

Seguimiento de la función ovárica en mujeres supervivientes del cáncer en la edad pediátrica: auditoría de historias clínicas e implantación de las guías de seguimiento en estos pacientes

Haurtzaroan minbizia izan duten emakumeen obulutegiaren funtzioaren jarraipena: Istorio klinikoen auditoria eta jarraipen giden ezarpena

M.J. Chueca Guinduláin¹, C.J.H. Kelnar²,
M. Oyarzábal Irigoyen¹, A. Sola Mateos¹,
W.H.B. Wallace², L.E. Bath²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra, España. ²Section of Child Life and Health, Department of Reproductive and Development Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom

Correspondencia: María Chueca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. C/Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona, Navarra.
E-mail: mchueca@cfnavarra.es

Trabajo realizado con el apoyo del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Fundación Salud 2000. Beca Inocencio Elola, S. Vasco-Navarra Pediatría 2004

RESUMEN

Objetivos: se llevó a cabo una auditoría de historias clínicas de oncología pediátrica en el Royal Hospital for Sick Children of Edinburgh, para determinar la información que pudiera ser relevante para valorar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer sobre la función ovárica. Confirmar si la práctica clínica se ajustaba a los criterios propuestos en las guías clínicas publicadas (UKCSG).

Pacientes: 20 mujeres supervivientes de cáncer, controladas en consulta de seguimiento y valoración de los efectos tardíos. Se recogieron datos retrospectivos y se practicó estadística descriptiva comparativa.

Resultados: 100% (n = 20) de las pacientes con datos completos sobre su patología (edad, tipo de cáncer y tratamiento). Datos evolutivos antropométricos bien documentados en el 60% del total y en el 92% en riesgo de fallo ovárico (17 pacientes). De estas, 59% presentaron trastornos menstruales. 70% de las pacientes fueron seguidos en la consulta de Oncología-Endocrinología (82% en riesgo de fallo ovárico). Analizando las nuevas guías clínicas de seguimiento encontramos que han sido ya aplicadas en estas pacientes en una alta proporción.

Conclusiones: la revisión de historias clínicas es una fuente importante de datos que nos informan del manejo futuro del paciente. Los datos relativos a la función ovárica han de recogerse de forma más estructurada desde el comienzo del tratamiento. Para ello, se debería proveer de formatos que incluyan datos sobre la historia menstrual y la fertilidad.

PALABRAS CLAVE

Cáncer infantil; Efectos tardíos en el ovario; Guías clínicas.

LABURPENEA

Onkologia pediatriako istorio klinikokoak aztertutik dirak, tratamendu onkologikoko obulutegiko

funtzioan izan dezaken eraginaren informazioa bilakatzeko. Praktika klinikokoan argitaraturik dauden gidak (UKCSG) jarraitu diren edo ez ikerketu ditugu.

Pazienteak: hogeit hamar emakume jarraitu ditugu gure kontsultan berandu azaldutako ondorio kaltekarriengatik.

Atzera-begiradako datuak bildu dira eta konparatzeko estadistika deskriptiboa erabili da

Emaitzak: diagnostiko garaian zuten adina, minbizi mota eta ezarritako tratamendua ezagutu ziren % 100 etako pazienteetan. Antropometriari dagokionez, datuak % 60 an osoki jarraitu ziren eta % 92 an, endokrinologia mailan arazoak izateko arriskua zutenetan.

Obulutegian garai aurrez hutsegite arriskua duten 17 pazienteetik, % 59k hileroko irregularrak izan zituzten eta % 70 haurrek onkologia-endokrinologia kontsultetan izan zuten jarraipena (obulutegiko hutsegiteko arriskuko %82 ak).

Kontsulta hauetara azaldu ez zirenek, hileroko normalak eta hormona aldetik emaitza arruntak izan zituzten jarraipen garai honetan.

Jarraipen gida kliniko berriak aztertzerakoan, haur hauetan antzerako neurriak aplikatu izan direla ikusi dugu, proportzio handi batetan.

Ondorioak: istorio klinikoen berrikustea datu anitz lortzeko iturri garrantzitsua da, etorkizunean gaixoen maneirako informazio handia ematen bait digu. Obulutegiko funtzioari dagokien datuak tratamendu hasieratik zehazki bildu behar dira. Hori dela eta, ernalkortasun eta hilerokoari dagozkien datuak gordetzeko formatu egokiak ezarri beharko lirakeke.

HITZ GAKOAK

Haur minbiziak; Obulutegian eragin berantiarak; Gida klinikokoak.

INTRODUCCIÓN

Conocemos por los datos de los registros del cáncer que la supervivencia tras el

diagnóstico de un tumor maligno ha mejorado considerablemente a lo largo de los años. Las estadísticas señalan que el 70% de los niños tratados de cáncer sobrevivirán a largo plazo⁽¹⁾. Sin embargo, esta mejora, en muchos casos, va a conllevar graves secuelas tardías.

De los múltiples efectos secundarios del tratamiento del cáncer en la infancia, la alteración ovárica es un efecto tardío común con riesgo importante para la futura fertilidad⁽²⁾, y ello está, indudablemente, en relación al tratamiento recibido⁽³⁻⁵⁾.

En el caso de que el paciente haya recibido radioterapia (Rd)^(6,7) el riesgo de desarrollar efectos secundarios depende de la dosis total, el número de fracciones, la programación y el lugar donde la haya recibido: si es directa al ovario/útero o indirecta sobre el eje hipotálamo-hipofisario (H-H).

Hay evidencias de que el hipotálamo es más radiosensible que la hipófisis. Dosis bajas de radiación (dosis < 30 Gy, como las utilizadas para tratamiento de tumores hematológicos) pueden producir disfunción hipotalámica que, generalmente, se manifiesta como déficit de hormona de crecimiento (HGH) aislado o pubertad precoz en niñas. Dosis entre 30-50 Gy pueden producir, tanto alteración en el eje de la HGH (50-100%) como alteración de TSH y ACTH (3-6%), y en ambos sexos pubertad precoz. Si la dosis de Rd craneal fue muy elevada, como en tratamientos de carcinoma de nasofaringe o tumores de base del cráneo (dosis > 70 Gy), es previsible deficiencia de gonadotropinas, TSH, ACTH (30-60% a 10 años), e hiperprolactinemia.

Por todo ello, estos pacientes han de ser seguidos a largo plazo después de la irradiación, dado que los problemas endocrinológicos pueden evolucionar con el paso de los años. Hay que tener en cuenta que la frecuencia y gravedad de estas alteraciones depende del tiempo de seguimien-

TABLA I. QUIMIOTERAPIA CON RIESGO DE DISFUNCIÓN GONADAL

Agentes alquilantes	
Busulfán, lomustina, carmustina, estramustina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida melfalán, semustina, mustina, nitrogen mustard, tiotepa	
	Cisplatino
	Citarabina
	Dacarbazina
	Procarbazina

to y que el daño de la Rd es irreversible y progresivo.

El daño gonadal se debe, sobre todo, a la Rd (afectación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, H-P-O), aunque la quimioterapia intensiva⁽⁸⁻¹⁰⁾ (Tabla I) puede también causarlo, particularmente en el ovario. Ello puede suponer una depleción precoz de oocitos y, secundariamente, disminución de la fertilidad y menopausia prematura.

La mayoría de chicas y adolescentes con cáncer se curan con regímenes de tratamiento no esterilizantes, pero queda una preocupación respecto al período reproductivo más corto. En caso de que se produzca el daño, el espectro del mismo puede ser muy amplio⁽¹¹⁻¹³⁾. Algunas mujeres pueden desarrollar una menopausia temprana; otras pueden progresar hacia la pubertad normal, con ciclos menstruales regulares y niveles hormonales normales, pero ello no es predictivo de una vida reproductiva normal; sin embargo, en un número pequeño de casos la recuperación de la menstruación suele aparecer, aunque estas mujeres pueden progresar a una menopausia prematura.

Por eso, es importante conocer que estos efectos secundarios pueden aparecer tras el tratamiento, y se pueden resolver con tratamiento sustitutivo, ya que si no, conducirán a tener importantes implicaciones en la vida futura⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Recientemente ha salido publicada la 2ª edición de las guías clínicas de seguimiento a

largo plazo de los pacientes con cáncer en la edad infantil *Therapy based long term follow up: Practice Statement*⁽¹⁷⁾, desarrolladas por el grupo de efectos tardíos del cáncer del Reino Unido. La declaración práctica que figura en la guía proporciona una herramienta actualizada para los clínicos, que incluye todas las especialidades, para dar seguimiento y cuidado a los supervivientes. En primer lugar, en la guía se describen los **efectos tardíos de la quimioterapia, de la Rd y de la cirugía**, para, posteriormente, hacer una descripción por sistemas (endocrino, renal, neurológico...) clasificados del 1 al 25, en el que se detallan los factores de riesgo de sufrir cualquier alteración, qué hacer en los pacientes que tienen esos factores de riesgo y seguidamente si hay alteraciones clínicas, cuándo derivar al especialista. En la tabla II se recoge el protocolo a seguir en caso de que el paciente haya sufrido daño H-H y las recomendaciones en el caso de que el paciente haya sido tratado con Rd que afecte a campos en SNC, médula espinal o irradiación corporal total (tras trasplante de médula ósea).

Estos protocolos deberían utilizarse en las consultas externas de seguimiento para promover la apropiada vigilancia en niños oncológicos. Cada paciente y su familia deberían estar involucrados en esta parte de su cuidado e informado en la manera apropiada a su edad, grado de madurez y comprensión. Se ha publicado que el uso de las guías clínicas mejora, tanto el pro-

ceso de curación, como los resultados de la misma, aunque datos aportados por los propios oncólogos identifican dificultades para su implantación⁽¹⁸⁾; tiempo limitado para cada paciente, falta de acceso a estas guías en los centros sanitarios y falta de equipamiento en algunos centros, así como de entrenamiento/familiaridad con su manejo.

OBJETIVOS

Se realizó una auditoría de historias clínicas en el Servicio de Oncología para determinar:

1. El nivel de información que puede obtenerse de las mismas y que pudiera ser relevante para evaluar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer sobre la función ovárica.
2. Investigar, valorando la práctica clínica, si *therapy based long term follow up* está ya implantada de acuerdo con las guías descritas en el *Practice Statement*, para mejorar la calidad del cuidado médico a la paciente y promover el uso eficaz de los recursos.
3. Basados en los resultados de esta auditoría, desarrollar un nuevo formato de valoración para mejorar la adherencia a las guías.

PACIENTES Y MÉTODOS

- Las mujeres fueron identificadas de la consulta de seguimiento del cáncer, y controlados en los últimos cinco años en el *Royal Hospital for Sick Children of Edinburgh*. Tenían que ser mujeres supervivientes, diagnosticadas de cáncer antes de los 16 años, en UK, y que tuvieran más de 18 en el momento del estudio.
- La técnica de muestreo fue aleatorizada⁽²⁰⁾. Cada miembro de la población

TABLA II. PROTOCOLO SI LA PACIENTE HA PODIDO SUFRIR DAÑO H-H

Recomendaciones si la paciente ha sido tratada con Rd al SNC, médula espinal o irradiación corporal total (TBI)

- Medir y pesar y anotar en la grafica de peso y talla al menos cada 6 meses hasta que se complete el crecimiento
- Medir la talla sentada (esencial para los que han recibido TBI, Rd SNC o abdominal)
- Valoración de estadio puberal cada 6 meses
- Edad ósea anual en C, TBI, o tumores cerebrales

Enviar para estudio endocrinológico si:

- Evidencia de pubertad en menores de 9 años
- Velocidad de crecimiento < percentil 25th
- Discrepancias entre estadio puberal y crecimiento; vigilar si el estirón puberal es atenuado
- Dosis Rd al eje HH > 30 Gy
- TBI
- Talla < percentil 10th

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "PATIENT" with the following sections:

- PATIENT**: Patient ID, Date of birth (29/11/1991), Origin (Edinburgh, Other center).
- Data related to the cancer history**: Type of cancer (Parameningeal undifferentiated rhabdomyosarcoma), Date of diagnosis (08/06/1994), Pubertal stage at diagnosis (Prepubertal, Pubertal, Postpubertal).
- Treatment received**: Radiotherapy (No, Yes), Chemotherapy (No, Yes), Surgery (No, Yes), Site of Surgery, BMT (No, Yes), TBI (No, Yes), Treatment finished Date (31/12/1994).
- Off treatment**: Residual tumor (No, Yes), Released (No, Yes), Years of Treatment (10), Last follow up (13/03/2005), Years follow up (11).
- Anthropometric data**: Initial height (155), Final height (157.3), Last control height (157), Initial Weight (38), Final Weight (52), Last control weight, Initial BMI (15.8), Final BMI (21.1), Last control BMI, Pubertal growth spurt (No, Yes), Breast stage.
- Smoke**: Smoking (No, Yes), number of years, number/day.

At the bottom, there are buttons for "Chemotherapy", "Radiotherapy", "Hormone", "Menstrual", "Otro Caso", and "STOP". The status bar shows "Registro: 14 de 1 (Filtrado)" and "Nota Formulario".

Figura 1. Datos recogidos de las historias clínicas.

estudiada tenía las mismas oportunidades de ser elegida. La muestra estudiada refleja las características de la población de referencia.

MÉTODOS

El muestreo comenzó el 15 de junio de 2005 hasta que se recogieron 20 pacientes.

Para cada paciente se completó la hoja de recogida de datos retrospectiva y se le identificó con un número. Se guardó de forma separada la lista de pacientes y números de la de los datos, para mantener la confidencialidad. El anonimato en cuanto al médico responsable también se tuvo en cuenta, si se compartían resultados. Los datos fueron almacenados de tal manera que fueran seguros y conforme a los requerimientos le-

Figura 1. Datos recogidos de las historias clínicas.

Figura 1. Datos recogidos de las historias clínicas.

gales (*Data Protection Act 1984*). Se diseñó una base de datos en Access.

Recogimos información detallada del paciente en relación al tipo de cáncer, tratamiento con quimioterapia y radioterapia (lugar, dosis y fraccionamiento) así como detalles de la historia menstrual, historia

de fertilidad, antecedentes familiares y tratamientos de fertilidad, si los hubo. El formato de la hoja de datos se recoge en la figura 1.

En cuanto al análisis estadístico se utilizó la estadística descriptiva para comparar los datos (SPSS).

RESULTADOS

Parte 1ª: información descriptiva encontrada en la historias clínicas

Hemos estudiado una muestra de 20 mujeres diagnosticadas de cáncer entre 1969 y 2000, con una media de edad al diagnóstico de $9 \pm 3,8$ años (rango 4-15). De las 20 historias evaluadas (todas disponibles), se recogieron datos del 100% de pacientes sobre: edad al diagnóstico, tipo de cáncer y régimen de tratamiento (Tabla III). 16 pacientes fueron tratados del cáncer en Edinburgh (Centro altamente especializado en tratamiento y seguimiento de tumores), y cuatro en otros centros en UK; el seguimiento de los efectos tardíos se realizó en todos ellos en el *Royal Hospital for Sick Children*, Edinburgh. En dos casos no encontramos datos relacionados con la finalización del tratamiento (uno de ellos tratado fuera de Edinburgh).

El tratamiento para cada paciente se muestra en la tabla III. Definimos pacientes en riesgo de insuficiencia gonadal 1ª o 2ª si el tratamiento había incluido: drogas mencionadas en la tabla I (seis pacientes), radiación al SNC, medula espinal, abdominal o en flancos (11 pacientes) o cirugía pélvica (dos pacientes). Siguiendo esta clasificación, de los 20 pacientes 17 estaban en riesgo de insuficiencia ovárica (Tabla III).

En todas las pacientes se registró el protocolo de quimioterapia y los fármacos usados. En cuanto a las dosis de fármacos, se recogieron en mg (dosis total) en un 21,4%, en 43% en mg/m² y no se registraron en el 36%. De todas se dispuso de datos sobre el lugar de la cirugía y Rd, dosis y fraccionamiento. Ninguna de las 20 presentaron recidiva, y en dos existía tumor residual.

La media de años de tratamiento exitoso fue de $11,7 \pm 5,4$ (rango 4-24) y de seguimiento en la consulta de efectos tardíos (tiempo desde el diagnóstico a la última visita) de $14 \pm 7,7$ años (rango 5-36).

HORMONE LEVELS DURING EVOLUTION

Investigation: ☐ No ☒ Yes

Primary ovarian failure: ☒ No ☐ Yes

Secondary ovarian failure: ☒ No ☐ Yes

Breast asymmetry: ☒ No ☐ Yes

Other problems:

Bone age: ☒ No ☐ Yes

Date	FSH U/l	LH U/l	Estradiol pmol/l	FSH basal	FSH peak	LH basal	LH peak
11/11/1996	7.6	6.8	139				
08/12/1997	9.8	7.6	149				
05/09/1998	9.9	5.4	114				

Registros: 14 de 1 (Filtrado)

Inicio | My project... | Chuc... | Selecc... | Docum... | Patient... | Chemo... | Radiat... | Hormo... | 10:26

Figura 1. Datos recogidos de las historias clínicas.

A MENSTRUAL HISTORY:

Age at onset of puberty: Age at menarche: Menarche before/after treatment: ☐ Before ☒ After ☐ During

Secondary amenorrhea at the end of therapy: ☒ No ☐ Yes

Duration of oil-therapy amenorrhea:

Menstrual cycle pattern: ☒ Regular

Length: Irregular menses at the end of therapy: ☐ No ☒ Yes

Irregular menses during follow up: ☐ No ☒ Yes

Related to: ☐ Cancer ☐ Weight ☐ Others

Irregular menses at last follow up: ☐ No ☒ Yes

Induction puberty with OHT: ☐ No ☒ Yes

Primary Amenorrhea: ☐ No ☒ Yes

Regular menses at last follow up under HRT: ☐ No ☒ Yes

Symptoms of ovarian failure: ☐ No ☒ Yes

Recovery ovarian function: ☐ No ☒ Yes

Secondary amenorrhea during follow up: ☐ No ☒ Yes

ATTITUDE TOWARDS PREGNANCY

No mention in the clinical records: ☐ No ☒ Yes

There are no concerns about fertility: ☐ No ☒ Yes

Doctor's advice about having children and fertility tests: ☐ No ☒ Yes

Intentions about having children: ☐ No ☒ Yes

History of trying to become pregnant: ☐ No ☒ Yes

Frequency of intercourse:

History of clinical infertility: ☐ No ☒ Yes

History of fertility: Number of pregnancies:

Previous fertility research studies: ☐ No ☒ Yes

Attendance at the oncology/endocrin clinic: ☐ No ☒ Yes

Ovarian cortical slices cryopreserved: ☐ No ☒ Yes

Increased risk of miscarriage: ☐ No ☒ Yes

Freeze eggs for future use: ☐ No ☒ Yes

FAMILY HISTORY:

Father: Constitutional delay:

Mother: Age of menarche: Age of menopause: Sister/Menarche:

HORMONE TREATMENT:

HRT: ☐ No ☒ Yes

GAP: ☐ No ☒ Yes

Duration of therapy:

Registros: 14 de 1 (Filtrado)

Inicio | My pr... | Chuc... | Selecc... | Docum... | Patient... | Chemo... | Radiat... | Hormo... | Menstr... | 10:26

Figura 1. Datos recogidos de las historias clínicas.

Datos antropométricos y puberales al diagnóstico y durante el seguimiento

En 12 pacientes solamente constaban datos de la talla y peso iniciales (62% de los tratados en Edinburg, y 50% de los tratados en otros centros). La talla y el peso final figuraban en 17 pacientes (94% de los

pacientes tratados en Edinburg, y 50% de los otros centros). En la mayoría se disponía de, al menos, una medida de talla o peso (85%). Del 15% restante, dos pacientes habían sido diagnosticadas y tratadas en otros centros y la paciente que había sido tratado en Edinburg no estaba en riesgo

de problemas secundarios endocrinos. El estirón puberal fue adecuado en seis pacientes, en otros seis fue deficiente y en ocho pacientes no había referencia.

El diagnóstico fue hecho en edad prepupal en 11 pacientes y en pubertad en cinco pacientes (desconocido en cuatro). Ninguna paciente tenía la menarquia al diagnóstico. En cuanto a los detalles sobre la historia menstrual se recogieron: edad al comienzo de la pubertad en 35 % (en siete de 17 en riesgo de insuficiencia ovárica) y edad al comienzo de la menarquia en 75% (en 14 de los 17). Siete pacientes tomaban terapia hormonal para contracepción y seis estaban en tratamiento hormonal sustitutivo tras el diagnóstico de insuficiencia ovárica.

De los 17 pacientes en riesgo de insuficiencia ovárica prematura, durante el seguimiento tras el tratamiento tenían menstruaciones irregulares el 59% de pacientes (seis por el TTO del cáncer, uno por problemas de peso, uno por problemas idiopáticos y desconocido en dos), 18% tenían reglas regulares y no se conocía en 24%. En la última visita médica, constaban reglas regulares en 41% (tres tomando píldora anticonceptiva y seis con terapia hormonal sustitutiva), irregulares en 35% y desconocido en el 24%.

Información descriptiva de las 17 pacientes en riesgo de fallo ovárico

El número de años de seguimiento, desde el diagnóstico del cáncer fue de $14,2 \pm 7,4$ (rango 5-36) y el número de años sin tratamiento de $11,4 \pm 4,7$ (rango 4-18). La descripción del tratamiento de las pacientes se recoge en la tabla III (zona sombreada).

- **Pacientes tratadas con radioterapia que pudiera afectar a la función ovárica** (n = 11): Rd craneal (pacientes 4, 5, 7, 14, 17), hipófisis (1, 10), abdominal (13, 15) lumbar (9) o TBI (11). El estirón puberal de crecimiento fue normal en el caso 7. En los otros pacientes (casos 10, 11, 13, 14, 15) el estirón puberal fue

TABLA III. CARACTERÍSTICAS DE LAS 20 MUJERES TRATADAS DE CÁNCER EN EDAD INFANTIL (LA ZONA SOMBREADA CORRESPONDE A LAS 17 MUJERES EN RIESGO DE FALLO OVÁRICO)

Paciente	Edad al diagnóstico	Tipo de cáncer	Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Años sin tto.	Años seguimiento	Edad actual
1	12	Rabdomiosarcoma parameningeo indiferenciado	Sí	Sí	No	10	11	23
2	5	Linfoma no-Hodking estadio II	Sí	No	No	17	15	21
3	13	Disgerminoma ovario	Sí	No	Sí	15	15	28
4	5	LLA	Sí	Sí	No	13	15	21
5	8	LLA (Leeds)	Sí	Sí	No	18	15	28
6	3	Wilms bilateral (Sheffield)	Sí	No	Sí	12	14	17
7	9	germinoma pineal	No	Sí	Sí	12	12	23
8	11	Wilms estadio IV	Sí	No	Sí	7	7	19
9	11	Ependimoma mixopapilar subcutáneo paladar	No	Sí	Sí	8	8	19
10	13	Craneofaringioma	No	Sí	Sí	4	5	18
11	12	Leucemia mieloide crónica (Yorkhill)	Sí	Sí	No	17	17	30
12	15	Astrocitoma pilocítico	No	No	Sí	6		20
13	4	Wilms estadio III	Sí	Sí	Sí		23	28
14	15	Craneofaringioma extensión suprasellar	No	Sí	Sí	8	10	24
15	4	Wilms estadio II (Glasgow)	No	Sí	Sí	-	36	39
16	14	Leiomiomasarcoma fémur	Sí	No	Sí	9	6	24
17	7	LLA	Sí	Sí	No	18	16	27
18	11	Sarcoma Edwing tibia	Sí	Sí	Sí	8	8	20
19	10	Hodgkin estadio II	Sí	No	No	6	7	18
20	6	Osteosarcoma del húmero	Sí	No	Sí	24	26	32

insuficiente. La edad ósea se recogió en las pacientes 4, 14, 17.

En diez de ellas se valoró la función hormonal, salvo una diagnosticada y tratada en otro centro. Entre estas pacientes no había ninguna fumadora. Tres pacientes (11, 13, 15) fueron diagnosticados de fallo ovario 1ª (habían sido tratadas con radioterapia abdominal a dosis > 20 Gy). Tres pacientes más tuvieron insuficiencia ovárica secundaria (7, 10, 14) al haber sido tratadas con radioterapia al SNC con dosis > 50 Gy.

- Pacientes tratados con quimioterapia que pudieran afectar a la función ovárica (n = 6).

En cinco el estirón puberal fue adecuado. La edad de la menarquia constaba en todos. En solo tres casos se conocía la edad de inicio de la pubertad. En cinco de seis

pacientes se recogió el patrón menstrual. Una paciente tratada con Qt y con Rd (caso 11), tuvo amenorrea secundaria > 16 meses incluyendo síntomas de insuficiencia ovárica, con recuperación de la función ovárica posteriormente. Esta paciente fue diagnosticada de insuficiencia ovárica primaria posteriormente.

Tres de cuatro pacientes habían presentado irregularidades menstruales en el seguimiento; una se debió al tratamiento del cáncer y la otra se asoció a un estado nutricional inadecuado. Dos de ellas habían recuperado su función ovárica en el último control. De todas se disponía de la valoración hormonal. Medidas para preservar la función ovárica fueron realizadas en dos pacientes antes de recibir el tratamiento del cáncer: laminectomía de la cortical

del ovario y congelación de huevos respectivamente.

- Pacientes tratadas con cirugía (n = 2): ambas fueron seguidas en la consulta de efectos tardíos endocrino-oncología. El caso 3 disponía de una historia menstrual detallada durante el seguimiento. Por el contrario, en la otra paciente no había datos relativos a la historia menstrual o de consejo sobre fertilidad en su historial.

Parte 2ª: revisión retrospectiva de la HC para conocer el grado de adherencia a las guías clínicas

Aplicando las guías clínicas a las pacientes supervivientes del cáncer que deberían ser seguidos porque su tratamiento QT/Rd hubiera afectado la reserva ovárica, encontramos que:

Pacientes en riesgo por posible daño del eje H-H

Radioterapia al SNC / médula: casos 1, 4, 5, 7, 10, 14, 17; tumor cerebral: caso 12; BMT: caso 11.

A seis (**67%**) se les midió la talla / peso y se reflejó en las graficas de crecimiento hasta que finalizaron su crecimiento. A ninguna se le midió la talla sentada.

Estadaje puberal: en cuatro (**44%**) pacientes se recogió la edad de comienzo de la pubertad. Sin embargo, la edad de la menarquia se registró sólo en siete (78%) pacientes.

En tres (**33%**) se disponía de la valoración de la edad ósea.

8 de 9 fueron referidas a la consulta de efectos tardíos endocrino-oncología por:

- Velocidad de crecimiento < P25th (casos 4, 10, 11, 14, 17).
- Evidencia de pubertad en niñas menores de nueve años (ningún paciente).
- Dosis de Rd al eje HP > 30 Gy (casos 1, 7, 10, 14).
- TBI (caso 11).
- Talla < P10th (caso 4).
- Discrepancia entre estadio puberal y el crecimiento; atenuación del estirón puberal de crecimiento (casos 4, 7, 10, 11, 14, 17).

De las ocho pacientes que fueron enviadas para valoración en endocrinología, se reportaron **trastornos de la menstruación** evolutivos en los casos 7 y 10 (diagnosticados de insuficiencia ovárica secundaria), caso 11, caso 14 (amenorrea primaria diagnosticada de insuficiencia ovárica secundaria), y en los casos 1 y 17.

De los cinco pacientes con **actividad menstrual irregular** durante el seguimiento, tres continuaban con irregularidades menstruales al final del seguimiento (dos de ellas fueron diagnosticadas de insuficiencia ovárica secundaria) y **dos** tienen reglas regulares en el último seguimiento. Una paciente, que no tenía datos sobre la actividad menstrual durante el seguimiento, tuvo actividad menstrual irregular al final del seguimiento y fue diagnosticado de fallo ovárico 2^a.

Pacientes en riesgo por posible daño ovárico

Rd: TBI, flanco, abdominal, espinal: casos 9, 11, 13, 15; quimioterapia: busulfán caso 11; clorambucil caso 19; ciclofosfamida casos 2, 6, 11; ifosfamida casos 1, 18; procarbazona caso 19; cirugía al ovario izquierdo, caso 3.

- **Ocho** disponían de datos antropométricos recogidos en graficas de crecimiento cada 6 meses hasta que finalizó el estirón puberal (100% de casos diagnosticados en Edinburgh).
- A **tres** se les valoró el estadio puberal cada 6 meses.
- A las **diez pacientes** (100%) se les preguntó sobre su historia menstrual y los síntomas de la menopausia (sofocos, dispareunia).
- En **ocho** pacientes se discutió la necesidad de contracepción (incluso en presencia de alteración de la fertilidad) y posible riesgo de menopausia prematura.
- **Seis** pacientes fueron referidos a la consulta de efectos tardíos oncología-endocrinología del cáncer por: retraso del desarrollo puberal (caso 13) y riesgo de hipogonadismo en 2 de 6 casos que, además, tenían síntomas de insuficiencia ovárica, observándose en uno de ellos recuperación posterior de la función ovárica. La irregularidad menstrual fue la única razón que pudimos encontrar en las historias clínicas para enviar a 3 de 6 pacientes a dicha consulta (estas pacientes han tenido un patrón de crecimiento normal).
- En **tres** se llevaron a cabo técnicas de preservación del tejido gonadal. Una de ellas ha tenido un embarazo espontáneo.
- En **siete** pacientes existió consejo sobre fertilidad por parte del médico.

pasado médico de los pacientes, y proporciona datos de mucho valor para el manejo futuro de los pacientes⁽²¹⁾. Dado que la revisión de HC supone una inversión importante de tiempo⁽²²⁾, sería aconsejable tener un resumen del paciente con toda la información relevante al final del tratamiento del cáncer como se especifica en el Apéndice G de las guías clínicas, con actualización cada cinco años, ya que estas pacientes van a requerir un seguimiento a largo plazo⁽⁷⁾.

Los datos esenciales sobre el diagnóstico del cáncer y el tratamiento estaban recogidos en nuestras pacientes correctamente, no así los antropométricos, historia familiar, desarrollo puberal, historia menstrual y de fertilidad, que se han recogido en menor medida. El hecho de que en la historia clínica no figuren estos datos significa que no se han constatado⁽²³⁾, como lo demuestra el hecho de que de los pacientes en riesgo de problemas endocrinos secundarios diagnosticados y tratados en Edinburgh, los valores antropométricos estaban recogidos en el 92%, aunque probablemente en el 100% de ellos se hubieran valorado, ya que estos datos son esenciales para calcular las dosis de fármacos o la radiación.

Sabemos que recoger sistemáticamente datos evolutivos en estas pacientes referentes a sistemas que pueden verse afectados por el tratamiento tiene innumerables ventajas, tanto para la paciente, pues estará bien informada sobre su *status* de riesgo de alteraciones secundarias y también para los médicos que le han de tratar en el futuro, facilitando el consejo y tratamiento precisos. El hecho de no hacerlo tiene la desventaja de que si el paciente es visto por muchos médicos (diversos oncólogos, médicos de familia...) y la información no está bien recogida y resumida desde el inicio del tratamiento, es muy difícil realizar un seguimiento correcto al desconocer cada riesgo individualizado para alteraciones futuras.

DISCUSIÓN

La revisión de historias clínicas es una fuente importante de información sobre el

Este estudio muestra que en la mayoría de los casos, los oncólogos han tratado a sus pacientes con conocimiento de sus factores de riesgo. Como podemos apreciar, algunos de los datos desconocidos pertenecen a pacientes diagnosticadas y tratadas en otros centros fuera de Edinburgh.

De la revisión de las historias clínicas se deduce que la guía de seguimiento a largo plazo en niños/as oncológicos está ya implementada de acuerdo con las guías clínicas descritas en el *Practice Statement* en una alta proporción de pacientes. Una de las principales razones para el éxito de esta implantación, es que en el hospital que se ha realizado este estudio, los médicos que trabajan han participado activamente en el diseño de estas guías y han desarrollado proyectos de investigación de la función gonadal en estos grupos de pacientes, lo que hace que estén especialmente sensibilizados a los efectos secundarios sobre el ovario⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Las **modificaciones que se sugieren a las guías** después de esta revisión en nuestra opinión son (Tablas IV y V):

- Entre los factores de riesgo daño gonadal, debemos incluir la oovorectomía unilateral, ya que este procedimiento conlleva un riesgo mayor de insuficiencia gonadal.
- Dentro de los **puntos prácticos en la función gonadal**, se menciona que a las niñas tratadas con irradiación craneal se le debe valorar el estadio puberal y el crecimiento 3 ó 4 veces al año desde el final del tratamiento. Este es un punto importante, pero que, a su vez, está ya incluido en la sección 9 y es innecesario duplicarlo para incluirlo en la sección 11 de estas guías (Valoración del eje hipotálamo-hipofisario).
- Es prudente incluir la **actividad menstrual** como un punto adicional

TABLA IV. RECOMENDACIONES, SEGÚN LAS GUÍAS CLÍNICAS, PARA LAS MUJERES SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER INFANTIL CON POSIBLE DAÑO AL SISTEMA H-H

Protocolo para pacientes que han sufrido daño del eje H-H	
Si la paciente ha sido tratada con radioterapia en campos que incluyan SNC/Médula/TBI/BMT:	1. Medir y hacer gráfica de crecimiento y pesar al menos cada 6 meses hasta que el crecimiento haya finalizado 2. Medir la talla sentada (obligado para las que han recibido TBI o Rd al SNC o abdominal) 3. Estadio puberal al menos cada 6 meses 4. Edad ósea (anual) en C, TBI, o tumor cerebral
Enviar para valoración endocrinológica si:	• Evidencia de pubertad en menores de 9 años • Velocidad crecimiento < percentil 25th • Discrepancias entre estadio puberal y crecimiento; vigilar estirón puberal atenuado • Rd dosis al eje HP > 30 Gy • TBI • Talla < 10th percentil • Patrón ciclo menstrual

■ Puntos que deberían eliminarse; ■ Puntos que deberían añadirse.

TABLA V. RECOMENDACIONES, SEGÚN LAS GUÍAS CLÍNICAS, PARA LAS MUJERES SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER INFANTIL CON POSIBLE DAÑO AL SISTEMA GONADAL

Nuevo protocolo para pacientes que hayan sufrido daño gonadal	
Si la paciente ha sido tratada con:	
Radioterapia a campos que incluyan ovario, útero, TBI, médula, abdomen, flancos	
Agentes alquilantes: BCNC< B, CCNU, C, C, I, M, M, N, T	
Cisplatino Citarabina Dacarbazina Procarbazina	
Todas las pacientes	
1. Estadio puberal cada 6 meses 2. Medir y hacer grafica de crecimiento al menos cada 6 meses hasta que el estirón puberal se haya producido 3. Cuando sea necesario, hablar sobre la necesidad de contracepción (incluso en presencia de alteración de fertilidad) y posible riesgo de menopausia prematura 4. Cuando sea necesario, preguntar sobre la historia menstrual y síntomas de menopausia (sofocos...)	
Puntos prácticos	
1.	A Las niñas tratadas con Rd craneal se les debería valorar su estadio puberal y crecimiento 3-4 veces al año tras finalizar su tratamiento
2.	Enviar para valoración endocrinológica si: • Crecimiento lento • Pubertad retrasada • Riesgo de hipogonadismo • Alteración patrón ciclo menstrual
3.	Consejo sobre fertilidad se debería dar a todas las supervivientes del cáncer infantil
4.	Mujeres con evidencia de alteración de fertilidad deberían recibir consejo de especialista ya que podrían beneficiarse de técnicas de reproducción asistida
■ Puntos que deberían eliminarse; ■ Puntos que deberían añadirse.	

de valoración en las guías clínicas. La recogida exacta de la actividad menstrual desde el comienzo de la menarquia, y en cada visita médica, son indicadores de detección precoz de alteración ovárica.

- Respecto a los datos antropométricos, sería más práctico realizar también la medición de la **talla sentada** en la consulta de endocrinología pediátrica, ya que no es una técnica rutinaria y garantiza mayor fiabilidad.
- Por la misma razón, la valoración de la **edad ósea** debe hacerla el especialista.

Es cierto que el conocimiento de los efectos tardíos del cáncer ha modificado nuestra práctica clínica diaria⁽²⁷⁻²⁹⁾. El hecho de que algunas pacientes fueran diagnosticadas hace muchos años cuando no se conocían estos efectos explica algunos de nuestros resultados. Concretamente, hoy en día estamos en disposición de ofrecer tratamientos para preservar el tejido ovárico en aquellas mujeres que están en riesgo de insuficiencia ovárica⁽³⁰⁻³⁴⁾, mejorando sus expectativas de fertilidad día a día.

CONCLUSIONES

- La recogida de datos sobre el tratamiento del cáncer ha sido adecuada. Desde el punto de vista de la función ovárica se deben hacer de una manera más estructurada y desde el comienzo del tratamiento de la neoplasia. Para ello, hay que incluir formatos que recojan datos sobre la historia menstrual y la fertilidad.
- La publicación de las guías clínicas ha servido como estándar, con el que los centros pueden auditar la calidad del seguimiento de efectos tardíos del cáncer, y ayudar a mejorar el cuidado de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355-67.
2. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin En Met* 2002; 16: 311-34.
3. Bath LE, Anderson RA, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001; 16: 1838-44.
4. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004; 19: 1612-7.
5. Falcone T, Ataran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril* 2004; 81: 243-57.
6. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum reprod Update* 2001; 7: 535-43.
7. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr-Relat Cancer* 2004; 11: 589-602.
8. Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Larcher V, Leiper A, Spoudeas HA, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child* 2001; 84: 355-9.
9. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen A. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307-14.
10. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf* 2005; 28 (5): 401-16.
11. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-52.
12. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gilson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1107-10.
13. Bath LE, Critchley HOD, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJH, Wallace WHB. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescent: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaec* 1999; 106: 1265-72.
14. Zebrack BJ, Eshelman DA, Hudson MM, et al. Health care for childhood cancer survivors. *Cancer* 2004; 100: 843-50.
15. Hudson MM, Hester A, Sweeney T, Kippenbrock S, Majcina R, Vear S, et al. A model of care for childhood cancer survivors that facilitates research. *JPO* 2004; 21: 170-4.
16. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Ped Oncol* 1999; 33: 24-8.
17. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA. Therapy based guidelines for long-term follow up of children treated for cancer. Published by Pharmacia on behalf of the Late Effects group of the UKCCSG 2005.
18. Grimshaw JM, Hutchinson A. Clinical practice guidelines--do they enhance value for money in health care? *Bri Med Bull* 1995; 51: 927-40.
19. Scott PV. Differentiating between audit and research. Clinical audit is research. *Br Med J* 2000; 320: 713.
20. Moher D, Schulz KF, Altman D for the Consort group. The Consort Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *Explore* 2005; 1: 40-5.
21. Oostenbrink R, Moons KGM, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE. Diagnostic research on routine care data: Prospects and problems. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 501-6.
22. Jansen ACM, Aalst-Cohen ES, Hutten BA, Buller HR, Kastelein JJP, Prins MH. Guidelines were developed for data collection from medical records for use in retrospective analyses. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 269-74.
23. Grimshaw JM, Russell IT. Achieving health gain through clinical guidelines II: ensuring guidelines change medical practice. *Qual Health Care* 1994; 3: 345-52.
24. Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin Oncol* 1989; 1: 75-9.
25. Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995-8.

26. Wallace WHB, Shalet SM, Tetlow LJ, Morris-Jones PH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 333-9.
27. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 208-36.
28. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2864-7.
29. Wallace WHB, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt G, et al. Developing strategies for long term follow-up of survivors of childhood cancer. *Brit Med J* 2001; 323: 271-4.
30. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002; 4 (5): 443-52.
31. Beerendonk CC, Braat DD. Present and future options for the preservation of fertility in female adolescents with cancer. *Endocr Dev* 2005; 8: 166-75.
32. Revel A, Laufer N. Protecting female fertility from cancer therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187: 83-91.
33. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-18.
34. Wallace WHB, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child* 2003; 88: 493-6.