de leucemia aguda no irradiada y -1,34 en los supervivientes de tumor sólido no irradiado. Después de ajustar la talla final para la talla diana, sólo los supervivientes que recibieron radioterapia craneal, craneoespinal o espinal segmentaria, presentaron disminución de la talla. La pérdida estatural fue similar cualquiera que fuera la dosis de irradiación craneal (-0,32 tras dosis de 18 Gy, -0,34 tras dosis de 24-25,5 Gy). La edad de la menarquía correlacionó negativamente con la dosis de radioterapia craneal ($r = -0,6$; $p = 0,002$) y positivamente con la pérdida estatural ($r = 0,5$; $p = 0,006$). El índice de masa corporal fue negativo al diagnóstico y positivo en la evaluación en todos los grupos. El 20% de los supervivientes de tumores sólidos y el 12,5% de los de leucemia aguda estaban desnutridos al diagnóstico. El estado nutricional había mejorado en todos los grupos en el momento de la evaluación. La obesidad fue más frecuente en aquéllos que recibieron radioterapia craneal (14%) o un tratamiento más intensivo (21%) que en los que no recibieron irradiación craneal (0%) o el tratamiento fue menos intensivo (9%).

Conclusiones: La mayoría de los supervivientes alcanzaron su talla diana. La pérdida estatural se relacionó con la irradiación craneal en los supervivientes de leucemia aguda y con la irradiación espinal en los supervivientes de tumores sólidos. Al diagnóstico, la malnutrición fue más frecuente en los pacientes con tumores sólidos; mientras en la evaluación, la obesidad se asoció a una mayor intensidad del tratamiento recibido.

Unidad de Oncología Pediátrica. ¹Unidad de Endocrinología Pediátrica.

²Laboratorio de Biopatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Correspondencia: Dr. Josep Ferrís i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Avda. de Campanar 21. 46009 Valencia

Recibido: Agosto 1998

Aceptado: Febrero 1999

An Esp Pediatr 1999;50:555-561.

Palabras clave: Supervivientes de cáncer pediátrico. Talla. Estado nutricional.

COMPARATIVE STUDY OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF LONG-TERM SURVIVORS OF ACUTE LEUKEMIA AND SOLID TUMORS

Abstract. *Objective:* Our objectives were to analyze the final height and nutritional status in survivors of childhood cancer, their evolution since diagnosis and to identify neoplasm- and/or therapy-related differences.

Patients and methods: A survey of long-term survivors of childhood cancer (acute leukemia, Wilms' tumor, sympathetic nervous system tumors) diagnosed before 15 years of age and between 1971 and 1985 in a single tertiary care center was performed. Final height, target height and body mass index were measured at evaluation. Height and body mass index, at diagnosis and at the end of treatment, was retrieved from their clinical records. All parameters are expressed as standard deviation scores of the mean of the population reference. Survivors were grouped according to diagnosis and type of treatment. Comparisons between groups and within each group were made at the time of diagnosis, at the end of treatment and at the time of evaluation.

Results: Sixty-one survivors of acute leukemia and 62 of solid tumors were included (32 Wilms' tumors, 20 neuroblastomas, 4 ganglioneuroblastomas and 6 ganglioneuromas). Eighty survivors had attained final height at the time of evaluation and their target height was available. Fourteen had at least one relapse. The mean height standard deviation score was positive at diagnosis and negative at the time of evaluation in all groups. Mean height loss ranged from -0.84 for the non-irradiated acute leukemia group to -1.34 for the non-irradiated solid tumor group. Adjusted final height for target height showed stature loss only in irradiated groups. Height loss was equivalent in cranially irradiated survivors (-0.32 after 18 Gy, -0.34 after 24-25.5 Gy). The age at menarche correlated negatively with the dose of cranial radiotherapy ($r = -0.6$, $p = 0.002$) and positively with stature loss ($r = 0.5$, $p = 0.006$). The mean body mass index standard deviation score was negative at diagnosis and positive at the time of evaluation in all groups. Twenty percent of solid tumor survivors and 12.5% of acute leukemia survivors were malnourished at diagnosis. Nutritional status improved in all groups at the time of evaluation. Obesity was more frequent in those who received cranial radiotherapy (14%) or intensified therapy (21%) compared with those non-cranially irradiated (none) or whose therapy was less intense (9%).

Conclusions: Most survivors of childhood cancer attained their target height. Stature loss was related to cranial radiotherapy in acute leukemia survivors and to spinal irradiation in solid tumor survivors. At diagnosis, malnourishment was more frequent in solid tumor patients, while at the time of evaluation obesity was associated with a more intensified therapy.

Key words: Childhood cancer survivors. Height. Nutritional status.

Introducción

El crecimiento estatural y la influencia que las distintas modalidades terapéuticas ejercen sobre el mismo ha sido uno de los aspectos más estudiados en los niños con cáncer⁽¹⁻¹⁰⁾. La posibilidad de identificar déficit o disfunciones hormonales susceptibles de tratamiento sustitutivo ha sido probablemente el principal acicate para la multiplicación de estos estudios.

Los niños con cáncer pueden presentar patrones de crecimiento alterados como consecuencia de la propia enfermedad, las modalidades terapéuticas empleadas y la edad del paciente al diagnóstico y durante el tratamiento⁽¹¹⁾. La quimioterapia (QT), la radioterapia craneal (RTC) y espinal (RTS) se han asociado a disminución de la talla, transitoria con la QT⁽¹⁻⁵⁾ y permanente con la RTC y RTS⁽⁶⁻¹⁰⁾. La edad de irradiación craneal se ha correlacionado con la edad de la menarquía^(12,13). Las pacientes con pubertad temprana o precoz presentan una aceleración de la edad ósea y una talla definitiva menor que la esperada⁽¹³⁾.

Entre el 7 y el 35% de los pacientes con cáncer presentan malnutrición al diagnóstico⁽¹⁴⁾. Por el contrario, los supervivientes obesos representan entre el 8 y el 57% del total de pacientes fuera de tratamiento^(15,16). El desarrollo de obesidad se ha relacionado con la RTC y la administración de corticosteroides^(16,17). Se ha descrito un riesgo relativo de fallecimiento de los supervivientes por causas no neoplásicas 3 veces superior al de la población general, siendo el número de fallecidos por trastornos cardiovasculares 5 veces superior al esperado⁽¹⁸⁾. Dado que la obesidad es un factor de riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, su posible asociación a este aumento de la mortalidad subraya la importancia de las medidas de prevención.

Son escasos los estudios que han analizado la talla definitiva en comparación con la talla diana. En este trabajo hemos considerado este parámetro con el fin de dar una perspectiva más aproximada a la realidad con la que se enfrenta un superviviente con una potencial pérdida de estatura asociada al tratamiento recibido. Hemos comparado, además, el patrón de crecimiento de supervivientes de leucemia aguda, sometidos o no a irradiación craneal, con el de supervivientes de tumores sólidos, algunos de los cuales recibieron RTS.

Pacientes y métodos

Pacientes

Los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), tumor de Wilms (TW), neuroblastoma (NB), ganglioneuroblastoma (GNB) y ganglioneuroma (GN), atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil la Fe, entre 1971 y 1985 fueron elegibles para este estudio. Se contactó con los pacientes (54% de los cuales, alcanzada la edad de 18 años, habían interrumpido el seguimiento en la Unidad) por correo y, posteriormente, telefónicamente. De los 143 que iniciaron el proceso de evaluación del estado de salud se han seleccionado aquéllos que cumplían los siguientes criterios: (a) disponer del peso y talla al diagnóstico, al final del tratamiento, en la evaluación, así como de la talla de los progenitores y (b) haber alcanzado la talla definitiva (TF) (sólo pa-

ra el análisis de la talla). Se excluyó un sujeto con síndrome polimalformativo. Se investigó la presencia de hipotiroidismo en todos los supervivientes como posible causa de la talla baja. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital.

Mediciones

La talla y el peso al diagnóstico y al final del tratamiento se recogieron retrospectivamente de la historia clínica. En la evaluación, se registró la talla y el peso de los supervivientes y sus padres utilizando una talla con una precisión de $\pm 0,1$ cm (estadiómetro Holtain, Gran Bretaña) y una báscula con una precisión de ± 100 g, siguiendo la técnica habitual (bipedestación, mirada horizontal, contacto simultáneo de talones, región glútea, espalda y región occipital con la superficie del estadiómetro).

Se consideró talla final o definitiva como la alcanzada cuando la velocidad de crecimiento en el año previo fue inferior a 1 cm/año. La talla diana (TD) se calculó según el sexo del superviviente aplicando la siguiente fórmula:

Varón: [talla del padre + (talla de la madre + 13)] \div 2

Mujer: [talla del padre + (talla de la madre - 13)] \div 2

No se consideró necesario corregir la talla de los progenitores en el momento de la evaluación al no superar la edad de 50 años.

La talla se expresó en coeficiente de desviación estándar (CDE) según la referencia poblacional⁽¹⁹⁾. La talla final se corrigió para la talla diana según la fórmula:

(Talla final - Talla diana) \div DE

El estado nutricional se valoró mediante el índice de masa corporal (IMC) estandarizado según los valores de referencia poblacional española⁽²⁰⁾.

Análisis estadístico

Se realizó con el programa SPSS para Windows. La comparación de variables cuantitativas de un mismo grupo (medidas repetidas) se realizó mediante la prueba de la t de Student o, cuando no se cumplían las condiciones de aplicabilidad de la misma, la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La comparación de variables cuantitativas entre grupos independientes se realizó mediante la prueba de la t de Student o, cuando no se cumplían las condiciones de aplicabilidad de la misma, la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se consideraron significativos aquellos valores de p, por los 2 extremos, menores de 0,05.

Resultados

Talla

Ochenta supervivientes habían alcanzado su talla definitiva (final) en el momento de la evaluación y conocíamos su talla diana. Sesenta y seis de ellos no habían presentado recaídas de su neoplasia. En la tabla I se detallan los CDE de la talla para cada grupo según el diagnóstico y la RT administrada. En el momento del diagnóstico, la talla media era superior a la de la población general y, al final del tratamiento, había disminuido de forma variable en todos los grupos. En el momento de la evaluación, tras un tiempo mediano fuera de tratamiento que os-

Tabla I Evolución de la talla de los supervivientes agrupados por el tipo de cáncer y el tratamiento

RT	Leucemia aguda (n = 43)			Tumor sólido (n = 37)		
	No	18 Gy RTC	24-25,5 Gy RTC	RTC (20-46 Gy) y RT espinal (20-25 Gy)	No	RT Espinal segmentaria (20-40 Gy)
	(n = 12)	(n = 6)	(n = 18)	(n = 7)	(n = 20)	(n = 17)
Edad al diagnóstico	6,5 (2,5)	5,5 (3,1)	4,8 (1,3)	4,4 (1,7)	2,9 (2,8)	3,9 (2,1)
Talla al diagnóstico	0,42 (0,95)	0,66 (0,74)	0,47 (0,99)	0,23 (0,70)	0,66 (1,40)	0,88 (1,17)
Edad al final del tratamiento	9,1 (2,4)	8,1 (3,2)	8,5 (2,8)	10,1 (2,5)	4,0 (3,8)	6,0 (2,2)
Talla al final del tratamiento	0,36 (1,01)	0,18 (0,84)	0,39 (0,82)	-0,11 (1,22)	0,41 (0,92)	0,65 (0,80)
Edad en la evaluación	18,3 (1,2)	16,8 (3,1)	21,3 (2,5)	23,7 (5,1)	20,1 (4,0)	22,1 (3,1)
Tiempo fuera de tratamiento	9,2 (1,7)	8,7 (1,6)	12,7 (3,1)	13,6 (6,6)	16,1 (5,5)	16,1 (3,2)
Talla en la evaluación	-0,42 (1,18)	-0,60 (0,73)	-1,04 (1,07)	-1,80 (0,53)	-0,75 (0,97)	-0,26 (0,98)
Talla final corregida para la talla diana	0,59 (0,88)	0,34 (0,94)	-0,12 (0,89)	-0,32 (0,65)	0,52 (1,03)	0,64 (0,94)
Pérdida de talla desde el diagnóstico	-0,84 (0,64)	-1,25 (0,76)	-1,51 (0,83)	-2,02 (0,66)	-1,34 (1,08)	-1,15 (1,06)
	(p = 0,003)	(p = 0,03)	(p = 0,0002)	(p = 0,02)	(p = 0,0008)	(p = 0,0008)
Pérdida de talla corregida desde el diagnóstico	0,17 (1,12)	-0,32 (1,09)	-0,58 (1,06)	-0,55 (0,96)	-0,03 (1,45)	-0,24 (1,55)
	(NS)	(NS)	(p = 0,03)	(NS)	(NS)	(NS)

Talla expresada como coeficiente de DE. Edad expresada en años. Valores expresados como media (DE).

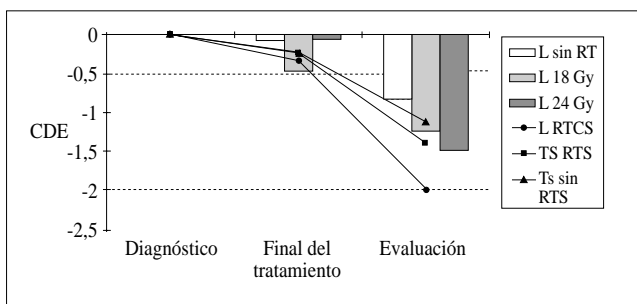


Figura 1. Cambio de la talla media (CDE: coeficiente de desviación estándar) de los supervivientes agrupados por el diagnóstico y el tratamiento en los distintos momentos considerados. L: leucemia. TS: tumor sólido. RTCS: RT craneoespinal. RTS: RT espinal.

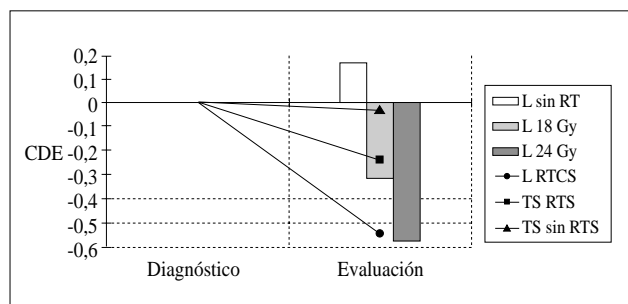


Figura 2. Cambio de la talla media (expresada en coeficiente de DE) desde el diagnóstico (talla media en la evaluación corregida para la talla diana) de los supervivientes agrupados por diagnóstico y tratamiento. L: leucemia. TS: tumor sólido. RTCS: RT craneoespinal. RTS: RT espinal.

ciló entre 9 y 16,8 años, la pérdida de talla respecto al diagnóstico fue significativa en todos los grupos. En el grupo de leucemia, la pérdida media de talla fue proporcional a la dosis de RTC (-0,84 en los no irradiados, -1,25 en los sometidos a 18 Gy, -1,51 en los que recibieron 24-25,5 Gy), siendo máxima en los pacientes sometidos a irradiación craneoespinal (-2,02). En contra de lo esperado, la talla de los supervivientes de tumores sólidos no sometidos a RT espinal segmentaria había disminuido -1,34 DE (Fig. 1). Al ajustar la pérdida estatural a la TD, esta disminución fue prácticamente nula (-0,03). La talla corregida para el resto de los grupos desveló que el cambio de talla desde el diagnóstico fue de menor proporción al que se obtuvo sin considerar la talla de los padres (0,17 en los supervivientes de leucemias no irradiados; -0,32 en los sometidos a 18 Gy; -0,58 en los que recibieron 24-25,5 Gy; -0,24 en los supervivientes

de tumores sólidos sometidos a irradiación espinal segmentaria) (Fig. 2). En el grupo de leucemia, la pérdida estatural para la talla final corregida no se correlacionó con la edad al diagnóstico, la dosis de RTC, las dosis acumuladas de metotrexato (MTX), mercaptopurina (MP) o prednisona; aunque sí lo hizo con la talla al diagnóstico ($r = 0,61$; $p = 0,0001$). La edad mediana de la menarquía en el grupo de supervivientes de leucemia fue de 12 años (intervalo 10-16,5 años). La edad de la menarquía en las supervivientes sometidas a radioterapia craneal fue menor que la de las supervivientes de tumores sólidos (11,4 años vs. 12,8 años; $p = 0,003$). La edad de la menarquía correlacionó negativamente con la dosis de irradiación craneal ($r = -0,59$; $p = 0,002$), y positivamente con la pérdida de talla ($r = 0,53$; $p = 0,006$). Sin embargo, no correlacionó con la edad al diagnóstico, probablemente por el escaso número de supervivientes y las distin-

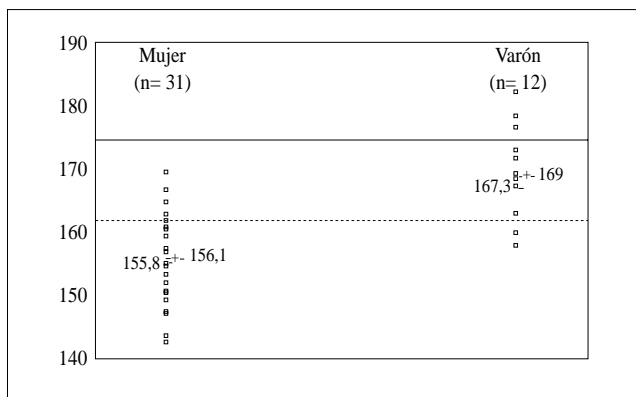


Figura 3. Talla final de los supervivientes de leucemia agrupados según el sexo. Valor a la derecha expresa la media. Valor a la izquierda expresa la media de la talla diana. Línea continua expresa el percentil 50 para los varones. Línea discontinua expresa el percentil 50 para las mujeres (Tablas de referencia de Tanner y Whitehouse (1976)).

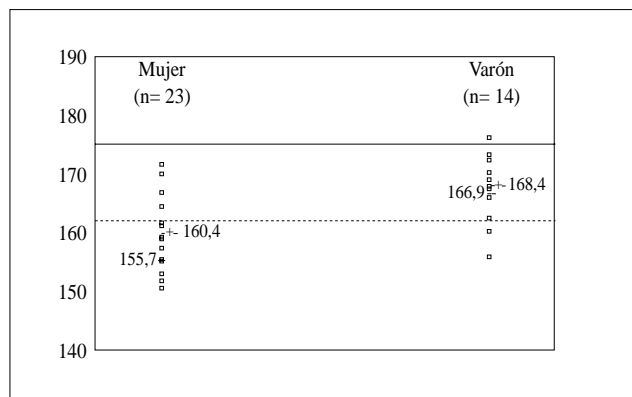


Figura 4. Talla final de los supervivientes de tumor sólido agrupados según el sexo. Valor a la derecha expresa la media. Valor a la izquierda expresa la media de la talla diana. Línea continua expresa el percentil 50 para los varones. Línea discontinua expresa el percentil 50 para las mujeres (Tablas de referencia de Tanner y Whitehouse (1976)).

tas dosis de RT administradas. La TF media fue superior a la TD media en todos los grupos, salvo en los sometidos a RTC a dosis igual o superior a 24 Gy y los que recibieron irradiación craneoespinal. La TF media fue aproximadamente +1 DE menor que la media poblacional para ambos grupos (leucemia y tumor sólido) y ambos sexos, a excepción de las mujeres supervivientes de tumores sólidos, en las que fue 4,7 cm superior a la TD media y sólo 1,6 cm inferior a la media poblacional (Figs. 3 y 4).

Estado nutricional. IMC

El estado nutricional se valoró en todos los supervivientes en primera remisión completa, independientemente de si su talla era definitiva. En la tabla II se resumen los datos de los supervivientes agrupados por tipo de cáncer y tratamiento recibido. Al diagnóstico, el IMC de los supervivientes de leucemia mostró una tendencia a ser menor que el de los supervivientes de tumor sólido ($p= 0,06$). Con el tratamiento, el IMC mejoró significativamente en el grupo de leucemia, tanto si recibieron RTC como si no la hicieron. La dosis acumulada de prednisona no correlacionó con la variación del IMC observado. Por el contrario, los supervivientes de tumor sólido no modificaron su índice nutricional durante el tratamiento (si fueron sometidos sólo a cirugía) o empeoró discretamente (en los que recibieron además QT y/o RT). Al final del tratamiento, el IMC del grupo de leucemia era mayor que el del grupo de tumor sólido ($p= 0,03$). En el momento de la evaluación, no hubo diferencias entre los grupos, cuyo IMC osciló entre 0,27 para las leucemias no craneoirradiadas y 0,78 para las leucemias craneoirradiadas y los tumores sólidos sometidos a tratamiento multimodal.

No encontramos diferencias entre los 2 grupos de supervivientes de leucemia en ninguno de los momentos estudiados. Tampoco identificamos como factores de riesgo de desarrollar obesidad el sexo ni la RT craneal. En los grupos de tumor sólido,

no hubo diferencias en ninguno de los 3 momentos analizados, aunque se observó una tendencia a un mayor incremento del IMC desde la finalización del tratamiento hasta la evaluación en el grupo que recibió un tratamiento combinado, en comparación con la variación observada en los que la cirugía fue el único tratamiento (1,65 vs. 0,69; $p= 0,07$).

Discusión

Los pacientes con cáncer presentan una alteración del crecimiento relacionada con el tratamiento cuyo efecto puede ser transitorio o definitivo. La QT parece tener un efecto transitorio, enlenteciendo el ritmo de crecimiento con pérdida efectiva de talla, y recuperación al suspenderla en el plazo de 1-2 años⁽¹⁻³⁾. Los mecanismos probablemente implicados son un retraso transitorio de la edad ósea⁽²¹⁾, y un déficit de hormona de crecimiento (GH)⁽²²⁾. La amplia variabilidad del crecimiento normal restringe la importancia de esta alteración a la detección de aquellos pacientes con insuficiente secreción de GH, únicos candidatos a la terapia sustitutiva. El incremento del riesgo de desarrollar un cáncer asociado al tratamiento con GH basado en la descripción de casos anecdóticos de leucemia en pacientes tratados con GH⁽²³⁻²⁵⁾, no se ha podido demostrar hasta el momento en aquellos pacientes sin factores predisponentes⁽²⁶⁾. Sin embargo, los supervivientes de cáncer pediátrico estarían incluidos en la población con factores de riesgo, en la que los datos disponibles en la actualidad no son concluyentes sobre la seguridad del uso de la GH⁽²⁶⁾.

La irradiación craneal a dosis profilácticas se ha asociado a una TF baja en comparación con la talla al diagnóstico^(2,4,6,8,9,27-36). Sin embargo, son escasos los trabajos en los que se ha considerado la TD o se ha comparado la TF de los supervivientes con la de sus hermanos. Cicognani y cols. encontraron una TF menor que la TD sólo en las niñas irradiadas antes de los 4 años, pese a que la pérdida media de talla fue de -1,11 DE y -1,36 en

Tabla II Evolución del estado nutricional en los supervivientes agrupados por el tipo de cáncer y el tratamiento recibido

Tratamiento	Leucemia aguda (n = 43)		Tumor sólido (n = 37)	
	CT (n = 27)	CT ± RT (n = 29)	Cirugía (n = 11)	Cirugía ± CT ± RT (n = 43)
Varón/mujer	13/14	10/19	9/2	18/25
Edad al diagnóstico	5 (2,7)	4,5 (1,9)	2,6 (3,2)	2,2 (1,9)
IMC al diagnóstico nº de supervivientes con IMC < 2 (%)	-1,23 (0,59) 3 (11%)	-1,10 (0,86) 4 (14%)	-0,34 (1,19) 2 (18%)	-0,68 (1,43) 9 (21%)
Edad final del tratamiento	7,7 (2,7)	7,3 (1,9)	2,7 (3,2)	3,3 (2,4)
IMC al final del tratamiento nº de supervivientes con IMC > 2 (%)	-0,43 (1,00) 1 (4%)	0,01 (1,33) 2 (7%)	-0,34 (1,20) -	-0,88 (1,23) 2 (5%)
Tiempo de tratamiento	2,7 (0,3)	2,8 (0,3)	0,05 (0,04)	1,2 (0,8)
Variación del IMC al final del tratamiento desde el diagnóstico	0,80 (0,87) (p= 0,0003)	1,08 (1,16) (p= 0,0002)	0,01 (0,02) (NS)	-0,20 (1,14) (NS)
Edad en la evaluación	16,5 (2,6)	18,8 (3,3)	18,1 (5,1)	17,7 (4,3)
Tiempo fuera de tratamiento	8,8 (1,5)	11,3 (3,0)	15,4 (4,4)	14,3 (3,1)
IMC en la evaluación nº de supervivientes con IMC > 2 (%)	0,27 (0,97) -	0,78 (1,74) 4 (14%)	0,36 (1,63) 1 (9%)	0,78 (1,74) 9 (21%)
Variación del IMC en la evaluación desde el diagnóstico	1,50 (0,87) (p= 0,02)	1,85 (1,58) (p= 0,001)	0,70 (1,68) (NS)	1,46 (1,65) (p < 0,00005)
Variación del IMC en la evaluación desde el final del tratamiento	0,71 (1,22) (p < 0,00005)	0,77 (1,30) (p < 0,00005)	0,69 (1,67) (NS)	1,65 (1,51) (p < 0,00005)

Edad expresada en años. IMC expresado en coeficientes de desviación estándar.

las mujeres irradiadas a dosis de 18 y 24 Gy respectivamente, y de + 0,64 y - 0,72 en los varones para las mismas dosis de irradiación⁽⁹⁾. Holmes y cols. no encontraron diferencias en la talla media del conjunto de supervivientes considerados respecto a la de sus hermanos (172,2 vs. 174,1 cm), aunque los que padecieron un tumor del SNC o fueron diagnosticados antes de los 9 años sí alcanzaron tallas inferiores⁽³⁷⁾.

La variación de TF respecto a la talla al diagnóstico fue mayor en los supervivientes sometidos a RTC a dosis altas o RT craneoespinal (-1,51 y -2,02 respectivamente) que en los que no recibieron irradiación craneal o la dosis fue de 18 Gy (- 0,84 y -1,25 respectivamente). Sin embargo, la TF media sólo fue inferior a la TD media en los primeros, cuya diferencia fue de - 0,7 y - 2,0 cm para los que recibieron RTC a dosis de 24-25,5 Gy y RT craneoespinal respectivamente. La importancia de considerar la TD al evaluar el efecto perjudicial del tratamiento sobre el crecimiento se confirma con los resultados obtenidos en el grupo de tumores sólidos no irradiados. La pérdida de TF respecto al diagnóstico es similar a la de los supervivientes craneo-irradiados a dosis de 18 Gy (- 1,34 vs. - 1,25), aunque su TF media es 3,2 cm superior a la TD media. Esta significativa pérdida de talla se reduce casi a cero al corregir la TF para la TD (- 0,03), en concordancia con la talla definitiva normal descrita por otros autores para los supervivientes de tumores sólidos extracraneales⁽³⁸⁾.

La RTC reduce el crecimiento estatural de una forma dosis dependiente^(29,33,39). Esta pérdida de talla asociada a la RTC está mediada por el déficit de GH⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, las pruebas de estimulación de GH pueden ser normales en aquéllos que recibieron dosis entre 18 y 24 Gy, pero en los que la secreción espontánea de GH es insuficiente. La prevalencia de este trastorno, denominado disfunción neurosecretora de la GH, es desconocida⁽⁴¹⁾. Ninguno de los supervivientes evaluados había sido diagnosticado de déficit de GH ni había recibido tratamiento sustitutivo.

La pérdida de talla en nuestro estudio es superior a la descrita por otros autores, tanto en los supervivientes irradiados profilácticamente a dosis bajas (18 Gy), como en los que recibieron dosis superiores (24 Gy). La reducción significativa de la variación de la talla al hacer la corrección para la talla diana, puede deberse a la inexactitud de las medidas, sobrevaloradas aquellas que se realizaron durante el tratamiento y el seguimiento y que fueron recogidas retrospectivamente para este estudio; o bien, a que la referencia utilizada⁽¹⁹⁾ para el cálculo estandarizado de la talla no representa adecuadamente a la población española. En contra de este último argumento, la talla media definitiva (a los 18 años) de las tablas de Hernández y cols.⁽²⁰⁾, elaboradas con sujetos españoles, no difiere de la de Tanner y Whitehouse⁽¹⁹⁾.

En las mujeres, la RTC se asoció a una menor edad de la menarquía. La pérdida de talla se correlacionó con la edad de la me-

narquía, de tal forma que la variación de la talla más negativa se correspondía con una menor edad de la menarquía. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores⁽¹³⁾.

Entre el 7 y el 35% de los niños diagnosticados de cáncer están desnutridos. Los tumores sólidos abdominales se asocian más frecuentemente a malnutrición; alrededor del 15% de los pacientes diagnosticados de leucemia aguda estarán desnutridos⁽¹⁴⁾. Nosotros hemos utilizado el IMC como parámetro para evaluar el estado nutricional. En nuestro estudio, el 12,5% de los supervivientes de leucemia aguda estaba desnutrido al diagnóstico (IMC < - 2 DE), y el 20% de los supervivientes de tumores sólidos. El porcentaje observado en el grupo de tumores sólidos, inferior al descrito en la literatura, podría explicarse por el hecho de que los índices nutricionales basados en el peso del paciente, pueden ser inexactos al no considerar el error introducido por la masa tumoral, que puede llegar a alcanzar el 10% del peso del sujeto⁽¹⁴⁾. Sin embargo, el IMC medio al diagnóstico fue inferior en el grupo de supervivientes de leucemia que en el tumores sólidos. Al final del tratamiento, el IMC mejoró significativamente en el primer grupo debido, probablemente, al empleo de corticosteroides a pesar de que no se puede demostrar una respuesta paralela del IMC a la dosis acumulada de prednisona. La mejoría observada en el grupo craneo-irradiado y en el que no recibió RTC descarta, *a priori*, el papel de este tratamiento neuroprofiláctico en la evolución del estado nutricional. En el momento de la evaluación, el IMC medio de todos los grupos estaba por encima de la media poblacional. Salvo en el grupo de supervivientes de leucemia que no fueron irradiados, el porcentaje de obesos (IMC > +2 DE) osciló entre el 9% y el 21% de los supervivientes. El máximo incremento del IMC medio se observó en los supervivientes de tumores sólidos que precisaron tratamiento multimodal (cirugía, QT y RT). El porcentaje de obesos en nuestra muestra se sitúa en la porción media de los trabajos publicados, cuyas cifras oscilan entre el 8% y el 57%^(15,16,42). Al igual que van Dongen-Melman y cols. no hemos encontrado como factores asociados al desarrollo de obesidad el sexo ni la RTC⁽¹⁷⁾.

Hemos observado que los padres de los pacientes con cáncer a menudo asocian el mal estado nutritivo al diagnóstico con la enfermedad y, secundariamente, la mejor nutrición con la consecución de la curación. Pese a no haber investigado específicamente el concepto de salud que tenían los padres de los supervivientes y la relación que creían que tenía con un grado nutricional bueno o excesivo, creemos que futuros estudios deberían incluir estos aspectos con el fin de dilucidar el papel que juegan los conceptos de salud y los hábitos dietéticos inculcados a los hijos supervivientes de cáncer en el desarrollo de obesidad.

En conclusión, la mayoría de supervivientes alcanzaron su TD, estando la pérdida estatural relacionada con la irradiación craneal y/o espinal. Los estudios que evalúen las variaciones de la talla en los supervivientes de cáncer deben hacer referencia a la talla definitiva alcanzada, pero considerando la TD antes de fundamentar indicaciones terapéuticas. El mal estado nu-

tricional al diagnóstico mejoró con el tratamiento en los supervivientes de leucemia aguda, aunque, tanto éstos, como los supervivientes de tumores sólidos alcanzaron un estado nutricional superior a la media poblacional, con un porcentaje de obesos mayor en los que precisaron un tratamiento más agresivo.

Bibliografía

- 1 Katz J, Chambers B, Everhart C, Marks J, Buchanan G. Linear growth in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Pediatr* 1991; **118**:575-578.
- 2 Hokken-Koelega A, van Doorn J, Hählen K, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama S, Drop S. Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res* 1993; **33**:577-582.
- 3 Groot-Loonen J, Otten B, van't Hof M, Lippens R, Stoelinga G. Chemotherapy plays a major role in the inhibition of catch-up growth during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1995; **96**:693-695.
- 4 Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, Dibenedetto S, DiCataldo A, Schiliró G. Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:730-733.
- 5 Holm K, Nysom K, Hertz H, Møller J. Normal final height after treatment for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *Acta Paediatr* 1994; **83**:1287-1290.
- 6 Kirk J, Stevens M, Menser M, Tink A, RaHCupathy P, Cowell C et al. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; **1**:190-193.
- 7 Uruena M, Stanhope R, Chessells J, Leiper A. Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1403-1407.
- 8 Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; **123**:59-64.
- 9 Cicognani A, Cacciari E, Rosito P, Mancini A, Carla G, Mandini M et al. Longitudinal growth and final height in long-term survivors of childhood leukaemia. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:726-730.
- 10 Shalet S, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; **62**:461-464.
- 11 Griffin N, Wadsworth J. Effects of treatment of malignant disease on growth in children. *Arch Dis Child* 1980; **55**:600-603.
- 12 Dacou-Voutenakis C, Kitra V, Grafatos S, Polychronopoulou S, Drakopoulou M, Haidas S. Auxologic data and hormonal profile in long-term survivors of childhood acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; **15**:277-283.
- 13 Leiper A, Stanhope R, Kitching P, Chessells J. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987; **62**:1107-1112.
- 14 Smith D, Stevens M, Booth I. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr* 1991; **150**:318-322.
- 15 Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; **8**:294-299.
- 16 Odame I, Reilly J, Gibson B, Donaldson M. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; **71**:147-149.

- 17 Van Dongen-Melman J, Hokken-Koelega A, Hählen K, De Groot A, Tromp C, Egeler R. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995; **38**:86-90.
- 18 Hawkins M, Kingston J, Wilson L. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990; **65**:1356-1363.
- 19 Tanner J, Whitehouse R. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; **51**:170-179.
- 20 Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Bilbao: Fundación F Orbeago, 1988.
- 21 Tamminga R, Zweens M, Kamps W, Drayer N. Longitudinal study of bone age in acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1993; **21**:14-18.
- 22 Román J, Villaizán C, García-Foncillas J, Azcona C, Salvador J, Sierrasesúmaga L. Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; **25**:90-95.
- 23 Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J, et al. Leukaemia in patients treated with growth hormone [letter]. *Lancet* 1988; **331**:1159-1160.
- 24 Stahnke N, Zeisel H. Growth hormone therapy and leukaemia. *Eur J Pediatr* 1989; **148**:591-596.
- 25 Frisch H, Thun-Hohenstein L, Balzar E. Leukaemia and growth hormone [letter]. *Lancet* 1988; **331**:1335.
- 26 Allen D, Rundle A, Graves D, Blethen S. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: Review and reanalysis. *J Pediatr* 1997; **131**:S32-S36.
- 27 Clayton P, Shalet S, Price D, Campbell R. Testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumors. *J Pediatr* 1988; **112**:922-926.
- 28 Davies H, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales J, Shalet S. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; **70**:472-475.
- 29 Katz J, Pollock B, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993; **123**:546-552.
- 30 Möell C, Garwicz S, Marky I, Mellander L, Karlberg J. Crecimiento en niños tratados por leucemia linfoblástica aguda con y sin irradiación craneal profiláctica. *Acta Paediatr Scand* (ed. español) 1988; **5**:781-785.
- 31 Sato J, Ninomiya T, Tsuda Y, Komazawa M, Nagata K, Iwai A et al. Analysis of growth failure in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 1992; **56**:205-212.
- 32 Schriock E, Schell M, Carter M, Hustu O, Ochs J. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1991; **9**:400-405.
- 33 Stubberfield T, Byrne G, Jones T. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. 18-Gy versus 24-Gy cranial irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; **17**:167-171.
- 34 Talvensaaari K, Knip M, Lanning P, Lanning M. Clinical characteristics and factors affecting growth in long-term survivors of cancer. *Med Pediatr Oncol* 1996; **26**:166-172.
- 35 Uruena M, Stanhope R, Chessells J, Leiper A. Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1403-1407.
- 36 Yeste D, Carrascosa A, Ortega J, Gussinyé M. Crecimiento puberal y talla adulta en pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en edad prepuberal y tratados con radioterapia. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:235-238.
- 37 Holmes G, Holmes F, Baker A, Hassanein R. Childhood cancer survivors: attained adult heights compared with sibling controls. *Clin Pediatr* 1990; **29**:268-272.
- 38 Mäkiperna A, Dunkel L, Siimes M. Growth after treatment of solid tumours in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**:817-822.
- 39 Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; **123**:59-64.
- 40 Adan I, Souberbielle J, Blanche S, Leverger G, Schaison G, Brauner R. Adult height after cranial irradiation with 24 Gy: factors and markers of height loss. *Acta Paediatr* 1996; **85**:1096-1101.
- 41 Shalet S, Crowne E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wallace W. Irradiation-induced growth failure. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1992; **6**:513-526.
- 42 Didi M, Didcock E, Davies H, Ogilvy-Stuart A, Wales J, Shalet S. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr* 1995; **127**:63-67.