

# Factores de riesgo para toxicidad pulmonar en supervivientes de cáncer pediátrico

J.A. López Andreu, L. Compte Torrero<sup>1</sup>, J Ferrís Tortajada<sup>2</sup>, R. Domenech Clar<sup>1</sup>, S. Pérez Tarazona, C. Pellicer Porres<sup>2</sup>, H. Cortina Orts<sup>3</sup>, J.M. Roqués Serradilla

**Resumen. Objetivos.** 1) Conocer la prevalencia de las alteraciones funcionales respiratorias en los supervivientes de cáncer pediátrico (SC) con factores de riesgo conocidos, su correlación clínica y radiológica. 2) Establecer la indicación de seguimiento de los SC para la evaluación de la función pulmonar.

**Pacientes y método.** SC diagnosticados en la Unidad de Oncología Pediátrica entre 1971 y 1997 que presentaran al menos una de estas características: a) tumor pulmonar primitivo o de pared torácica; b) metástasis pulmonar en algún momento de la evolución; c) irradiación mediastínica o de campos pulmonares. La evaluación consistió en un cuestionario de sintomatología respiratoria, exploración clínica, espirometría forzada, medición de volúmenes pulmonares, presiones respiratorias estáticas máximas, prueba de transferencia de CO, pulsoximetría, Rx tórax y TC de tórax en casos seleccionados.

**Resultados.** Treinta y cinco (14 mujeres, 21 varones) de 41 supervivientes elegibles fueron evaluados. Medianas de edad al diagnóstico, en la evaluación y de tiempo de seguimiento, respectivamente, 9 (1-14), 18 (10-28) y 9 (3-27) años. Un tumor primario pulmonar (blastoma pleuropulmonar), uno de pared torácica (sarcoma de Ewing), 18 enfermedad de Hodgkin, 7 nefroblastoma, 2 tumor del seno endodérmico, 2 leucemia aguda, 1 linfoma no Hodgkin, 1 rhabdomyosarcoma, 1 coriocarcinoma de ovario, 1 osteosarcoma. Trece de ellos con metástasis pulmonares. Todos recibieron poliquimioterapia. Veinte radioterapia (RT) de mediastino (20-56 Gy); 6 RT pulmonar (8-30 Gy); 1 RT espinal (24 Gy). Ocho sometidos a toracotomía.

El 14% presentaban disnea leve. El 20% presentaron alteración ventilatoria restrictiva, ninguno obstructiva. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la presencia de disnea grado 2 para el diagnóstico de restricción pulmonar fueron del 67%, 96%, 80% y 93%, respectivamente.

La irradiación del pulmón iba asociada a un mayor riesgo de presentar alteración ventilatoria restrictiva. Excluidos los que recibieron RT pulmonar, los menores de 6 años al diagnóstico obtuvieron valores espirométricos, volúmenes y DLCO inferiores a los de mayor edad. La dosis acumulada de ciclofosfamida se correlacionó significativamente con la FVC, el FEV1 y la FRC. Los registros de pulsoximetría fueron del 95% en todos los supervivientes. Las presiones respiratorias estáticas máximas fueron normales en todos salvo en 1 SC, cuyo resto de pruebas fueron normales. El 32% (11 de 34) obtuvieron valores de KCO (prueba de difusión ajustada al volumen alveolar) menor del 80% del valor teórico. Dos supervivientes de nefroblastoma con metástasis pulmonares e irradiados los campos pulmonares presentaron signos radiológicos de fibrosis pulmonar.

**Conclusiones.** Los supervivientes de cáncer pediátrico que hayan recibido poliquimioterapia intensiva y/o radioterapia sobre campos pulmonares son candidatos a seguimiento de la función pulmonar. Aquellos cuyo diagnóstico se realizó a una edad menor de 6 años y/o que presenten disnea moderada (limitante del ejercicio físico) tienen un riesgo aumentado de enfermedad pulmonar restrictiva. Los estudios de imagen (Rx simple) tienen una sensibilidad insuficiente para incluirlos como método de despistaje de secuelas en el seguimiento de estos supervivientes.

*An Esp Pediatr 1999; 51;505-511.*

**Palabras clave:** Cáncer pediátrico. Seguimiento. Función pulmonar. Secuelas.

## RISK FACTORS FOR LUNG TOXICITY IN PEDIATRIC CANCER SURVIVORS

**Abstract. Objective:** Our objectives were to determine the prevalence of alterations in lung function among pediatric cancer survivors with known risk factors and to establish clinical and imaging correlations, as well as to establish follow-up criteria.

**Patients and methods:** Cancer survivors diagnosed at the Pediatric Oncology Unit between 1971 and 1997 who fulfilled at least one of the following criteria were eligible: 1) primary lung or thoracic wall neoplasm; 2) lung metastasis at diagnosis or later, or; 3) irradiation of mediastinum and/or lung fields. Assessment included respiratory symptomatology questionnaire, physical examination, forced spirometry, static lung volumes, maximal static respiratory pressures, single breath CO diffusing capacity, pulse oximetry and imaging studies.

**Results:** Thirty-five (14 females and 21 males) out of 41 survivors were assessed. Mean age at diagnosis, evaluation and follow-up were 9 (1-14), 18 (10-28) and 9 (3-27) years, respectively. The diagnoses included pleuropulmonary blastoma (1), chest wall Ewing's sarcoma (1), Hodgkin's disease (18), nephroblastoma (7), yolk-sac tumor (2), acute leukemia (2), non-Hodgkin's lymphoma (1), rhabdomyosarcoma (1), coriocarcinoma of the ovary (1) and osteosarcoma (1). Thirteen patients presented lung metastasis at diagnosis or later. All were administered chemotherapy. Irradiated fields were the mediastinum (dose 20-56 Gy) in 20 cases, the lung (8-30 Gy) in 6 and the spine (24 Gy) in one. Eight underwent thoracotomy. Fourteen percent were dyspneic when walking at the same rate as a person of the same sex and age (grade 2). Twenty percent had a restrictive ventilatory disorder, but none were obstructive. The presence of dyspnea had sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive value for the diagnosis of restrictive ventilatory disorder of 67%, 96%, 80% and 93%, respectively. Lung irradiation was associated with an increased risk for the development of restrictive disease. Excluding those who received lung irradiation, survivors under 6 years of age at diagnosis obtained lower spirometric values, lung volumes and DLCO values than survivors aged 6 years or older at diagnosis. There were no differences in pulmonary function values between survivors who received mediastinum irradiation and those who did not. The cumulative dose of

Sección de Neumología Pediátrica. <sup>1</sup>Laboratorio de Función Pulmonar-Servicio de Neumología. <sup>2</sup>Unidad de Oncología Pediátrica. <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico Pediátrico. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Correspondencia:** Juan Alonso López Andreu. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Avda de Campanar 21. 46009 Valencia.

**Recibido:** Marzo 1999

**Aceptado:** Septiembre 1999

cyclophosphamide significantly correlated with FVC, FEV1 and FRC. Pulse oximetry values were  $\geq 95\%$  in all survivors. Maximal static respiratory pressures were within normal limits in all but one survivors whose other pulmonary function results were normal. Thirty-two percent (11 out of 34) had KCO (diffusing capacity adjusted to alveolar volume) values lower than 80% of reference values. Two survivors of nephroblastoma with pulmonary metastasis and who underwent lung irradiation had radiological signs of lung fibrosis

**Conclusions:** Pediatric cancer survivors who were administered intensive chemotherapy and/or lung irradiation are eligible for follow-up of lung function. Those diagnosed before 6 years of age and/or with moderate dyspnea are at high risk of having pulmonary restrictive disease. Imaging studies (chest X-ray) have a low sensitivity that prevents their use as a screening method in the follow-up of cancer survivors.

**Key words:** Pediatric cancer. Follow-up. Lung function. Sequelae.

## Introducción

El tratamiento del cáncer pediátrico puede ir acompañado de secuelas pulmonares, cuya naturaleza, gravedad y manifestaciones clínicas son diferentes según el tipo de modalidad terapéutica empleada<sup>(1,2)</sup>. Los estudios de la función pulmonar en la literatura pediátrica se han centrado en los supervivientes de neoplasias del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms y leucemias agudas<sup>(1)</sup>. El seguimiento protocolizado de los supervivientes ha permitido identificar un creciente número de citostáticos como responsables del desarrollo de secuelas pulmonares<sup>(2,3)</sup>. Destacan la bleomicina, las nitrosoureas, la ciclofosfamida (CFM), las antraciclinas, el melfalan, el busulfan, la vinblastina, el arabinósido de citosina y el metotrexato. La irradiación del pulmón, el mediastino, la región superior abdominal y espinal se han relacionado con alteraciones pulmonares<sup>(2,4)</sup>.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) Conocer la prevalencia de las alteraciones funcionales pulmonares en los supervivientes de cáncer pediátrico con factores de riesgo conocidos, su correlación clínica y radiológica; 2) Establecer, en función de la importancia de los factores de riesgo analizados, la indicación del seguimiento de los supervivientes del cáncer pediátrico para la evaluación de la función pulmonar.

## Pacientes y método

Los sujetos elegibles para este estudio transversal fueron los supervivientes del cáncer pediátrico diagnosticados entre 1971 y 1997 con alguna de las siguientes características: a) tumor pulmonar primitivo; b) metástasis pulmonar en algún momento de la evolución; c) neoplasias de la pared torácica; y d) irradiación mediastínica y/o de los campos pulmonares. El estudio se realizó en el Hospital La Fe, con la participación de la Unidad de Oncología Pediátrica, el Laboratorio de Función Pulmonar del Servicio de Neumología, la Sección de Neumología Pediátrica y el Servicio de Radiodiagnóstico Pediátrico. Se remitió por correo una carta explicativa del objetivo y contenido de la evaluación a todos los sujetos elegibles. Posteriormente, se contactó telefónicamente para aclarar las dudas que pudieran tener y concertar la cita para la realización de la evaluación.

## Exploraciones

La evaluación consistió en la cumplimentación de un cuestionario de sintomatología respiratoria (Tabla I), exploración clínica, somatometría y la realización de una espirometría forzada, determinación de volúmenes pulmonares por la técnica de dilución de helio, prueba de transferencia de CO (DLCO)(valores corregidos para el volumen alveolar (KCO) y la hemoglobina sanguínea), presiones respiratorias estáticas máximas, pulsoximetría

Tabla I Cuestionario de sintomatología respiratoria

ANTECEDENTES			
Asma: SI / NO		Rinoconjuntivitis alérgica: SI / NO	
Bronquitis ( $\geq 3$ /año): SI / NO		Otras afecciones respiratorias:	
Fuma: SI / NO		Nº cigarrillos/día:	
Fuman otros miembros del hogar: SI / NO		Nº cigarrillos/día:	
Practica ejercicio físico de forma regular: SI / NO			
TOS: nunca/ocasional/diaria	EXPECTORACION: no/blanquecina/verdosa		
DISNEA (Tomado de: Morgan W, Seaton A. <i>Occupational lung diseases</i> . Philadelphia: Saunders, 1989)			
0. No presenta disnea con la actividad diaria normal. Disnea con el ejercicio comparable a la que presenta una persona de su misma edad, sexo y talla.			
1. Mayor disnea que una persona de su edad caminando en plano horizontal, inclinado o al subir 2 pisos, sin limitación de su realización.			
2. Mayores disnea y fatiga al caminar en un plano horizontal que impide seguir el paso de una persona de su misma edad y sexo.			
3. Disnea al caminar en plano horizontal y con las actividades de la vida diaria fuera del domicilio.			
4. Disnea con las actividades desarrolladas en el domicilio (vestirse, cambiar de habitación, ducharse, etc.).			
SIBILANTES: sí / no	ESTRIDOR: sí / no	RONCAR NOCTURNO: sí / no	SOMNOLENCIA: sí / no

Tabla II Características de la muestra estudiada

DIAGNOSTICO	Nº de supervivientes	Tumor primario/ metástasis pulmonares
Enfermedad de Hodgkin	18	0/0
Tumor de Wilms	7	0/7
Tumor del seno endodérmico	2	0/2
LLA	2	0/1
Sarcoma de Ewing	1	0/0
Coriocarcinoma de ovario	1	0/1
Osteosarcoma	1	0/1
Rabdomiosarcoma	1	0/1
Linfoma no Hodgkin	1	0/0
Blastoma pleuropulmonar	1	1/0
TOTAL	35	1/13

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

y determinación de la hemoglobina sanguínea en los casos en los que no se dispuso de un valor reciente. A todos se les realizó una radiografía simple de tórax y, a aquellos que presentaron alteración difusa compatible con fibrosis pulmonar en la Rx simple y/o alteración ventilatoria restrictiva moderada, una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Un mismo radiólogo evaluó las exploraciones en 2 momentos distintos. Las pruebas, a excepción de la TCAR, se completaron en un mismo día, una vez descartados los procesos agudos respiratorios y la toma de medicación broncodilatadora. Se consideraron normales los valores, expresados en porcentaje del valor teórico para su sexo, edad, peso y talla, de capacidad vital forzada (FVC)  $\geq 80$ , volumen forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)  $\geq 80$ , flujo mesoespiratorio (FEF<sub>25-75</sub>)  $\geq 80$ , capacidad pulmonar total (TLC)  $\geq 85$ , volumen residual (RV)  $< 130$ , capacidad funcional residual (FRC)  $< 130$ , RV/TLC  $< 120$ , prueba de transferencia de CO (DLCO) y KCO  $\geq 80$ , presiones máximas estáticas  $< 50$  (5-8, valores de nuestro laboratorio para las presiones estáticas máximas en menores de 14 años).

### Pruebas estadísticas

Los parámetros funcionales respiratorios, expresados como media y desviación estándar, de los grupos terapéuticos y de edad se compararon mediante la prueba t de Student para grupos independientes. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. La relación lineal entre 2 variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se estableció como error  $\alpha$  el 5 % (límite de significación  $p = 0,05$ ). Se aplicó un modelo de regresión logística para determinar los factores con capacidad predictora de alteración funcional pulmonar restrictiva. El análisis se realizó con el programa SPSS para Windows.

### Resultados

De un total de 41 sujetos elegibles, 35 (14 mujeres y 21 varones) fueron evaluados (85 %). En la tabla II se resumen los diagnósticos de los supervivientes que fueron evaluados y el número de sujetos con tumor primario o con metástasis pulmonares.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 9 años (límites 0,9 y 14,3 años). La mediana de edad en la evaluación fue de 17,6 años (límites 9,9 y 28,1 años). La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 8,5 años (límites 2,6 y 27 años).

Veinte supervivientes habían recibido irradiación del mediastino a dosis que oscilaron entre 20 y 56 Gy. Dos de ellos además recibieron irradiación de uno o los 2 pulmones a dosis de 30 y 15 Gy, respectivamente. Cuatro supervivientes más fueron irradiados uno o ambos pulmones (1 y 3, respectivamente) a dosis que oscilaron entre 8 y 16,5 Gy. Un sujeto recibió RT espinal (dosis, 24 Gy).

En el momento de la evaluación, 6 sujetos presentaban deformidad de las partes blandas del tórax asociada o no asociada a deformidad ósea y 1 superviviente, deformidad ósea aislada. Cuatro presentaban escoliosis de grado leve o moderado, 3 de los cuales tenían asociada una deformidad ósea o de partes blandas de la caja torácica. La mitad de los supervivientes (cuatro) a los que se les practicó una toracotomía presentaban alte-

Tabla III Características de los supervivientes con alteración ventilatoria restrictiva

Diagnóstico	Sexo	ED (años)	EE (años)	RTP (Gy)	RTM (Gy)	Resección pulmonar	Metástasis pulmonar	Disnea (grado)	FVC/FEV1 (%)	RV/TLC (%)	DLCO/KCO (%)
TW E. III	V	1,1	28,1	30	20	SI	SI	2	66/71	51/61	71/95
LLA	V	4,8	26,6	-	-	NO	NO	2	66/61	69/66	50/68
Hodgkin IIA	V	7,3	21,2	-	36	NO	NO	2	82/73	79/78	84/86
TW E. IV	M	9,2	23,9	15	-	SI	SI	2	59/67	72/63	64/98
TW E. IV	V	6,8	14,9	16,5	-	SI	SI	?	52/62	*	*
TW E. IV	V	3,4	11,0	15	35	NO	SI	0	73/65	97/80	46/72
BPP	M	3,8	9,9	-	-	SI	NO	0	80/79	58/76	76/94

ED: edad al diagnóstico. EE: edad en la evaluación. RT: radioterapia. FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. DLCO: capacidad de transferencia de CO. KCO: capacidad de transferencia de CO ajustada al volumen alveolar. TW: tumor de Wilms. LLA: leucemia linfoblástica aguda. BPP: blastoma pleuropulmonar. V: varón. M: mujer. (\*) No realizado por falta de colaboración.

raciones osteomusculares del raquis o del tórax.

Dieciocho habían recibido CFM (mediana de la dosis acumulada, 5,4 g/m<sup>2</sup>; límites, 0,4 – 27,2); 1 busulfan (dosis acumulada, 560 mg/m<sup>2</sup>) y 9 bleomicina (mediana de la dosis acumulada, 100 mg/m<sup>2</sup>; límites, 30-150).

El 17 % de los supervivientes de edad ≥ 14 años se declararon fumadores habituales, oscilando el número de cigarrillos consumidos al día entre 1 y 10. El 74 % practicaban deporte de forma regular. Cinco (14 %) presentaban disnea que limitaba la deambulacion al mismo paso que una persona de su misma edad y sexo (disnea grado 2. Ver tabla I).

Ningún superviviente presentó alteración ventilatoria obstructiva. Siete supervivientes (20 %) presentaron alteración ventilatoria restrictiva de grado leve o moderado (Tabla III). La proporción de supervivientes que recibieron RT de uno o ambos pulmones fue significativamente mayor en el grupo con alteración ventilatoria que en el grupo sin ella (57 % vs. 7 %; p=0,009). Además, los valores medios de FVC, FEV<sub>1</sub>, FRC, RV, TLC y DLCO del grupo irradiado fueron significativamente inferiores a los obtenidos por el grupo de supervivientes no irradiados (Tabla IV).

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la presencia de disnea grado 2 para el diagnóstico de alteración de la FVC y/o FEV<sub>1</sub> fue del 67 %, 96 %, 80 % y 93 %, respectivamente.

Excluidos los supervivientes que recibieron RT de pulmón, no hubo diferencias para los parámetros de la espirometría, volúmenes y DLCO entre los que recibieron RT del mediastino (n = 18) y los que no fueron irradiados en el mediastino (n = 11). Los valores medios de los supervivientes que recibieron dosis superiores a 35 Gy (n = 6) tampoco difirieron de los obtenidos por el resto de los supervivientes (no irradiados e irradiados a dosis de 35 Gy). Los menores de 6 años en el momento del diagnóstico obtuvieron valores significativamente inferiores a los obtenidos por los que al menos tenían 6 años en el momento del diagnóstico (Tabla V).

La dosis acumulada de CFM se correlacionó negativamente con la FVC (r = -0,59; p = 0,008), el FEV<sub>1</sub> (r = -0,61; p = 0,005) y la FRC (r = -0,53; p = 0,02). Los sujetos con dosis acumulada de CFM ≥ 6 g/m<sup>2</sup> obtuvieron valores de FVC, FEV<sub>1</sub>, FRC y TLC significativamente inferiores a los obtenidos por aquellos que no recibieron este citostático o las dosis acumuladas fueron inferiores a 6 g/m<sup>2</sup>.

Los registros de pulsoximetría fueron ≥ 95 % en todos los supervivientes, motivo por el cual no se realizó gasometría arterial a ninguno de ellos.

Las presiones estáticas máximas (inspiratoria y espiratoria) fueron normales en todos salvo en un superviviente de enfermedad de Hodgkin, cuyos resultados en el resto de las pruebas realizadas fueron normales.

Once supervivientes (32 %) obtuvieron valores de KCO < 80 % del valor teórico. Dos habían recibido RT de campos pulmonares (8 y 15 Gy, respectivamente); 5 RT de mediastino (35-56 Gy); 3 habían recibido procarbacin, 7 CFM, 1 busulfan, 2

Tabla IV Diferencias funcionales según RT pulmonar

	RTP (n=6)	Sin RTP (n=29)	Prueba t Student valor p
FVC	71 (14)	92 (12)	<b>0,001</b>
FEV1	73 (11)	96(15)	<b>0,001</b>
FEF	79 (19)	105 (31)	(0,06)
FRC	73 (10)	99 (25)	<b>0,03</b>
RV	69 (18)	96 (29)	<b>0,05</b>
TLC	73 (11)	92 (16)	<b>0,01</b>
DLCO	65 (15)	82 (18)	<b>0,04</b>
KCO	86 (13)	84 (10)	(0,7)

RTP: radioterapia pulmonar. ED: edad al diagnóstico. FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEF: flujo mesoespiratorio. FRC: capacidad funcional residual. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. DLCO: capacidad de transferencia de CO. KCO: capacidad de transferencia de CO ajustada al volumen alveolar. Valores expresados en % del valor teórico: media (desviación estándar).

bleomicina y ninguno BCNU. No existió correlación entre el valor de KCO y la edad al diagnóstico, la dosis de RT pulmonar y de mediastino, las dosis acumuladas de bleomicina, BCNU, busulfan, arabinósido de citosina, ciclofosfamida, procarbacin, vinblastina, vindesina, metotrexate y VM26. Tampoco hubo diferencias para ninguno de estos factores entre el grupo con KCO alterada y el grupo con valores normales. Dos de los once sujetos presentaron alteración ventilatoria restrictiva.

Sólo 2 supervivientes, ambos de tumor de Wilms con metástasis pulmonares e irradiados ambos campos pulmonares a dosis de 15 y 30 Gy, presentaron hallazgos radiológicos (Rx simple de tórax) compatibles con fibrosis pulmonar localizada y difusa, respectivamente. La TCAR demostró, en el primero, una atelectasia segmentaria con bronquiectasias secundarias de pequeño tamaño, posiblemente no relacionada con el tratamiento antineoplásico administrado; y, en el segundo, fibrosis pulmonar difusa bilateral.

## Discusión

El 20 % de los supervivientes con factores de riesgo presentaron restricción ventilatoria, con manifestaciones clínicas en más de la mitad de los casos, después de una mediana de tiempo de seguimiento de 8,5 años. Esta proporción es inferior a la publicada para los supervivientes de linfomas no linfoblásticos irradiados (52 %) y no irradiados (35 %)<sup>(9)</sup>, tumores del sistema nervioso central tratados con o sin carmustina más irradiación craneoespinal a dosis altas (62 %)<sup>(10)</sup>, leucemia aguda sometidos o no a irradiación corporal total o espinal (22-33 %)<sup>(11,12)</sup> y series de supervivientes de diversas neoplasias (45-48 %)<sup>(13,14)</sup>. Esta discordancia se debe probablemente a diferencias en la selección de los pacientes estudiados, el tiempo de seguimiento y el tipo de cáncer.

La mayoría de los estudios que han investigado la relación

Tabla V Diferencias funcionales según la edad al diagnóstico (excluidos los sujetos que recibieron RT de campos pulmonares)

	ED < 6 años (n=6)	ED ≥ 6 años (n=23)	Prueba t Student Valor p
FVC	79 (7)	96 (11)	<b>0,001</b>
FEV1	80 (11)	100(14)	<b>0,003</b>
FEF	82 (24)	111 (31)	<b>0,04</b>
FRC	73 (11)	106 (23)	<b>0,002</b>
RV	75 (16)	102 (30)	<b>0,01</b>
TLC	76 (6)	97 (15)	<b>0,001</b>
DLCO	67 (21)	86 (15)	<b>0,02</b>
KCO	85 (15)	84 (8)	(0,9)

ED: edad al diagnóstico. FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEF: flujo mesoespiratorio. FRC: capacidad funcional residual. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total. DLCO: capacidad de transferencia de CO. KCO: capacidad de transferencia de CO ajustada al volumen alveolar. Valores expresados en % del valor teórico: media (desviación estándar).

entre la edad en el momento del diagnóstico y el desarrollo de enfermedad pulmonar restrictiva han establecido que la edad al diagnóstico es un factor de riesgo tanto si se administró sólo quimioterapia como si se asoció irradiación pulmonar o de campos adyacentes<sup>(9,11,13-16)</sup>. A diferencia del adulto, en el niño con cáncer la terapia antineoplásica afecta al crecimiento del pulmón y la caja torácica, traduciéndose en una disminución de los volúmenes pulmonares. A diferencia de las vías aéreas, que crecen sólo en tamaño después del nacimiento, los alvéolos se multiplican durante los primeros 6-8 años de vida, de forma más intensa hasta los 2 años. Posteriormente, el crecimiento pulmonar se produce a expensas del tamaño, pero no del número, de las estructuras alveolares<sup>(17)</sup>.

La cirugía oncológica torácica puede producir deformidades óseas de la caja torácica cuya repercusión funcional respiratoria es, salvo excepciones, escasa o nula, incluso en el caso de resección múltiple o repetida de metástasis con pérdida del parénquima limitada<sup>(18)</sup>. En la muestra estudiada, el tratamiento quirúrgico no se asoció a una peor función pulmonar.

La irradiación del pulmón produce neumonitis a las semanas o meses de la exposición, cuya intensidad es dosis dependiente, pudiendo evolucionar a la resolución o a la fibrosis. El mecanismo fisiopatológico de la fibrosis no es bien conocido aunque su desarrollo es menor cuando se fracciona la dosis<sup>(4)</sup>. En el niño, la irradiación pulmonar a dosis de 12-18 Gy produce alteraciones de la función pulmonar probablemente relacionadas con la falta de desarrollo de la caja torácica y, en menor medida, con el desarrollo de fibrosis pulmonar<sup>(19)</sup>. En este sentido, 2 de los 6 supervivientes que recibieron RT pulmonar presentaron hallazgos radiológicos compatibles con fibrosis pulmonar.

En contra de lo publicado por algunos autores, la irradiación del mediastino o de los flancos, incluso a dosis altas, no se aso-

ció a una menor función pulmonar. Los estudios que han establecido una asociación entre la irradiación de campos adyacentes a los pulmones (lecho tumoral en el tumor de Wilms, región espinal en los tumores malignos del sistema nervioso central y en las leucemias) y la presencia de alteraciones funcionales respiratorias basada en el efecto lesivo de la irradiación marginal del pulmón, ofrecen resultados discordantes en sí mismos. Shaw y cols. compararon las medias de los porcentajes del valor teórico de la FVC, FEV<sub>1</sub>, RV, TLC, DLCO de 3 grupos de tratamiento de supervivientes de tumor de Wilms (no irradiados, irradiados ambos pulmones a dosis de 12 Gy e irradiados el flanco que incluye el lecho tumoral a dosis de 20 Gy). El grupo que recibió irradiación de ambos pulmones obtuvo valores de DLCO significativamente menores que el resto de los grupos, aunque paradójicamente, el FEV<sub>1</sub>, RV y TLC fueron similares a los del grupo no irradiado, aunque significativamente superiores a los del grupo que recibió irradiación del flanco<sup>(20)</sup>. Jacacki y cols. establecieron la irradiación espinal como factor de riesgo para el desarrollo de la alteración ventilatoria restrictiva en los supervivientes de tumores malignos del sistema nervioso central<sup>(10)</sup>. En este sentido, Jenney y cols. demostraron que la RT craneoespinal en supervivientes de leucemia aguda se asociaba a valores inferiores de FEV<sub>1</sub>, FVC y TLC en comparación con los obtenidos por un grupo control, aunque dentro de los límites de la normalidad<sup>(12)</sup>. Estas discrepancias son, probablemente, atribuibles a la diferencia de dosis de irradiación, 36 Gy en el primer estudio y un máximo de 24 Gy en el segundo. Un reciente estudio en supervivientes de enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin confirma que la irradiación de áreas adyacentes a los pulmones (mediastino en este caso) a dosis altas (37-40 Gy) es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pulmonar restrictiva<sup>(9)</sup>.

Los agentes citostáticos con potencial lesivo pulmonar son cada vez más numerosos. En la actualidad, se incluyen antibióticos (bleomicina, mitomicina, neocarzinostatina), agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfan, melfalan, clorambucil), nitrosoureas (carmustina, lomustina, clorozotocina), antimetabolitos (metotrexate, 6-mercaptopurina, azatioprina, arabinósido de citosina), procarbacina, VM-26, vinblastina y vindesina<sup>(21,22)</sup>. Los mecanismos de lesión pulmonar aguda son toxicidad (bleomicina, clorambucil, nitrosoureas), alergia (CFM, metotrexate, procarbacina, bleomicina) o idiosincrasia (bleomicina a dosis bajas). Los citostáticos actúan inhibiendo la proliferación alveolar y el desarrollo de la caja torácica y, en algunos casos, produciendo fibrosis pulmonar; el resultado es una alteración ventilatoria restrictiva subclínica o cuyas manifestaciones clínicas (disnea, tos irritativa y limitación del ejercicio físico) pueden aparecer tardíamente, como es el caso de la carmustina<sup>(4,15,19,23)</sup>. Pese a la heterogeneidad de la muestra estudiada, la dosis acumulada de CFM se correlacionó negativamente con los valores funcionales respiratorios que están alterados en la enfermedad pulmonar restrictiva. Los supervivientes que recibieron dosis superiores a 6 g/m<sup>2</sup> obtuvieron valores significativamente inferiores a los obtenidos por aquellos que

no recibieron CFM o las dosis acumuladas fueron menores.

La alteración restrictiva puede deberse básicamente a la fibrosis, deformidad o hipoplasia de la caja torácica y falta de fuerza de los músculos respiratorios. La normalidad de las presiones pulmonares máximas en la casi totalidad de los supervivientes estudiados descarta la última de las 3 causas. La fibrosis pulmonar se caracteriza por el engrosamiento de la barrera alvéolo-capilar y secundariamente por una disminución de la capacidad de transferencia de CO que puede desembocar, en los casos más graves, en alteraciones del intercambio gaseoso e hipoxemia al esfuerzo o en reposo. Dos supervivientes con restricción pulmonar presentaban una KCO alterada, 3 una DLCO alterada con KCO normal y uno con ambas pruebas normales. La alteración restrictiva se debe probablemente a diferentes causas: fibrosis pulmonar en aquellos con alteración de la DLCO y la KCO, pérdida de volumen pulmonar en los que tuvieron una DLCO alterada y una KCO normal, falta de desarrollo del pulmón y de la caja torácica con deformidad asociada o no en los que ambas pruebas fueron normales.

En nuestro país la prevalencia del hábito tabáquico en los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico mayores de 14 años es algo menor que el descrito para la población general (33% vs. 36%)<sup>(24,25)</sup>. Los datos obtenidos en este estudio (17%) confirman esta tendencia, posiblemente atribuible a la mayor concienciación de los supervivientes sobre el efecto perjudicial del tabaquismo para la salud.

Los protocolos de seguimiento de los efectos secundarios tardíos en niños supervivientes de cáncer establecen la realización de pruebas de función respiratoria al menos 2 años después de finalizado el tratamiento siempre que exista sintomatología (disnea) o en ausencia de la misma si existen factores de riesgo. Se incluyen como tales la cirugía torácica, la RT de pulmón, mediastino, columna y flancos, y la administración de citostáticos con potencial lesivo sobre el pulmón (carmustina, bleomicina, busulfan, lomustina y, posiblemente, la doxorubicina) (Comisión Nacional de Efectos Secundarios. Sociedad Española de Oncología Pediátrica. Protocolo de Seguimiento de Efectos Secundarios Tardíos en Niños Supervivientes de Cáncer. Mayo 1995). Las exploraciones complementarias que se han recomendado incluir en la evaluación pulmonar de los supervivientes son la espirometría forzada, la medición de volúmenes estáticos pulmonares (por pleustimografía o técnica de dilución de helio), la prueba de transferencia de CO y la radiografía simple de tórax con una periodicidad de 3-5 años<sup>(26)</sup>. Pese a que las secuelas pulmonares no tienen un tratamiento efectivo capaz de revertirlas<sup>(4)</sup>, la identificación temprana de las alteraciones subclínicas permitiría evitar la exposición a factores tóxicos sobre el pulmón (tabaquismo activo y pasivo, contaminación atmosférica, ocupaciones en industrias generadoras de humo y/o polvos, anestesia general, concentraciones de O<sub>2</sub> inspirado mayor del 30 %) y, consecuentemente, entretener lo que en algunos casos es un proceso inevitable. En este sentido, la labor preventiva que pueden ejercer los profesionales sanitarios en las visitas de control, induciendo al abandono o la no adquisición de hábitos perjudiciales para la salud y el

fomento de costumbres saludables, es un componente importante del seguimiento, factible de realizar independientemente de las exploraciones complementarias. En el seguimiento de los supervivientes, la multiplicación de las exploraciones complementarias (no sólo las destinadas al estudio pulmonar) puede crear ansiedad e incertidumbre. Nuestro objetivo fue identificar los factores de riesgo de presentar alteración (no sólo disminución) de la función pulmonar. Consecuentemente, pese a tratarse de casos seleccionados, la exclusiva combinación de 3 criterios (tumor primario de pulmón, antecedente de RT pulmonar y presencia de disnea grado 2 en la evaluación) habría permitido detectar todos los sujetos con enfermedad pulmonar restrictiva, aunque a costa de una baja especificidad.

La selección de la muestra estudiada y el carácter transversal, principales limitaciones del estudio, determinarían una mayor o menor prevalencia de las alteraciones funcionales, respectivamente. Por otro lado, el alto nivel de participación hace los resultados del estudio razonablemente representativos de la realidad de los supervivientes.

Como conclusión, los supervivientes de cáncer pediátrico que hayan recibido poliquimioterapia intensiva y/o radioterapia sobre campos pulmonares son candidatos a seguimiento de la función pulmonar. Aquellos cuyo diagnóstico se realizó a una edad menor de 6 años y/o que presenten disnea moderada (limitante del ejercicio físico) tienen un riesgo aumentado de enfermedad pulmonar restrictiva. Los estudios de imagen (Rx simple) tienen una sensibilidad insuficiente para incluirlos como método de despistaje de secuelas en el seguimiento de estos supervivientes.

## Bibliografía

- 1 Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA. Late effects of childhood cancer and its treatment. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott, 1997: 1303-1329.
- 2 McDonald S, Missailidov D, Rubin P. Pulmonary complications. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editores. Clinical Oncology. 1ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 789-807.
- 3 Grever MR, Grieshaber CK. Toxicology by organ system. En: Holland JF, Frei III E, Bast Jr RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR, editores. Cancer Medicine. 4ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 891-904.
- 4 McDonald S, Rubin P, Schwartz CL. Pulmonary effects of antineoplastic therapy. En: Schwartz C, Hobbie W, Constine L, Ruccione K, editores. Survivors of childhood cancer. Assessment and management. St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1994:111-131.
- 5 Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, Casañ P, Sanz S. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; **22**:217-224.
- 6 Cotes JE. Transfer factor (diffusing capacity). En: Quanjer PHY, editor. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; **19** (suppl 5):39-44.
- 7 Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslim R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report

- Working Party: Standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 1993; **6** (suppl 16):5-40.
- 8 Morales P, Sanchís J, Cordero PJ, Díez JL. Presiones respiratorias estáticas máximas en adultos. Valores de referencia de una población caucásica mediterránea. *Arch Bronconeumol* 1997; **33**:213-219.
  - 9 Nysom K, Holm K, Hertz H, Hesse B. Risk factors for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; **30**:240-248.
  - 10 Jacacki RI, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 1995; **13**:1478-1485.
  - 11 Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. *Med Pediatr Oncol* 1989; **17**:149-154.
  - 12 Jenney MEM, Faragher B, Morris Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995; **24**:222-230.
  - 13 Miller RW, Fusner JE, Fink RJ y cols. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1986; **14**:202-207.
  - 14 Mäkiperna A, Heino M, Laitinen LA, Siimes MA. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy, or cyclophosphamide in childhood. *Cancer* 1989; **63**:625-630.
  - 15 O'Driscoll BR, Kalra S, Gattamaneni HR, Woodcock AA. Late carmustine lung fibrosis. Age at treatment may influence severity and survival. *Chest* 1995; **107**:1355-1357.
  - 16 Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998; **78**:21-27.
  - 17 Davis M, Coates AL. Maturation of airway mechanics. En: Loughlin GM, Eigen H, editores. *Respiratory disease in children. Diagnosis and management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 3-11.
  - 18 Paul KP, Toomes H, Vogt-Moykopf I. Lung volumes following resection of pulmonary metastasis in paediatric patients. A retrospective study. *Eur J Pediatr* 1990; **149**:862-865.
  - 19 Attard-Montalto SP, Kingston JE, Eden OB, Plowman PN. Late follow-up of lung function after whole lung irradiation for Wilms' tumor. *Br J Radiol* 1992; **65**:1114-1118.
  - 20 Shaw NJ, Eden OB, Jenney ME y cols. Pulmonary function in survivors of Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; **8**:131-137.
  - 21 Henry MM, Noah TL. Lung injury caused by pharmacologic agents. En: Chernick V, Boat TF, editores. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1123-1139.
  - 22 Domínguez EA, Rupp ME, Preheim LC. Fever without neutropenia. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editores. *Clinical Oncology*. 1ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 501-512.
  - 23 O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM y cols. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med* 1990; **323**:378-382.
  - 24 López Andreu JA. Evaluación bio-psico-social de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 1998.
  - 25 Harkin AM, Anderson P, Goos C. Smoking, drinking and drug taking in the European Region. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1997: 3-24.
  - 26 Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS. Algorithms of late effects by disease. En: Schwartz C, Hobbie W, Constine L, Ruccione K, editores. *Survivors of childhood cancer. Assessment and management*. St.Louis, MO: Mosby Year Book, 1994: 7-19.