

GENERALIDADES DEL PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO

1. INTRODUCCIÓN

En los EEUU durante 2017 se diagnosticaron 15.000 casos de cáncer infantil, siendo la incidencia global de 160.000 casos/año, siendo la tasa de curación superior al 80%.

El cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en personas entre 15-24 años, solo superada por patología cardiovascular en personas de 25-39 años, siendo la tercera causa de muerte por cualquier causa en los países occidentales, solo superados por los accidentes de tráfico y suicidios. La incidencia del cáncer en individuos entre 15-39 años se estima que es de una por millón, con aproximadamente 66000 casos/año en Europa, aunque esta incidencia se va incrementando lentamente a lo largo de los años.

Sin embargo, la tasa de supervivencia para los pacientes comprendidos en el grupo de edad entre 13 y 24 años, han sido bajas y las mejoras en supervivencia que se han obtenido durante los últimos años han sido inferiores a los obtenidos para pacientes pediátricos.

Diversos tumores sólidos pediátricos se presentan como pequeños tumores de células redondas que dificultan su diagnóstico morfológico. Entre estos se encuentran los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET), sarcoma de Ewing extraóseos, linfomas, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas y algunos tumores óseos. Los tumores más frecuentes en adultos y niños se muestran en la tabla 1.

Adultos >18 años (2014)	Niños (0-14 años) (media de 2006-2008)
1.- Mama	1.- Leucemia
2.- Próstata	2.- Cerebro y otros tumores del SNC
3.- Pulmón	3.- Linfomas
4.- Intestino	4.- Sarcoma de tejidos blandos
5.- Melanoma	5.- Tumores del sistema nervioso simpático
6.- Linfoma no Hodgkin	6.- Renal
7.- Riñón	7.- Sarcomas óseos
8.- Cabeza y cuello	8.- Carcinomas y melanomas
9.- Cerebro y otros tumores del SNC	9.- Tumores de células germinales y gonadales
10.- Vejiga	10.- Retinoblastoma

Tabla 1. Los 10 tumores más frecuentes en adultos y en niños

Los tumores más comunes la población comprendida entre los 15-39 años son: hematológicos (linfomas hodgkin y no hodgkin, leucemias linfocíticas aguda...), carcinomas y tumores de células germinales. Sin embargo, la incidencia observada entre los diferentes tipos de cánceres en los distintos países puede atribuirse a factores externos. La distribución de los diferentes tipos de tumores por edad se muestra en la Figura 1.

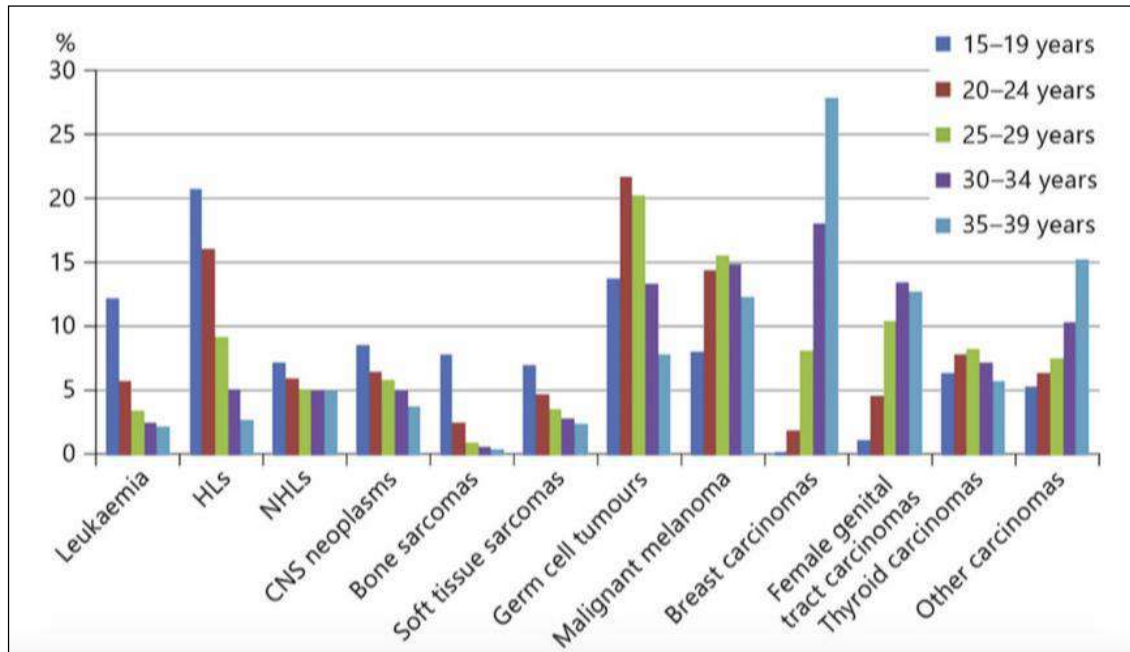


Figura1. Distribución entre los diferentes tipos de tumores según edad (15-39 años)

(Hughes N, Stark D. The management of adolescents and young adults with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 67:45-53)

La etiología del cáncer en este grupo de población sigue siendo relativamente desconocida. Las mutaciones en la línea germinal ocurren en menos del 5% de los casos. Se considera que son causados por una combinación de factores congénitos y prenatales, como se ha comprobado en los cánceres infantiles, o factores ambientales, como se ha observado en los cánceres adultos, aunque con diferentes latencias. Otros factores se pueden atribuir a la propia etapa de la vida en que se encuentre el paciente como puede ser la pubertad, así la incidencia de osteosarcoma en huesos largos aumenta en esta etapa de la vida, ya que estos experimentan un crecimiento más rápido en ese momento.

La comprensión de la base genética de los cánceres pediátricos y el uso de genómica para la estratificación del riesgo han cambiado el enfoque del desarrollo de fármacos, pasando de fármacos citotóxicos a enfoques terapéuticos específicos

2. CÁNCER PEDIÁTRICO Y CÁNCER EN ADULTOS: ¿DOS ENFERMEDADES DIFERENTES?

En general, se supone que son necesario al menos seis mutaciones en oncogenes clave para que el tumor empiece a desarrollarse, pero se ha visto que, en otros casos, tan solo la necesidad de tres mutaciones para que esta dé comienzo. Sin embargo, el desarrollo del cáncer no conlleva una progresión de forma lineal. Se ha visto que ciertos oncogenes activados pueden aumentar la ruptura de la doble cadena de ADN, y por ello se sugiere que con solo dos mutaciones serían suficientes para iniciar el proceso. Posteriormente la presión selectiva, provocada por la tasa de mutaciones existentes, sería suficiente para el desarrollo de la carcinogénesis. Parece ser que el incremento en la incidencia de cáncer con la edad puede reducirse a la adquisición acumulativa de diversas mutaciones, así como cambios en los procesos de metilación de ADN asociados a la edad. Por otra parte, parece existir una relación directa entre el número de células madre existentes en un tejido, el número de divisiones celulares y el riesgo de desarrollar un tumor en ese tejido. Factores de riesgo adicionales pueden incrementar significativamente el riesgo de desarrollar un determinado cáncer, al alterar la proliferación celular y/o las posibilidades de mutación, pero no alteran los mecanismos subyacentes del proceso. Estos factores de riesgo pueden ser tanto de tipo genético como el síndrome de Li-Fraumeni, relacionado con múltiples tumores, o ambiental, como el humo del tabaco, el cual incrementa de forma drástica la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón.

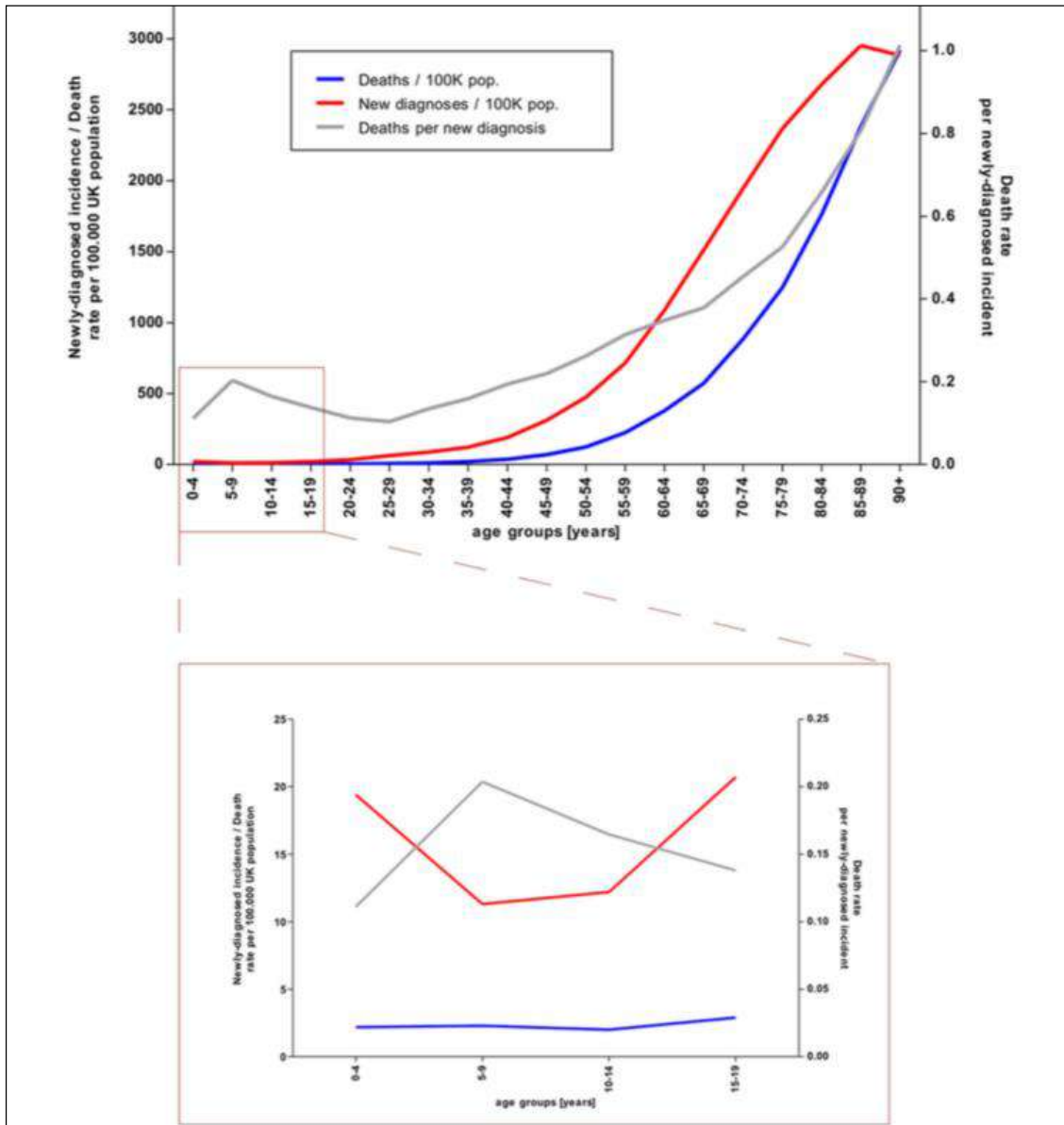
Pero ¿qué ocurre cuando una enfermedad relacionada con la edad, también aparece en niños? Si bien alrededor del 5% de los tumores pediátricos se deben a una mutación heredada, durante mucho tiempo se pensó que el desarrollo de un tumor pediátrico se debía principalmente al azar. Se calcula que diariamente en una célula

ocurren más de un millón de alteraciones o lesiones moleculares, por lo que considerar que el azar podría ser el causante del cáncer infantil no es del todo descabellado. Esto viene avalado en que la incidencia de cáncer en niños es el más bajo, como se observa en la tabla 2.

	Leucemia	Neuroblastoma	Linfoma	Neoplasia células germinales	Otros
0-14 años	49.87	10.72	16.29	5.31	6.94
15-19 años	31.91	0.74	50.54	28.13	49.48
Razón	0.64	0.069	3.10	5.30	7.13

Tabla 2. Tasas de cáncer ajustadas por edad por millón (para el año 2000 población estándar de EE. UU.)

Sin embargo, también significaría que, ignorando a los tumores que presentan una clara asociación con factores externos ambientales, como puede ser el cáncer de pulmón con el hábito tabáquico, el riesgo individual de desarrollar un determinado tumor, como la LLA, sería similar independientemente de la edad del individuo, como queda reflejado en la Figura 2.



Mortalidad por cáncer (azul), nuevos diagnósticos e cáncer (roja), mortalidad de los nuevos diagnósticos de cáncer (gris) en el Reino Unido. La escala de la izquierda se refiere a las líneas rojas y azules, la escala de la derecha corresponde a la línea gris.

Figura 2. Comparación de la incidencia de cáncer y su mortalidad según subgrupos de edad.

(Westhoff MA, Marschall N, Grunert M, Karpel-Massler G, Burdach S, deatin KM. Cell death-based treatment of childhood cancer. Cell Death and Disease. 2018;9:116. DOI 10.1038/s41419-017-006-z)

Además, se sabe que algunos tumores están relacionados con las diferentes etapas del desarrollo de un individuo, así la pubertad a una edad temprana es un

factor de riesgo para desarrollar un cáncer de pecho a edad temprana, mientras que en el otro extremo del desarrollo del individuo, encontramos a los inhibidores de la aromatasas los cuales únicamente funcionan en pacientes post-menopáusicas. Además, si se observan dos grupos de edad consecutivos, niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años), donde la diferencia a la exposición de factores externos son mínimos, se puede observar una gran variación en la incidencias ajustadas por la edad en varios tipos de cánceres (tabla 2)

Si observamos con detenimiento la figura 2, se podría decir que la mortalidad del cáncer pediátrico es más elevada que en pacientes adultos (en relación con su incidencia). Si esto se debiera a que los niños no pueden hacer frente a las mismas dosis de radio o quimioterapia que se aplica a los adultos, sería suficiente para demostrar que el cáncer pediátrico y el cáncer en adultos requieren enfoques diferentes en sus tratamientos. Sin embargo, esto no refleja la realidad clínica. Generalmente, los niños menores de 3-5 años no son tratados con radioterapia, pero pueden tolerar dosis más altas de quimioterapia que los adultos. Curiosamente, ambas modalidades de tratamiento funcionan de forma similar en la inducción de la apoptosis celular.

Un modelo alternativo para explicar la oncogénesis sería la cromotripsis, que se basa en la rotura y posterior reordenamiento de los cromosomas. Si bien esta hipótesis no está exenta de controversia, podría ayudar a explicar el desarrollo del cáncer infantil. Existen evidencias de que la cromotripsis contribuye de forma importante al desarrollo del subtipo de meduloblastoma denominado Sonic-Hedgehog, si existe una mutación de TP53. Si esta mutación no está presente, se estima que la cromotripsis únicamente es responsable del 13% de los

meduloblastomas. En el caso de la LLA, se ha relacionado la cromotripsis con la alteración del cromosoma de Robertson.

Sin embargo, los datos actuales sugieren que la cromotripsis no es un mecanismo que distinga los tumores pediátricos de los tumores en adultos. En efecto, el análisis genético muestra que los tumores pediátricos presentan muy pocas alteraciones genéticas si las comparamos con los tumores en adultos.

Si bien esto parece ajustarse inicialmente al modelo de acumulación de mutaciones como principal causa de desarrollo tumoral, como explicación es insuficiente, ya que las divisiones celulares no ocurren de forma uniforme en el tiempo. De hecho, la mayoría se produce principalmente antes del nacimiento. Experimentalmente se ha demostrado que la mayor parte de las mutaciones ocurre durante la ontogenia y en el desarrollo del individuo hasta su madurez, por lo que parece ser que los pocos eventos adicionales que ocurren más adelante en la vida del individuo son necesarios para el desarrollo tumoral. Por todo ello, los datos sugieren que la predisposición a desarrollar un tumor pediátrico aparece de forma temprana durante el desarrollo del individuo, a menudo por mutaciones de las líneas germinales y los tumores aparecen cuando se dan una combinación de una serie de mutaciones particularmente agresivas. Esto tiene implicaciones terapéuticas prácticas:

- Los niños donde las mutaciones ocurren de forma temprana durante el desarrollo, ya sea en forma de mutaciones de la línea germinal o que afectan a tejidos enteros, son genéticamente distintos de los niños que no han desarrollado estas mutaciones. Esto podría afectar las respuestas sistémicas a la terapia.
- El hecho de que los tumores pediátricos se caractericen por la existencia de pocas mutaciones también podría indicar la posibilidad de que los

tumores pediátricos sean genéticamente más estables y, por lo tanto, no desarrollen resistencias a la terapia tan fácilmente como los tumores adultos. Para algunas neoplasias malignas pediátricas, esto podría contribuir al aumento del éxito terapéutico en comparación con los tumores adultos.

- Desafortunadamente, el número reducido de mutaciones también significa que hay un número reducido de características específicas del tumor, contra las que se podría utilizar una terapia específica. Sin embargo, también debe señalarse que si se centra únicamente en las mutaciones existentes, se tiende a ignorar el hecho de que tanto la desregulación, como la sobreexpresión y la actividad desregulada, son factores importantes que contribuyen al fenotipo oncogénico.

En definitiva, en la oncología pediátrica, tanto el paciente, como hospedador de la enfermedad, como la propia neoplasia, son distintas a las que pueden desarrollarse en la edad adulta. Por lo tanto, cualquier enfoque terapéutico que intente mejorar la salud de los pacientes con cáncer infantil debe tener en cuenta estas particularidades.

3. CONSIDERACIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

Respecto a los tratamientos de quimioterapia que se administran a los pacientes pediátricos se deben seguir las mismas normas que en adultos, teniendo en cuenta una serie de consideraciones que se indican a continuación:

- Cuando se monitoriza la probabilidad de aparición de hipotensión tras la administración de etopósido, la presión arterial normal será más baja y el pulso más alto que en el adulto.
- La toxicidad cardiovascular tardía, puede aparecer hasta 20 años una vez terminada la administración de las antraciclinas. La monitorización, que se debe realizar de por vida, y consiste entre otros en la realización de un electrocardiograma y ecocardiograma cada 1-2 años.
- La prescripción de la hidratación, en los esquemas basados en cisplatinos, entre otros, se debe hacer de acuerdo al tamaño del niño. La mayoría de los protocolos recomiendan la administración de líquidos IV para mantener la producción de orina de 2ml /kg/h. Los fluidos de mantenimiento se calculan en base a una dosis de 1500ml/m²/24h. Por otra parte, indicar que en la mayoría de las guías, la dosis se basan según en el aclaramiento de creatinina, en base al tamaño estándar de un adulto (50ml/minuto/1.73m²), por lo que habría que ajustarlo al tamaño del niño.
- Los riesgos de aparición de Síndrome de Fanconi, tras la administración de ifosfamida, se ven aumentados en; niños mayores de 3 años, dosis administrada de ifosfamida superior a 72 g/m², hidronefrosis, presencia de riñón único, creatinina sérica elevada, o terapia con platinos previa.

Se recomienda pasar a ciclofosfamida cuando se alcanza la dosis acumulada de 72g/m² de ifosfamida.

- La dosis de la quimioterapia intratecal que se debe administrar varía según la edad. Siendo similar a la del adulto en niños de 3 años o mayores
- Para disminuir la excesiva toxicidad observada en niños pequeños (<0.6m² de superficie corporal <15 kg de peso), se han utilizado diversos medios
 - Considerar la mitad de la dosis recomendada para el adulto
 - Convertir la dosis que viene por metro cuadrado a dosis/kg. Para ello se asume que el peso medio para un niño de 1m² es de 30 kg. Partiendo de esta premisa, al dividir la dosis/m² entre 30, podemos obtener la dosis/kg.
 - Reducir a la mitad la dosis de adulto una vez convertida a mg/kg

4. TERAPIA DIRIGIDA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

El panorama genómico y epigenético de muchos de los tumores infantiles se ha ido aclarando durante los últimos años y ha proporcionado información muy importante sobre las alteraciones genéticas, las anomalías de transducción de señales y sobre la desregulación epigenética, todas las cuales pueden representar objetivos terapéuticos. Estos descubrimientos genómicos se han ido trasladando paulatinamente a la práctica clínica actual, a través de ensayos con fármacos específicos ante una determinada alteración genética, ya sea a nivel de tumores hematológicos o tumores sólidos. Siendo los resultados más representativos los siguientes:

Leucemia Linfoblástica aguda (LLA): el tratamiento de la LLA Philadelphia positiva, es el primer caso de medicina de precisión en pacientes pediátricos. Representa el 3% de las LLA pediátricas y se caracteriza por la translocación $t(9;22)(q34;q11)$ dando lugar a la oncoproteína BCR-ABL1. Inicialmente, el tratamiento de los pacientes pediátricos Ph+ LLA, era bastante pobre, de tal forma que muchos de estos pacientes, a pesar de la administración de múltiples esquemas de quimioterapia, debían someterse a trasplante incluso en la primera remisión. Sin embargo la utilización de fármacos como el imatinib (inhibidor de quinasa ABL1) junto con quimioterapia en pacientes de alto riesgo, ha mejorado significativamente la supervivencia en este tipo de pacientes (niños con Ph+ LLA), de tal forma que hoy en día ya no se recomienda la realización de un trasplante tras una primera remisión. Recientemente se ha identificado un nuevo subtipo de LLA de células B de alto riesgo, donde la utilización de este tipo de fármacos también ha mostrado una alta eficacia. Se denomina Philadelphia-like LLA (Ph-like LLA), que es similar a Ph+LLA, pero sin expresión de la oncoproteína BCR-ABL1. La frecuencia de

este tipo de LLA se incrementa con la edad, representando el 15% de las LLA en niños y adolescentes y sobre el 20% en edad adulta. Recientes análisis genómicos de la Ph-like LLA han puesto de manifiesto una amplia gama de mutaciones en genes que son cruciales en el desarrollo de las células B, así como alteraciones genéticas que activan los genes de las quinasas y los receptores de las citosinas, lo que hace que los pacientes con Ph-like LLA sean susceptibles de tratamiento con terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. Actualmente el Children`s Oncology Group está evaluando la incorporación tanto del dasatinib como el ruxolitinib en el tratamiento de la Ph-like LLA en niños que presenten alguna clase de fusión ABL o alteraciones en la vía JAK/STAT.

La LLA en niños se caracteriza por presentar un reordenamiento del gen MLL en 11q23, que se conoce actualmente como KMT2A, que aparece en más del 75% de los casos. El reordenamiento KMT2A-R es factor pronóstico negativo más importante en la LLA infantil. El primer fármaco de precisión utilizado contra esta alteración genética fue el lestaurtinib, un inhibidor FLT3, desgraciadamente, no mostró beneficio respecto a resultados en supervivencia respecto al tratamiento estándar. De igual forma la combinación de quimioterapia con quizartinib, un inhibidor de segunda generación de FLT3, no mostró actividad en pacientes con LLA en recaída.

La próxima generación de ensayos en LLA infantil evaluará si los agentes desmetilantes/hipometilantes (como azacitidina, decitabina o inhibidores DOT1L) o inhibidores de desacetilación de histonas (ej vorinostat, panobinostrat) en combinación con quimioterapia mejoran los resultados obtenidos actualmente.

A diferencia de lo que ocurre en las LLA de células B, las LLA de células T (LLA-T) se caracteriza por la presencia de una amplia heterogeneidad en las alteraciones genéticas, lo que ha impedido identificar claramente factores pronósticos de riesgo

que faciliten el desarrollo de regímenes terapéuticos específicos. Se han identificado lesiones que alteración las vías de señalización. En este sentido la vía Notch es la más ampliamente alterada en las LLA-T. En este sentido se ha observado que la administración de inhibidores de la gamma-secretina (GSI) bloquea dichas alteraciones. Sin embargo, la toxicidad gastrointestinal asociada a la administración de GSI y su ausencia de eficacia en tumores sólidos en adultos, ha impedido su utilización en la LLA-T infantil.

Por otra parte, las LLA_T se caracterizan por la activación de las vías PI3K/AKT/mTOR, principalmente como resultado de mutaciones inactivantes en PTEN. Inhibidores de estas vías han demostrado actividad, ya sea en monoterapia como en combinación con quimioterapia. El Bortezomib, un inhibidor del proteosoma, es la única terapia dirigida que ha llegado a ensayos clínicos en fase III para el tratamiento de LLA-T en primera línea. Se ha observado, en estudios preclínicos, que la administración de bortezomib, aumenta la sensibilidad de las células leucémicas hacia otros tratamientos como la quimioterapia tradicional y además puede revertir la resistencia de estas células a los corticoesteroides.

Actualmente, gracias a los avances en el tratamiento de la LLA, se han conseguido tasas de supervivencia que se acercan al 90%, pero cerca del 15-20% sufrirán una recaída, siendo en estos casos los resultados obtenidos decepcionantes.

La caracterización genómica tanto en el momento de su diagnóstico, remisión o recaída ha permitido comprender las complejas interacciones en la arquitectura clonal, su crecimiento, la aparición de mutaciones y los mecanismos que rigen la aparición de resistencias a la terapia. Las alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes con LLA en recaída son:

- Mutación en la vía RAS

- Mutaciones en los genes que confieren quimioresistencia como NT5C2, CREBBP y PRPS1
- Desregulaciones epigenéticas

En este sentido, parece convincente la evaluación de inhibidores de MEK así como modificadores epigenéticos en futuros ensayos para el tratamiento de la LLA en recaída.

Leucemia mieloide aguda (LMA). La LMA es una patología genéticamente heterogénea con unos resultados históricamente muy pobres, aunque la introducción de la quimioterapia intensiva basada en citarabina y antraciclinas han permitido obtener unas tasa de curación que oscilan entre el 50% y el 65%. Sin embargo la intensificación de la quimioterapia convencional ha ido acompañada de una mayor tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento.

Aproximadamente, el 7% de los casos de LMA pediátrica presentan alteraciones genéticas que pueden ser críticas y por tanto objetivos de las diferentes terapias. Entre las principales alteraciones genéticas encontradas en los pacientes con LMA pediátrica son: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) translocación de CBF-AML, reagrupamiento de KMT2A y t(15;17)(q22;q21). También se ha observado activación de los siguientes genes: FLT3, KIT y RAS, lo que conlleva una desregulación en el proceso de la transducción de la señal. El primer fármaco considerada una terapia dirigida en la LMA, fue el ácido all-trans retinoico, dirigido contra la leucemia aguda promielocítica. La próxima generación de fármacos dirigidos contra la LMA se basa en la utilización de inhibidores de FLT3, en pacientes con FLT3, que representan el 15% de los pacientes con LMA pediátrica, así se está evaluando la utilización de sorafenib (inhibidor multi-quinasa con actividad contra FLT3) con quimioterapia convencional. De la misma forma se está evaluando la utilización de dasatinib en

pacientes con resistencia a imatinib con mutación en el gen KIT. Estudios recientes han puesto de manifiesto la eficacia de fármacos hipometilantes, como la decitabina o azacitidina, en pacientes con LMA pediátrica de muy alto riesgo o en recaída.

Neuroblastoma. La presentación clínica, así como la tasa de supervivencia de los pacientes con neuroblastoma varía de forma importante. Pueden presentarse como tumores que desaparecen de forma espontánea. Los niños con enfermedad localizada tienen una probabilidad superior al 90% de sobrevivir, mientras que aquellos que presentan una enfermedad más extendida, poseen una supervivencia que oscila entre el 40% y el 50%, a pesar de recibir quimioterapia intensiva. A su vez, estos tumores, cuando se presentan en adolescentes, suelen ser quimioresistentes, con un curso indolente y crónico. En este sentido, desde 1980 se conoce la asociación entre la amplificación de MYCN y la aparición de una enfermedad mucho más agresiva. Así, se han identificado como biomarcadores pronósticos, la ploidía en el DNA, ganancia de 17q, y la supresión de 1p o 11q. Aunque algunas de estas alteraciones se han incorporado en la clasificación de la International Neuroblastoma Risk Group (INRG) para determinar el riesgo de la enfermedad, ninguna de ellas se ha trasladado a la práctica clínica. Se debe principalmente a la falta de comprensión de cómo estas alteraciones participan en la patogénesis de la enfermedad. Incluso para MYCN, cuyo papel en la tumorigénesis es bien conocido, no se ha podido obtener una terapia dirigida contra esta diana. Esto es debido a la dificultad de diseñar una pequeña molécula que pueda unirse a su estructura helicoidal. Un enfoque diferente es centrarse en MAX, socio indispensable de MYC, que se requiere para la dimerización y la unión de ADN. En este sentido los fármacos dirigidos a la interacción MY: MAX sí que han demostrado actividad tanto in vitro como in vivo. Otra estrategia se basa en la inhibición de CDK1, CDK2 y CHK1. Aunque actualmente no existen

ensayos con inhibidores de CDK1 o CDK2, sí que existe un ensayo clínico en fase 1 con inhibidores de CHK1. Así mismo, los fármacos que se dirigen contra mTOR, PI3K, Aurora-quinasa y Akt disminuyen la estabilización de MYCN y por tanto se muestran como una nueva estrategia terapéutica. De igual forma los avances en la tecnología de secuenciación han permitido obtener nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad de los neuroblastomas tanto en el diagnóstico como en las recaídas. Así se ha observado que en el momento del diagnóstico, entre el 8% y 14% presentan alteraciones en ALK, mientras que en las recaídas, este porcentaje asciende varía entre el 26% y 43%. Por ello, se están esperando con entusiasmo, os resultados de los ensayos clínicos que hay en marcha tanto con crizotinib como los nuevos inhibidores de ALK de segunda generación. Por otra parte, aunque las alteraciones en RAS-MAPK son poco frecuentes en el momento del diagnóstico, sí que se presenta de forma importante cuando se produce una recaída y por tanto serían susceptibles de la utilización de inhibidores de MEK. Se ha observado que la ruta reguladora del ciclo celular CD4/CDK6 está implicada en la patogénesis del neuroblastoma a través de CCND1 y la amplificación de CDK4 o la eliminación de CDKN2A, siendo estas alteraciones más frecuentes en el contexto de la recaída. La doble inhibición de CDK4/CDK6 induce la detención y senescencia del ciclo celular. Además la inhibición de CDK4 favorece la sensibilización de las células del neuroblastoma amplificadas por MYCN a la muerte mediada por doxorrubicina.

Sarcomas. Los sarcomas comprenden menos del 15% de los tumores pediátricos, pero contribuyen de forma importante en la morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer. Estos pacientes requieren de forma imperiosa de nuevas estrategias, ya que los avances existentes durante los últimos años han sido bastante escasos. Recientemente se ha podido determinar el panorama genómico tanto del

sarcoma de Ewing como del rhabdomyosarcoma u osteosarcoma, pero no se ha traducido en la aparición de nuevas terapias dirigidas. Esto se debe, en parte al propio perfil genético de los sarcomas pediátricos que se caracterizan principalmente por reordenamientos genéticos, siendo escasas otro tipo de alteraciones genéticas. Las translocaciones cromosómicas son dianas terapéuticas ideales porque son las principales precursoras de la oncogénesis en las células tumorales. Sin embargo, existen principalmente dos razones que están dificultando la obtención de terapias personalizadas como son:

- Dificultad en la administración de la proteína quimérica. Por ejemplo, la translocación del sarcoma de Ewing (EWS-FLI), no forma una estructura tridimensional fija en condiciones fisiológicas, lo que impide el diseño de cualquier inhibidor de dicha estructura
- Dirigir la terapia contra la translocación del sarcoma de Ewing (EWS-FLI), así como al reordenamiento alveolar PAX-FOXO del rhabdomyosarcoma es difícil debido a la ausencia inherente de actividad enzimática.

A diferencia de la mayoría de los reordenamientos oncogénicos que resultan en la activación de las quinasas, estas proteínas quiméricas activan y reprimen la actividad transcripcional de una amplia gama de genes, siendo la reversión de estos genes bastante complicada. En este sentido, se ha visto que la trabectedina podría revertir la EWS-FLI, sin embargo, diferentes ensayos no han podido mostrar suficiente actividad.

Por otra parte, los pacientes con rhabdomyosarcoma que contienen translocaciones negativas poseen alteraciones en múltiples vías, pero estas se producen en tan bajo grado que dificultan el diseño de ensayos clínicos con terapias dirigidas.

En los pacientes con osteosarcoma se ha identificado una sobreexpresión de IGF-1R, PDGFR, VEGFR y HER-2, los cuales juegan un papel fundamental en múltiples vías de señalización que afectan al crecimiento, proliferación celular y su supervivencia. Sin embargo, diferentes ensayos clínicos con fármacos como el imatinib, sorafenib y sunitinib no han mostrado eficacia en el tratamiento de esta patología. De la misma forma la administración de cixutumumab (anti-IGF-1R), bevacizumab (anti-VEGF) y trastuzumab (anti-HER2), tampoco han demostrado actividad.

Otra posible diana terapéutica es la Src tirosin-quinasa, ya que está implicada en el desarrollo de las metástasis pulmonares a través de la activación de las vías necesarias para la supervivencia celular, migración, adhesión y finalmente invasión. In vitro, la inhibición de Src resulta en un descenso en su potencial de desarrollo de metástasis, pero esto no se ha observado in vivo. Probablemente, porque existen múltiples vías implicadas en el desarrollo de las metástasis en los pacientes con osteosarcoma. Actualmente está en marcha un ensayo clínico en pacientes con osteosarcoma que presentan únicamente metástasis pulmonares. Se está evaluando el saracatinib, un inhibidor de Src.

El sarcoma de Ewing presenta anomalías recurrentes en los genes del complejo de cohesina, que incluyen alteraciones de TP53, deleciones de CDKN2A y mutaciones de STAG2. Se ha observado una interacción entre las mutaciones del complejo de cohesina con la PARP, por lo que actualmente se está valorando la utilización de inhibidores de la PARP en este tipo de tumor pediátrico.

Tumores del Sistema Nervioso Central. Los recientes avances obtenidos en la secuenciación de los tumores del sistema nervioso central está cambiando el enfoque de su tratamiento pasando de basarse en sus características

histológicas a sus características genéticas. Actualmente, el perfil genómico dilucida cuatro subgrupos dependiendo de las características del tumor: WNT, SHH, grupo 3 y grupo 4. Estos subgrupos se incorporaron en 2016 a la clasificación de la WHO (World Health Organization), el cual tiene en cuenta los marcadores moleculares además de las características patológicas, lo que ha llevado a redefinir el marco en el que se diagnostican los tumores del SNC. El grupo WNT alberga las mutaciones en el gen CTNNB1 o, en casos más raros, mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores APC. No se han desarrollado nuevas terapias para los pacientes de este grupo, ya que actualmente se obtienen tasas de supervivencia global del 90%. El grupo SHH contiene alteraciones en la vía SHH, principalmente en PTCH1, pero también en SMO, SUFU y GL2. Un ensayo en fase I mostró actividad del vismodegib (inhibidor SMO) en pacientes con meduloblastoma. Los tumores del grupo 3 tienen el peor pronóstico y un alto número de alteraciones genéticas. Frecuentemente presentan expresión de MYC y por tanto una amplificación de MYCN. Los tumores encuadrados en el grupo 4, también se caracteriza por presentar numerosas alteraciones en el número de copias, así como amplificaciones en CDK6 y MYCN. En este sentido, estudios preclínicos han mostrado resultados prometedores cuando se produce la inhibición del bromodominio en pacientes con meduloblastoma con amplificación de MYCN. Actualmente se está evaluando en un ensayo en fase I la administración de palbociclib, inhibidor dual de CDK4/CDK6 en este tipo de pacientes.

Las características moleculares también se han incluido en la clasificación WHO para ependimomas de la fosa posterior y supratentoriales. Los ependimomas de la fosa posterior se han subdividido en dos grupos. El grupo A se caracteriza por carecer de alteraciones genéticas, sin embargo se ha observado un incremento en la metilación de CpG, lo que conlleva la supresión transcripcional del complejo represivo

polycomb 2. Los tumores del grupo B se caracterizan por tener múltiples alteraciones cromosómicas, pero ninguna es susceptible para utilizar como diana terapéutica.

Los endimomas supratentoriales contienen dos tipos de reordenamiento genético. La mayoría de los casos contienen una fusión de c11 o f95 y RELA, mientras que el resto contienen fusiones que involucran el coactivador transcripcional YAP1. Sin embargo no existen, actualmente, terapias dirigidas contra este tipo de proteínas quiméricas.

Por otra parte, se ha observado que aproximadamente el 75% de los endimomas expresan ERB2 y ERB4, por lo que se está valorando la utilización de lapatinib (inhibidor ERBB) en este tipo de patologías.

Los gliomas pediátricos de bajo grado se caracterizan por la existencia de numerosas mutaciones y alteraciones en el número de copias, incluidas las alteraciones somáticas en BRAF. La alteración más común es la translocación en BRAF, dando como resultado una proteína de fusión que conlleva la pérdida de regulación de BRAF y la activación de la MAP quinasa. La utilización de inhibidores de BRAF está contraindicado en el caso de que exista una fusión de BRAF, ya que conllevaría una regulación positiva de la vía mediada por un proceso de retroalimentación y por tanto un crecimiento tumoral acelerado.

Finalmente, en la tabla 3 se muestran la relación entre las diferentes alteraciones genéticas, la diana terapéutica y el fármaco utilizado.

Alteración genética	Diana terapéutica	Fármaco	Tumor pediátrico
Mutación/fusión ALK	ALK	Crizotinib	Neuroblastoma Tumores embrionales
Amplificación MYC	AURKA	Alisertib	Neuroblastoma
Mutación/fusión BRAF	BRAF	Vemurafenib Dabrafenib	Melanoma Histiocitosis cel. Langerhans
Fusión, amplificación, mutación FGFR1/2/3	FGR	Dovitinib Ponatinib	Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing
Mutación N/KRAS Mutación PTPN11	MEK	Trametinib Selumetinib	Melanoma Glioblastoma
Mutación BRCA 1/2 Fusión EWSR1-FLI1 Mutación ATM	PARP1	Olaparib Rucaparib	Osteosarcoma Sarcoma de Ewing
Pérdida de PTEN Mutaciones PIK3CA	PI3K/mTOR	Everolimus Temsilolimus Rapamicina	Sarcoma
Mutación PITCH1	SMO	Vismodegib	Meduloblastoma
Mutación FLT3	Multi-quinasas	Sorafenib	Leucemia mieloide aguda
Receptor VEGF Expresión de cKit y receptor PDGF	Multi-quinasas	Pazopanib Regorafenib	Sarcoma Sarcoma de Ewing

Tabla 3. Inhibidores de la quinasa y otras terapias dirigidas en diferentes tumores pediátricos

5. INMUNOTERAPIA

5.1. INMUNIDAD INNATA

Hay diferentes casos de estimulación de la respuesta innata que conlleva un efecto antitumoral. Así, ya hace más de 100 años, un cirujano americano, trató diferentes tipos de sarcoma, entre ellos el sarcoma de Ewing, de forma exitosa, mediante la inoculación de la toxina de Coley, una mezcla atenuada de estreptococo y serratia. Esta inmunoterapia inespecífica se basa en la estimulación de la inmunidad innata, que conlleva una reacción inflamatoria que puede obtener un efecto antitumoral.

Posteriormente se ha observado que la alta frecuencia de la dupla GC presente en el ADN micobacterial actúa como un patrón de señalización que provoca una respuesta inmune innata y la posterior activación de las células T. Hace 50 años, Mathé llevó a cabo la inoculación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), para el tratamiento del cáncer de vejiga, el cual se está utilizando todavía en la práctica clínica. Basándose en este mismo efecto inmunoestimulador de las micobacterias, se ha desarrollado un nuevo fármaco, como es el caso de la mifamurtida, fármaco activador de macrófagos. La mifamurtida es un análogo sintético de muramildipéptido, un componente inmunógeno de las micobacterias. El efecto inmunoestimulador de la mifamurtida está mediado por la unión del receptor NOD2 (proteína del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) en monocitos, macrófagos y células dendríticas. La mifamurtida se ha aprobado para el tratamiento del osteosarcoma. Se ha observado, que además de los macrófagos y monocitos, las células Natural Killers (NK) también actúan como efectores de la respuesta inmune innata, provocando efectos antitumorales especialmente en la LMA y en determinados tumores sólidos en adultos.

5.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA

Vacunación

La vacunación induce una respuesta memorizada del sistema inmune adaptativo tanto celular como humoral. En este sentido se están llevando ensayos clínicos en niños, con una vacuna peptídica, para tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída. En este sentido, existen diversas publicaciones sobre la utilización de diversos tipo de vacunas en el tratamiento de determinados tumores pediátricos, como pueden ser los gliomas de alto y bajo grado, hepatoblastomas y neuroblastomas, mostrando una respuesta inmune específica para cada antígeno e incluso una mejora en la supervivencia en determinados sarcomas de alto riesgo.

Anticuerpos monoclonales

Entre los anticuerpos más utilizados en el tratamiento de neoplasias infantiles encontramos:

- El Rituximab es un anticuerpo anti CD-20, utilizado en el tratamiento de linfomas malignos, de determinadas patologías linfoproliferativos post-transplante y enfermedades autoinmunes como pueden ser artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica ideopática o nefritis asociada a lupus.
- El Dinutuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que reconoce específicamente el glicolípido GD2, el cual se expresa de con una mayor frecuencia en las células del neuroblastoma.
- El Brentuximab es un anticuerpo quimérico conjugado anti-CD30, que se une covalentemente al agente antimicrotúbulos monometil

auristatina, aprobado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y en el linfoma anaplásico de células grandes entre otros.

- Blinatumumab. Es un anticuerpo monoclonal biespecífico, que reconoce tanto a CD19 como a CD3 y pone a las células T en contacto directo con las células B de la LLA, por lo que pueden ser eliminadas por las células T citotóxicas. Actualmente se utiliza tanto en adultos como en pediatría en el tratamiento de las LLA de células B en recaída.

Células T

Hace tiempo se puso de manifiesto que las células T activadas por interleukina 2 (células T infiltrantes de tumor, TILs) se infiltran y al menos eliminan tempralmente el tumor. Posteriormente, que las infusiones de linfocitos de donantes (DLIs) inducían la remisión en la leucemia mieloide crónica, así como en varios tumores pediátricos como la LMA y diferentes sarcomas.

Más recientemente se ha puesto de manifiesto que el bloqueo de los receptores inhibitorios en las TILs podría ser efectivo en el tratamiento de diversas patologías tumorales. Los anticuerpos que se han desarrollado contra este tipo de receptores se han convertido en una nueva clase de sustancia en el tratamiento oncológico conocidas como inhibidores del punto de control. Estos juegan un papel cada vez más importante en el tratamiento de diversos tumores en adultos, como son el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Sin embargo, cuando se han intentado trasladar en el tratamiento de diversos tumores pediátricos, no se ha observado dicha efectividad.

Células CART

El avance más importante en la inmunoterapia celular para la oncología pediátrica ha sido el desarrollo de células T transgénicas del receptor de antígeno quimérico (CARs) dirigido contra CD19

CD-19 es un antígeno de superficie celular que se puede encontrar en la mayoría de las LLA de células B. Indicar que los CART de primera generación eran más seguros pero menos eficaces que los de segunda generación, ya que no poseen el dominio co-estimulador, que sí que están presentes en los de las siguientes generaciones. Actualmente, se está realizando un estudio multicéntrico con CART de segunda generación, la tasa de remisiones globales fue del 81% a los meses y del 60% entre los 8 y 18 meses. La supervivencia libre de eventos es del 50% de los 12 a 20 meses después de su administración. El 46% desarrollo el síndrome de liberación de citoquinas grado ≥ 3 y un 5% encefalopatía grado 3.

Por otra parte, debido a que la expresión de CD19 no es esencial para la supervivencia de las células leucémicas, estas se pueden negativizar ante una presión negativa antiCD-19, posibilitado las recaídas tardías de la leucemia pero sin expresión CD19, dejando de ser útil la terapia actual con CART. Esto pone de manifiesto la principal limitación de esta terapia que es su limitación para reconocer otras estructuras de la superficie celular.

El principal obstáculo que presenta la inmunoterapia oncológica es la pérdida del antígeno, por tanto esta se debe centrar en aquellos antígenos que presenten las células pero que sean esenciales para la supervivencia tanto de las células tumorales como de sus metástasis.

Se ha intentado, transferir los logros obtenidos con la terapia celular a otros campos dentro de la oncología, como es el caso de la utilización de la terapia de CART en el tratamiento de sarcomas pediátricos, sin embargo los resultados obtenidos hasta la fecha no son los esperados.

Terapia de células T basada en TCR (receptores de células T)

Las terapias con células T basada en TCR pueden, debido a su amplio repertorio, abordar aquellas moléculas que son esenciales para la supervivencia de las células tumorales. Es indispensable la identificación de estas proteínas y verificar su función dentro de las células, así como la evaluación de la reactividad selectiva del TCR. No hay que olvidar que la reactividad convencional de TCR es baja contra péptidos no mutados del tumor, debido a la selección negativa de TCR con alta afinidad por los péptidos presentados el propio MHC, aprendida a nivel tímico.

Por lo tanto, para una inmunoterapia efectiva, es deseable tratar las proteínas esenciales para la supervivencia de las células tumorales. En este sentido la actuación sobre la Condomulina I sería un objetivo de este tipo de tratamiento ya que inhibiría al oncogen EWS-FLI1 característico del sarcoma de Ewing y que promueve el desarrollo de metástasis.

El uso de derivados de alorepertorio de TCRs, podría mejorar la afinidad y superar la anergia de las células T a los antígenos auto-tumorales. En este sentido el Children's Hospital Medical Center ha administrado a pacientes con sarcoma de Ewing con éxito y sin efectos secundario, utilizando células T transgénicas TCR alorreactivas que se dirigen contra CHM1 que son a péptidos asociados a sarcoma de Ewing

La focalización, como diana terapéutica, de péptidos derivada de mediadores de la metástasis, presentada por MHC no propios, puede resolver dos problemas fundamentales de la inmunoterapia oncológica:

1. Hace que los tumores no inmunogénicos sean susceptibles a la terapia adoptiva y basada en TCR.
2. Evita la evasión inmune al actuar sobre mecanismos o estructuras claves para el desarrollo de las metástasis.

5.3. PERSPECTIVA DE LA INMUNOTERAPIA EN LA ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Hasta hoy, el éxito de la oncología pediátrica se basaba en su enfoque multidisciplinar que implicaba una menor cirugía mutilante, dentro de un ambiente neoadyuvante, junto con la administración de quimioterapia citotóxica y la radioterapia, que daba como consecuencia efectos secundarios a largo plazo en los niños supervivientes. Sin embargo la aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento pueden llevar a cabo un cambio en el paradigma actual de la oncología pediátrica.

Actualmente un determinado ensayo clínico, no puede englobar todas las subunidades surgidas por la gran heterogeneidad genética existente y que actualmente pueden ser dianas terapéuticas, por lo que están siendo reemplazadas por terapias individualizadas de acuerdo con el análisis genómico, así como por otros análisis de alto rendimiento. Esta individualización implica el riesgo de que la eficacia de estas nuevas terapias sea muchas veces, difícil de demostrar, debido principalmente al escaso número de pacientes subsidiario de recibir un régimen de tratamiento específico. Por ello, es necesario la realización de nuevos estudios con diseños adaptativos, ensayos clínico tipo umbrella o

basket, establecimiento de objetivos subrogados (como pueden ser los biomarcadores), así como análisis moleculares multimodales alto rendimiento.

El cambio inminente de paradigma se basa en la suposición de que el análisis molecular individualizado proporcionará biomarcadores para terapias dirigidas que eliminarán las células tumorales sin afectar a las células sanas. Una asunción alternativa implica que el desarrollo de los tumores infantiles no se caracteriza por la acumulación de eventos oncogénicos, sino por la selección de cualquier evento genético que favorezca la diferenciación y la reversión al modo embrionario de partida. No hay que olvidar, que puede ser que la alteración genética no sea la principal causante de la carcinogénesis, sino que el ambiente tumoral puede ser el causante de favorecer una reprogramación epigenética y metabólica que sea el causante del inicio del proveo carcinogénico. La reprogramación de células T con receptores quiméricos con la finalidad de manipular selectivamente el microambiente tumoral puede abrir nuevos campos para la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

La tabla 4 muestra una visión general del progreso en la medicina de precisión basada en la terapia inmunológica y celular en oncología pediátrica

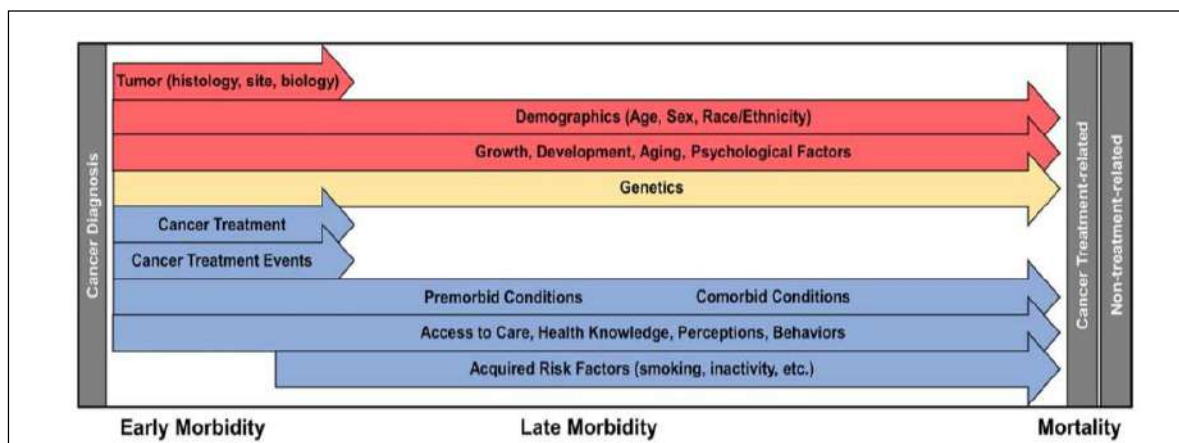
Patología	Fármaco	Diana terapéutica
1.- Inmunidad Innata 1.1 Osteosarcoma	Mifamurtida	NOD2
2.- Inmunidad Humoral 2.1 Neuroblastoma 2.2 NHL y PTLD 2.3 HL y ALCL	Dinutuximab Rituximab Brentuximab	GD2 CD20 CD30
3.- Inmunidad Celular 3.1 LMA 3.2 LLA 3.3 Sarcoma Ewing	DLI Células CART Células TCRT	Múltiple CD19 CHM1

Tabla 4. Terapia inmunológica y celular en oncología pediátrica

6. EFECTOS ADVERSOS TARDIOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE TUMORES PEDIÁTRICOS

En los EEUU se calculan que hay alrededor de 300.000 niños supervivientes de cáncer. En Europa, esta cantidad puede oscilar entre 300.000 y 500.000 niños. Este alto número de supervivientes se ha logrado gracias al progreso en los tratamientos oncológicos, y se espera que el número de adultos que hayan superado esta patología vaya en aumento. Pero se considera que, actualmente cerca del 75% de esta población han desarrollado patologías crónicas y de estos, cerca del 40% tienen problemas serios de salud, que incluso pueden suponer una amenaza para su vida o morirá a causa de una afección crónica como resultado de su cáncer.

En la figura 3 se muestran los factores que influyen en la morbilidad y mortalidad de los adultos que han sobrevivido a un cáncer infantil



Cada flecha indica un factor diferente que afecta a la morbilidad y mortalidad y que ejerce su efecto de forma continua durante todo el periodo de cuidado. Observar que todos los factores pueden comenzar a ejercer su efecto desde el comienzo de la terapia oncológica. Los factores que pueden existir son de tres tipos, aquellos que no se pueden modificar (flechas rojas), aquellas sobre las que futuras intervenciones son posibles (amarillas) y aquellas para las cuales hay pautas conocidas de intervención o áreas en las cuales las terapias y las vigilancias adecuadas ya se han realizado (azules)

Figura 3. Factores que influyen en la morbilidad y mortalidad de los supervivientes de tumores infantiles (Dixon S, Bjoornard K, Alberts N, Armstrong G, Brinkman T, Chemaitilly W, et al. Factors Influencing risk-based care of the Childhood cancer survivor in 21st century. *Ca CancerJ Clin* 2018;68:133-152. DOI: 10.3322/caac-21445).

El Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) ha reunido la cohorte más grande hasta la fecha de adultos que han superado un tumor en su infancia, para la evaluación de la mortalidad tardía. Encontraron una mortalidad acumulativa del 18.1% (IC 95%: 17.3-18.9) a los 30 años del diagnóstico. El estudio reclutó a casi 10400 sobrevivientes de tumores infantiles y alrededor de 3000 hermanos. El riesgo de enfermedades crónicas, como infarto miocárdio, insuficiencia cardíaca congestiva y desarrollo de una segunda neoplasia fue 8 veces mayor en los supervivientes que en sus hermanos.

Algunos de estos efectos adversos pueden identificarse de forma temprana y ser tratados sin consecuencias futuras. Otras, sin embargo pueden persistir y aparecer en la edad adulta como una enfermedad crónica, o contribuir a la progresión de otra enfermedad, o a las dos cosas a la vez.

La identificación de la gravedad de los problemas de salud en los supervivientes de cáncer infantil puede alertar a los médicos de atención primaria sobre sus necesidades y contribuir de forma más tempranas a la elaboración de determinadas intervenciones sanitarias.

Así, en el estudio realizado por Livinalli et al, en adultos supervivientes a un tumor en la infancia, identificó toxicidad cardíaca en el 11.3%, siendo la disfunción de la válvula mitral la más predominante. Estos se diagnosticaron por ecografía y eran asintomáticos en el momento del diagnóstico y la alteración se consideró de grado 1.

En este sentido, las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos quimioterápicos, son las causas más comunes de muerte en los supervivientes del cáncer. La administración de antraciclinas durante la infancia, incrementa el riesgo individual en la probabilidad de desarrollar alteraciones a nivel del ventrículo izquierdo, miocardiopatías y arritmias. A su vez, se ha visto que los

regímenes de quimioterapia que llevan cisplatino causan complicaciones cardiovasculares en los supervivientes que han padecido cáncer testicular en su infancia. También se ha observado que tras la administración de radioterapia en la infancia, en edad adulta puede desarrollarse cardiomiopatías, fibrosis pericardial y pericarditis, alteraciones valvulares alteraciones en la conducción cardiaca así como alteraciones en las arterias carótida y subclavia.

En la evaluación que hizo el CCSS en los adultos que habían desarrollado linfoma de hodgkin en su infancia, se observó que el riesgo de desarrollar hipotiroidismo era del 17.1 ($p < 0.001$) cuando se comparaba con sus hermanos. Así mismo, la irradiación de dosis superiores de 10Gy en su infancia en la región tiroidea, pueden causar hipotiroidismo y más raramente hipertiroidismo. Dosis de 25 Gy se ha asociado al desarrollo de nódulos tiroideos. Dosis superiores a 30Gy se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar tumores tiroideos.

Se ha observado también una mayor probabilidad de pérdida auditiva en aquellos pacientes que habían recibido esquemas de quimioterapia que contenían cisplatino, como muestra los resultados del estudio de Grewal et al, el cual encontró que el 50% de los niños que habían recibido cisplatino, desarrollaron algún grado de pérdida auditiva. Con dosis acumuladas superiores a 400mg/m², más del 90% de los niños desarrollarán en su edad adulta una pérdida auditiva de moderada a severa, y se calcula que más del 25% tendrán una pérdida auditiva grave.

También se ha observado una mayor probabilidad de daño renal en edad adultos en mayor o menor grado, cuando en su infancia habían recibido algún esquema de quimioterapia que contuviese determinados antineoplásicos (cisplatino, carboplatino, ifosfamida, y metotrexate) o hayan recibido radioterapia a nivel renal, o sometido a nefrectomía.

También se observa toxicidad pulmonar debido a la quimioterapia, radioterapia a nivel mediastínico o ambas y puede ser debido, al daño del tejido intersticial pulmonar que puede ocurrir en los meses posteriores al tratamiento. Los antineoplásicos que se han relacionado con el daño pulmonar han sido la bleomicina, mitomicina, nitrosoureas (carmustina y lomustina), busulfan y ciclofosfamida.

Los efectos tardíos de la radioterapia pueden ser evidentes poco después del tratamiento o década después incrementando la probabilidad de desarrollar segundas neoplasias. La incidencia y gravedad de estos efectos adversos tardíos dependen de múltiples factores como son los tejidos y órganos incluidos en el campo de irradiación durante el tratamiento, tipo de radiación administrada, dosis de radiación administrada diariamente, así como la dosis total acumulada, así como la edad del niño cuando recibió el tratamiento. Los efectos tardíos de la radioterapia se han relacionado con déficits neurodegenerativos, deficiencia hormona crecimiento, obesidad, enfermedades valvulares, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal, alteraciones musculoesqueléticas y desarrollo de segundas neoplasias, entre otras.

Por otra parte, tanto el propio cáncer como su tratamiento pueden reducir la fertilidad de los pacientes, de tal forma que conforme va aumentando las tasas de supervivencia en los tumores infantiles, más pacientes llegan a la edad adulta y tienen que hacer frente a esta situación. Los esquemas de quimioterapia que contienen agentes alquilantes pueden dar lugar a alteraciones a nivel ovárico y testicular provocando cierto grado de esterilidad. A su vez, la radioterapia pélvica también puede causar oligospermia o azoospermia así como disfunción ovárica y uterina.

El superar un cáncer en edad infantil o adolescencia, también lleva consigo una importante carga psicosocial. Se ha observado, que estos supervivientes, tienen

menos probabilidades de casarse, vivir de forma independiente, realizar estudios superiores o trabajar a tiempo completo, cuando los comparamos con sus hermanos.

En este sentido, en este grupo de pacientes una mayor probabilidad de retraso cognitivo, ya sea a nivel de desarrollo como funcional y puede influir su rendimiento tanto a nivel profesional como educacional.

Órgano/sistema	Efecto adverso	Exposición
Audición	Hipoacusia neurosensorial, tinnitus, vértigo Timpanoesclerosis, otesclerosis	Cisplatino, carboplatino, RT RT
Cardiaco	Cardiomiopatía, arritmias, disfunción ventricular, patología valvular, enfermedad pericardial	Antraciclinas, RT
Vascular	Patología arteria coronaria, carótida, infarto, vasculopatía oclusiva cerebral	RT
Endocrino	Sobrepeso/obesidad Síndrome metabólico, diabetes Hipotiroidismo primario Alteraciones hipotálamo Descenso densidad ósea Segundo tumor toroideo	RT RT, cisplatino, glucocorticoides RT RT, inhibidores de la tirosin-quinasa MTX, glucocorticoides, RT RT
Hepático	Hepatitis C Alteración hepática/ esteatosis hepática/cirrosis	Transfusión sangre previa a 1992 Tioguanina, MTX, mercaptopurina, busulfan, tratamiento relacionado con enfermedad veno- oclusiva
Inmune	Asplenia, hipospenia	Radiación > 40Gy, esplenomegalia
Nervioso	Neuropatía periférica o motora Leucoencefalopatía, hemiparesia, crisis	Cisplatino, derivados de la vinca MTX (altas dosis o IT), citarabina (altas dosis, IT), RT
Pulmonar	Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva	Bleomicina, busulfan, carmustuna, lomustina, RT
Renal	Toxicidad Glomerular y tubular,	Cisplatino, carboplatino, ifosfamida, cirugía
Urinario	Cistitis hemorrágica, hidronefrosis, reflujo vesicouretral	Ciclofosfamida, ifosfamida, RT, cirugía
Reproductor	Infertilidad Disfunción sexual	Ciclofosfamida y agentes alquilantes, RT Cirugía (suelo pélvico, próstata, vejiga)
Visión	Cataratas	Busulfan, RT
Musculoesquelético	Debilidad muscular Escoliosis	Corticoides, doxorubicina, RT RT

Tabla 5. Efectos adversos a largo plazo y principales factores causantes

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the children's oncology group. *Pediatrics* 2010; 125:938-50.
2. Livinalli A, Tolentino M, Cruz L. Late adverse effects related to treatment in a cohort of survivors of childhood and adolescent cancer. *Medicine* 2019; 98: 12(e14921).
3. Hughes N, Stark D. The management of adolescent and Young adults with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 67: 45-53.
4. Winther J, Kenborg L, Byrne J, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncológica* 2015;54: 655-668.
5. Hucks G, Rheingold S. The Journey to CART cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL.
6. Flynn A, Fox E. Evolving paradigms for new agent development in pediatric oncology.
7. Khan T, Stewart M, Blackman S. Accelerating pediatric cancer drug development: Challenges and Opportunities for pediatric master protocols. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2019;53(2):279-278.
8. Forrest S, georger B, Janeway A. Precision medicine in pediatric oncology. *Current Opinion Pediatrics* 2018;30.17-24.
9. Robinson P, Dupuis L, Tomlinson G, Phillips B, Greenberg M, Sung L. Strategies facilitating practice change in pediatric cancer: a systemic review. *International Journal for Quality in Health Care* 2016; 28(4); 426-432.
10. Kabir T, Chauhan A, Anthony L, Hildebrandt G. Immune checkpoint inhibitors in pediatric solid tumors: status in 2018- *Ochsner Journal* 2018; 18:370-376. DOI: 10.31486/toj.18.0055.
11. Hoa T, Tayi A, Loh M. Precision medicine in pediatric oncology: translating genomic discoveries into optimized therapies. *Clinical Cancer research* 2017; 9. DOI:10.1158/1078-

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

0432.CCR-16-0115.

12. Burdach S, Westhoff MA, Steinhauser M, Debatin KM. Precision medicine in pediatric oncology. Molecular and Cellular Pediatrics 2018; 5:6. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0084-3>.
13. Westhoff MA, Marschall N, Grunert M, Karpel-Massler G, Burdach S, Debatin KM. Cell death-based treatment of childhood cancer. Cell Death and Disease. 2018;9:116. DOI 10.1038/s41419-017-006-z
14. Dixon S, Bjoornard K, Alberts N, Armstrong G, Brinkman T, Chemaitilly W, et al. Factors influencing risk-based care of the Childhood cancer survivor in 21st century. Ca Cancer J Clin 2018;68:133-152. DOI: 10.3322/caac-21445.