

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La mejora en los tratamientos oncológicos aumenta la supervivencia a largo plazo

Pérez-Moneo Agapito B¹, Rivas Fernández MA²

¹Hospital Infanta Leonor; Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Unidad de Consulta externa. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begopma@gmail.com

Palabras clave en inglés: neoplasms; child mortality; adolescent; mortality.

Palabras clave en español: neoplasias; mortalidad del niño; adolescente; mortalidad.

Fecha de recepción: 11 de junio de 2016 • **Fecha de aceptación:** 13 de junio de 2016

Fecha de publicación del artículo: 15 de junio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:21.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B, Rivas Fernández MA. La mejora en los tratamientos oncológicos aumenta la supervivencia a largo plazo. Evid Pediatr. 2016;12:22.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:21](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:21)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

La mejora en los tratamientos oncológicos aumenta la supervivencia a largo plazo

Pérez-Moneo Agapito B¹, Rivas Fernández MA²

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Unidad de Consulta externa. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begopma@gmail.com

Artículo original: Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:833-42.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los nuevos protocolos de tratamiento oncológico han contribuido a mejorar la supervivencia del cáncer infantil al reducir los efectos adversos a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia.

Comentario de los revisores: puede existir una asociación entre el progresivo aumento en la tasa de supervivencia de los niños con cáncer y los cambios de tratamiento que se han ido aplicando a lo largo de las últimas décadas. La disminución de la exposición a radioterapia y determinados quimioterápicos parece reducir los efectos adversos a largo plazo. No obstante, no se considera el efecto de la mejora de la atención sanitaria de los últimos años.

Palabras clave: neoplasias; mortalidad del niño; adolescente; mortalidad.

The improvement in cancer treatment increases long-term survival

Abstract

Authors' conclusions: recent changes in cancer treatment are associated with improvement in survival of childhood cancer. The treatments have been modified with the goal of reducing late adverse effects of both chemo- and radiotherapy.

Reviewers' commentary: there may be an association between a longer survival in childhood cancer and the recent changes in cancer treatments. The strategy of lowering therapeutic exposure to radiotherapy and chemotherapy seems to reduce long-term adverse consequences. However, the better medical care during the last years has not been well considered.

Key words: neoplasms; child mortality; adolescent; mortality.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar los cambios en la mortalidad global y específica por causa en niños supervivientes de cáncer tras los cambios en los protocolos de tratamiento de las últimas décadas.

Diseño: seguimiento longitudinal de una cohorte retrospectiva.

Emplazamiento: 31 hospitales de EE. UU. y Canadá.

Población de estudio: 34 033 pacientes de la cohorte del estudio Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) diagnosticados de cáncer antes de los 21 años de edad, que iniciasen tratamiento entre 1970 y 1999 y que hubieran sobrevivido

tras cinco años del diagnóstico. Fueron seguidos un promedio de 21 años (rango de 5 a 38 años). No hubo criterios de exclusión.

Evaluación del factor pronóstico: el factor pronóstico estudiado es el cambio en los protocolos de tratamiento para cáncer. En concreto recogen datos de leucemia, tumor del sistema nervioso central (SNC), linfoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y tumores óseos. Se realiza recogida de dosis de exposición a radio y quimioterapia a lo largo del tiempo de estudio.

Medición del resultado: la variable principal fue la mortalidad, que se midió en tres categorías excluyentes: 1) progresión o recurrencia del cáncer inicial; 2) causas externas, y

3) mortalidad por problemas de salud (neoplasias secundarias, enfermedad cardíaca, pulmonar u otras enfermedades). Se estratificó por periodos de tratamiento (bloques de cinco y diez años), que fueron comparados con el de referencia (1970-1979). Usando protocolos del CCSS se obtuvieron datos sobre tratamiento, incluyendo tipo y dosis de quimioterapia y radioterapia; de no conseguir la información se utilizaron métodos de imputación múltiple. Se aplicó un modelo de regresión, con análisis multivariante ajustado para sexo, tipo de cáncer primario, edad al diagnóstico y edad alcanzada. En cada tipo de cáncer se ajustó el efecto de su tratamiento concreto sobre la mortalidad (para así valorar si los progresivos cambios del tratamiento se asociaron a mayor reducción en la mortalidad). Se midieron las incidencias acumuladas y las tasas relativas con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95).

Resultados principales: la incidencia global de muerte a los 15 años del diagnóstico fue de 10,7%, 7,9% y 5,8% en cada periodo, siendo la reducción significativa. De las 3958 muertes en el periodo de estudio, el 41% fueron debidas a problemas de salud (categoría 3). En este grupo también se vio una reducción de dicha incidencia, que bajó del 3,1% en los años 70, al 2,4% en los 80 y al 1,9% en los 90 ($p < 0,001$).

En el modelo multivariante, la razón de tasas de incidencia de mortalidad ajustada por cada cinco años fue significativa para todas las muertes por problemas de salud (0,86; IC 95: 0,78 a 0,89), por segundas neoplasias (0,83; IC 95: 0,78 a 0,88), causa cardiológica (0,77; IC 95: 0,68 a 0,86) y pulmonar (0,77; IC 95: 0,66 a 0,89).

Por tipo de cáncer se observa disminución de la mortalidad por problemas de salud en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (que pasó del 3,2% en los años 70 al 2,1% en la década de los 90; $p = 0,001$), en linfoma de Hodgkin (del 5,3% al 2,6%, $p = 0,006$), en los tumores de Wilms (del 2,6% al 0,4%, $p = 0,005$) y en el astrocitoma (del 4,7% al 1,8%, $p = 0,02$). En todos ellos se asocia una disminución de la exposición a radioterapia y antraciclinas. En los dos primeros tumores –Hodgkin y astrocitoma– la mortalidad desciende significativamente al ajustar por cambio de tratamiento.

Conclusión: los nuevos protocolos de tratamiento oncológico han contribuido a mejorar la supervivencia del cáncer infantil, al reducir los efectos adversos a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia.

Conflicto de intereses: no existen.

Fuentes de financiación: becas de instituciones contra el cáncer y la Asociación Americana Sirio-Libanesa.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la supervivencia en niños diagnosticados de cáncer ha aumentado a lo largo de las últimas décadas. De los

que sobreviven un 73% tendrán problemas de salud en los siguientes 30 años, siendo graves e incluso potencialmente mortales en el 40% de casos¹. Es especialmente frecuente la aparición de segundos tumores y enfermedades cardíacas y pulmonares, en parte secundarias a los tratamientos recibidos².

La magnitud del problema es enorme dado que, en EE. UU., uno de cada 750 adultos es un superviviente de cáncer infantil¹. Estos pacientes deben ser considerados como de alto riesgo, y su control clínico será de por vida³.

Validez o rigor científico: la población de estudio está bien definida. La exposición a los tratamientos oncológicos se describe claramente. Se objetiva la secuencia temporal –exposición al tratamiento-mortalidad–. Se calcula un nivel de exposición al tratamiento que se relaciona con la mortalidad, mostrando una relación dosis-efecto.

Se realiza un seguimiento prolongado en todos los pacientes, aunque en los de incorporación más reciente pudo no ser suficiente para la manifestación de algunas enfermedades.

Al recoger datos de mortalidad en 2007, solo los pacientes incluidos hasta 1992 fueron seguidos durante 15 años. Esto hace que los datos sobre mortalidad a 15 años en los pacientes de la década de los 90 no incluyen a toda la muestra y por tanto deben ser interpretados con precaución.

Aunque se realizó un análisis multivariante que ajustó las variables confusoras adecuadamente, no pudo recogerse un dato crucial para la supervivencia: la mejoría en el diagnóstico temprano a lo largo de estas décadas, hecho que pudo influir en la evolución tardía.

Asimismo, de la cohorte original de 34 033 personas no se obtuvieron datos directos sobre 9790 (29%), lo que podría restar validez interna al estudio.

Importancia clínica: a los 15 años del diagnóstico la incidencia acumulada de muerte asociada a causas cardíacas, pulmonares o neoplasias posteriores disminuyó de forma significativa con los años, pasando del 3,1% en los años 1970-74 al 1,9% en 1990-94. Asimismo, la incidencia acumulada total descendió del 10,7% al 5,8% y la secundaria a recurrencia del tumor inicial del 7,1% en 1970-74 al 3,42% en 1990-94.

La mortalidad también se redujo en cada tipo de tumor; en el modelo ajustado por tratamiento se asocia a una disminución en la exposición a radioterapia y determinados quimioterápicos. Este efecto es superior en Hodgkin y astrocitoma.

El ajuste de tratamientos parece una medida crítica para la mejora de la supervivencia. Se observa por tanto un efecto beneficioso tanto para el paciente como para sus familias y la sociedad, al disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad tardías. Aunque no tiene un estudio económico asociado, probablemente también sea una medida beneficiosa en esos términos.

Aunque en el diseño inicial del estudio pretenden estandarizar las tasas de mortalidad según las tasas globales de EE. UU., no presentan dichos datos en los resultados. Por tanto, parte de la reducción de la incidencia de mortalidad podría ser atribuible a una mejoría en la atención sanitaria en general.

Otras cohortes de seguimiento muestran resultados similares⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el objetivo del tratamiento contra el cáncer no debe ser únicamente la supervivencia a corto plazo. Dada la potencial longevidad de los pacientes pediátricos se debe intentar minimizar el riesgo de efectos secundarios tardíos de los tratamientos administrados. El análisis a largo plazo de cohortes de pacientes oncológicos tiene un gran valor a la hora de mejorar los protocolos y disminuir sus efectos indeseables.

Otro pilar para mejorar la esperanza de vida consiste en sensibilizar a la población sobre los signos de alarma, para poder así llegar al diagnóstico en estadios tempranos⁵.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1572-82.
2. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:61-70.
3. Nathan PC, Ford JS, Henderson TO, Hudson MM, Emmons KM, Casillas JN, *et al.* Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2009;27:2363-73.
4. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:460-7.
5. Guía de detección temprana del cáncer infantil. En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 13/06/2016]. Disponible en: <http://guiadeteccioncancerinfantil.aepap.org>