

Mónica Pacheco y Luis Madero

Servicio de Oncohematología. Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid.

## Resumen

El cáncer infantil tiene cada vez más importancia en el ámbito de la pediatría; entre otras razones por ser la segunda causa de mortalidad en la infancia. La posibilidad de detectar alteraciones genéticas y moleculares en las células tumorales puede permitir individualizar el riesgo de los pacientes y, en consecuencia, utilizar tratamientos igual de efectivos pero menos tóxicos.

Aunque en los últimos años hemos asistido a un avance espectacular en la supervivencia del cáncer infantil y son pocas las especialidades que han conseguido unos logros semejantes, es probable que hayamos comenzado una nueva era en la investigación y tratamiento de los tumores infantiles.

**Palabras clave:** Cáncer, tumores infantiles.

## Abstract

Cancer in childhood is becoming increasingly important in the field of Pediatrics; among other reasons as it the second cause of infant mortality. The possibility of detecting genetic and molecular alterations in tumoral cells can allow the patient's risk to be individualized and, as a consequence, treatments which are just as effective but less toxic to be used.

Although over recent years we have seen a spectacular advance in the survival of cancer in childhood and few specialties have attained similar results, it is probably that a new era in research on and treatment of tumors in the infant has begun.

**Key words:** Cancer, tumors in the infant.

## AVANCES Y PERSPECTIVAS

La aparición de la Oncología Pediátrica como especialidad nace como respuesta a una demanda de la profesión médica y de la sociedad en general para cubrir una necesidad evidente, como es la de proporcionar asistencia médica a un grupo de niños que padecen enfermedades malignas<sup>(1)</sup>.

El cáncer infantil en los últimos años ha ido adquiriendo gran importancia en el ámbito de la pediatría.

Hasta hace algunos años, el cáncer infantil era considerado una rareza por los médicos generales e incluso por muchos pediatras sobre todo a nivel de asistencia

primaria. En ese momento, las causas de mortalidad infantil diferían bastante de las actuales. Las enfermedades infecciosas, las gastroenteritis severas con deshidratación, la patología neonatal, la prematuridad, las malformaciones congénitas, etc, ocupaban los primeros puestos como causas de muerte en la infancia<sup>(2, 3)</sup>.

En los países desarrollados, los avances sanitarios, económicos, sociales y culturales han motivado una importante disminución de la mortalidad por estas causas y que otras adquieran mayor relevancia.

Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. En el primer año de vida ocupa el tercer lugar, superada también por la mortalidad derivada de las malformaciones congénitas. La incidencia anual para todos los tumores malignos en niños menores de 15 años es de 12,45 por cien mil niños. En España la incidencia de tumores infantiles no es abso-

### Correspondencia:

Luis Madero.  
Servicio de Oncohematología.  
Hospital Infantil Niño Jesús.  
Menéndez Pelayo nº 65. 28009 Madrid.  
E-mail: lmadero@hnjs.insalud.es

lutamente conocida, aunque desde 1980 funciona un Registro Nacional de Tumores Infantiles, que recoge aproximadamente el 70% de los tumores infantiles que se originan en España, lo que supone una muestra suficientemente representativa y significativa para contribuir al desarrollo de la Oncología Pediátrica en nuestro país<sup>(1)</sup>.

En niños y adultos el cáncer afecta a un mayor número de niños que de niñas, y esta proporción se mantiene de forma constante en todos los países de nuestro entorno. En España se calcula una proporción de 1,35:1 a favor de los varones. La incidencia y las cifras de mortalidad en el cáncer infantil varían extraordinariamente con la edad. La mayor parte de los tumores que afectan a los niños menores de 5 años son de naturaleza embrionaria, representando el 40% de los cánceres de los niños. A este grupo pertenecen la leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma y carcinoma hepático. Se piensa que en este grupo de edad los factores prenatales deben jugar un papel importante en la frecuencia de presentación<sup>(4)</sup>.

Otro grupo de tumores como los linfomas, tumores óseos, o tumores testiculares, tienen una incidencia superior en niños de más de 10 años, pensando que en este grupo los factores postnatales entre los que se incluyen factores ambientales pueden ejercer una notable influencia.

En los últimos años hemos asistido a un espectacular avance en los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer infantil. De hecho, en pocas especialidades pediátricas la mejoría en los resultados terapéuticos durante las dos últimas décadas es comparable al obtenido en la Oncología Pediátrica.

Hasta hace treinta años, la leucemia aguda era considerada una enfermedad inevitablemente fatal. Se podían conseguir remisiones temporales que después no podían mantenerse. En la actualidad la Leucemia Aguda Lianfoblástica, que es la variedad más frecuente de Leucosis en la infancia, tiene una supervivencia a largo plazo que supera el 70%, lo que implica que la

mayoría de los pacientes pueden curarse definitivamente<sup>(5)</sup>.

Se han obtenido progresos similares en el tratamiento de los tumores sólidos. Al inicio, cuando la cirugía era el único procedimiento terapéutico disponible, la supervivencia a los dos años oscilaba entre el 0 y el 20% con una mortalidad perioperatoria alta. La radioterapia empezó a ser utilizada de forma sistemática en la patología infantil en la década de los 50 y los primeros resultados positivos se vieron en la Enfermedad de Hodgkin y en el Tumor de Wilms<sup>(6)</sup>.

La quimioterapia comenzó a usarse inicialmente en las recaídas como un último recurso. Primero se utilizó en monoterapia y luego como poliquimioterapia. Comprobada su utilidad se añadió como una tercera arma terapéutica que se administraba después de la cirugía y/o la radioterapia.

En la década de los 60, y en gran parte gracias a la experiencia acumulada en el tratamiento de las leucemias, comenzó a introducirse en el tratamiento de los tumores sólidos el tratamiento sistemático con quimioterapia asociada a la cirugía y a la radioterapia. A lo largo de los últimos 20 años la utilización combinada de estos procedimientos en estudios coordinados y generalmente multicéntricos han incrementado significativamente la supervivencia a largo plazo de los tumores infantiles<sup>(7)</sup>.

El análisis de estos progresos nos lleva a interesantes conclusiones. Estos se deben no sólo ni principalmente a descubrimientos e innovaciones terapéuticas y diagnósticas, sino sobre todo al diseño progresivo de nuevos protocolos clínicos controlados que han permitido ir resolviendo dilemas y seleccionando las pautas más adecuadas para cada neoplasia y dentro de cada una de ellas, para la situación específica de cada paciente.

Otra conclusión es que, dada la complejidad de los actuales procedimientos terapéuticos, los pacientes infantiles con cáncer deben ser referidos para su tratamiento a centros que dispongan de los medios humanos y materiales debidamente especializados.

Es también interesante recordar las diferencias entre las neoplasias infantiles y las del adulto. El tipo histológico predominante en la infancia son los sarcomas, frente a los carcinomas en los adultos. Los cánceres infantiles tienen generalmente localizaciones anatómicas profundas, no afectan a los epitelios, no provocan hemorragias superficiales, ni exfoliación de células tumorales. Todo esto hace prácticamente imposible utilizar técnicas de detección precoz que son útiles en los cánceres del adulto. Así, en la mayoría de los casos el diagnóstico de cáncer infantil se hace de forma accidental y con frecuencia en fases avanzadas de la enfermedad.

Como contrapartida, la mayoría de los tumores infantiles son altamente sensibles a la quimioterapia, al contrario de lo que sucede en el adulto.

## BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

El comportamiento de la célula cancerosa es distinto al de la célula normal, tiene un crecimiento potencial indefinido, es capaz de invadir los tejidos circundantes y pueden diseminarse a distancia a otros puntos del organismo. Todas estas alteraciones son consecuencia de las lesiones genéticas que producen alteraciones en la expresión de los genes o en su función bioquímica.

La investigación a nivel molecular de las alteraciones genéticas de las enfermedades neoplásicas ha permitido conocer la existencia y localización de una serie de genes críticos en el desarrollo del cáncer<sup>(8)</sup>.

Estos genes desempeñan una función en el normal desarrollo y diferenciación celular con potencial capacidad de transformación, ejerciendo acciones estimuladoras (oncogenes) o supresoras (genes supresores o antioncogenes).

El descubrimiento de los oncogenes fue el resultado del estudio de la biología molecular de los retrovirus oncogénicos. Los retrovirus almacenan su información genética en una molécula de ácido ribonucleico (ARN) compuesta por 8000-10000 nucleótidos.

Cuando un virus oncogénico infecta una célula, el ARN del virus se transforma en ácido desoxirribonucleico (ADN) gracias a la enzima transcriptasa inversa (codificada por el propio genoma del virus). La integración del ADN del virus en el genoma de la célula huésped hace posible que el material genético vírico pueda afectar al crecimiento celular.

El primer virus de este tipo fue identificado en 1910 y es conocido como virus del sarcoma de Roux. El genoma del virus de Roux contiene exclusivamente cuatro genes: "pol", que codifica la transcriptasa inversa y sirve de molde para la síntesis del ADN homólogo; "gag", que codifica la proteína de la cápside del virión; "env", que codifica la proteína de la cubierta externa, y el oncogén "v-src", responsable de la capacidad del virus para inducir cáncer y que codifica una proteína con actividad tirosina-quinasa que se acopla a la superficie interna de la membrana celular<sup>(8, 9)</sup>.

De los identificados hasta el momento, tan sólo han podido ser implicados claramente en el desarrollo de neoplasias en seres humanos, los oncogenes de las familias ras, myc, así como el c-abl.

Los oncogenes ras han sido identificados en alrededor del 15% de los cánceres más frecuentes (carcinoma de pulmón, colon, mama y en varias leucemias)

La familia de los oncogenes myc se ha visto implicada en varias neoplasias tales como el Linfoma de Burkitt (c-myc), los neuroblastomas (n-myc) y los carcinomas de células pequeñas de pulmón (c-myc y L-myc).

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Es como ya hemos dicho la forma más frecuente de cáncer en la edad infantil y comprende un 30% de todas las neoplasias a esta edad, con una incidencia anual de 3,5 pacientes nuevos por cada 100.000 niños.

Los enormes progresos realizados en los últimos 20 años se basan principalmente en dos etapas:

Una primera, iniciada a finales de los años 60 en la que se diseñó una estrategia terapéutica capaz de "curar" una enfermedad hasta entonces inevitablemente fatal. Dicha estrategia se basó en una primera fase de "inducción a la remisión", que tenía como objetivo la desaparición de todos los signos macro y microscópicos de la enfermedad. Se utilizaron para ello drogas de acción rápida, no necesariamente mielosupresoras. Una segunda fase de "consolidación" tenía por objeto destruir los santuarios tumorales especialmente en el sistema nervioso central y reducir el pool de células potencialmente resistentes al tratamiento inicial. Una tercera y última fase de "mantenimiento", de duración más larga, entre dos y tres años, tenía por objeto eliminar la enfermedad residual a nivel sistémico.

Esta estrategia terapéutica elevó el porcentaje de supervivencia a largo plazo a un 50%, evidenciando al mismo tiempo que la mitad de los pacientes eran resistentes a estas pautas de tratamiento o tenían recaídas al haber obtenido una remisión anterior. También se puso de manifiesto la existencia de unos factores pronósticos que condicionaban la respuesta al tratamiento<sup>(1, 9, 10)</sup>.

La valoración de estos factores pronósticos condujo al diseño de protocolos de tratamiento más agresivos en los que incluir a aquellos de peor pronóstico. La base de estos protocolos es la utilización de un régimen de inducción más intenso y prolongado, debidamente ajustado a la tolerancia de los pacientes.

En un período determinado de tiempo se utilizan el mayor número posible de drogas de eficacia probada. A esta fase sigue otra de "reinducción" aplicada precozmente dentro del período de mantenimiento para destruir la masa leucémica residual. Problemas pendientes de solucionar son, entre otros, la determinación del mejor sistema de prevención de la enfermedad neuromeningea y la duración del tratamiento de mantenimiento que muchos autores creen que no debe prolongarse más allá de los 24 meses. Pese a los brillantes resultados expuestos, aproxi-

madamente la cuarta parte de los enfermos no alcanzan la remisión completa, o tienen recaída una vez alcanzada ésta. Estos pacientes tienen una posibilidad de supervivencia mínima con los actuales tratamientos.

En ellos el trasplante de médula ósea constituye la mejor alternativa, con posibilidades de supervivencia en torno al 30-40%.

## **LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA**

Su incidencia en la infancia es mucho menor que la Leucemia Linfoblástica Aguda. Los resultados terapéuticos obtenidos son también inferiores a los del grupo anterior. Debido a que la tasa de remisiones es inferior, el número de pacientes que recaen es mucho más elevado y la morbi-mortalidad, derivada de complicaciones infecciosas y hemorrágicas, es muy alta<sup>(1, 9)</sup>.

Las Leucemias Agudas no Linfoblásticas también se dividen en diferentes grupos según la morfología, hallazgos ultraestructurales e inmunológicos. Existen además rasgos clínicos que diferencian la evolución de alguno de estos subtipos. Sin embargo, en la actualidad la tendencia es tratar los diversos subtipos de Leucosis no linfoblástica de forma similar. Con los actuales tratamientos quimioterápicos y las actuales medidas de soporte, pueden alcanzarse porcentajes de remisión en torno al 80% lo que supone un importantísimo avance respecto a los resultados obtenidos en el pasado. También está establecido que el mejor tratamiento postremisión de estos pacientes es el trasplante alogénico de médula ósea<sup>(1, 9, 10)</sup>.

## **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Es una forma de presentación rara en la infancia. Se diferencian dos formas de Leucemia Mieloide Crónica: una equiparable clínica y hematológicamente a la enfermedad del adulto que aparece en niños mayo-

res de 4 años, y otra forma que aparece a edades más tempranas y presenta un curso más rápido<sup>(2)</sup>.

El trasplante de médula ósea es la única alternativa posible, y cuando se efectúa en la fase crónica de la enfermedad se obtiene una respuesta en el 50% de los casos.

## TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Constituyen un capítulo de excepcional importancia dentro de la Oncología pediátrica, dado que son la segunda forma más frecuente de cáncer en los niños y ocupan el primer lugar en la incidencia de tumores sólidos a esta edad. Suponen alrededor del 20% de todas las neoplasias infantiles y su incidencia se ha estimado en EEUU y Gran Bretaña en 2 casos por cada 100.000 niños<sup>(1)</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía ha sido durante largos años la única terapéutica disponible, dentro de las grandes limitaciones de la actuación quirúrgica en esta localización anatómica. En la mayoría de los casos la extirpación total de los tumores intracraneales sigue siendo imposible, debido a los riesgos inasumibles sobre la función neurológica e incluso la propia vida del paciente<sup>(9, 10)</sup>.

La radioterapia ha alcanzado gran difusión como tratamiento complementario y en ocasiones único de diversos tumores intracraneales en la infancia. Debe de tenerse en cuenta sin embargo, el riesgo de graves secuelas especialmente en los pacientes de menor edad. La quimioterapia se ha incorporado mucho más tardíamente en este tipo de tumores y sus indicaciones y efectividad se encuentran aún pendientes de determinar. Muy recientemente se ha sugerido que la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate celular puede ser una opción terapéutica en tumores cerebrales de mal pronóstico.

Como resumen, podemos afirmar que un porcentaje aceptable de pacientes trata-

dos por tumores intracraneales pueden alcanzar actualmente largas supervivencias. Las modalidades terapéuticas actuales exigen su aplicación en centros especializados con experiencia en estos casos así como la aplicación de protocolos multicéntricos<sup>(7)</sup>.

## LINFOMAS NO HODGKIN

Constituye la tercera forma más frecuente de cáncer infantil tras las leucemias y los tumores cerebrales. Constituye un grupo de entidades con un curso clínico variable. Dos aspectos definen su curso y la actitud terapéutica a seguir: de un lado sus características inmunopatológicas y de otro, el grado de extensión clínica<sup>(1)</sup>.

En el pasado la cirugía y la radioterapia eran ampliamente utilizadas en el tratamiento de estos linfomas, hoy en día la quimioterapia se usa de forma casi exclusiva en la mayoría de los protocolos. Hasta mediados de los 70 la supervivencia a largo plazo de estos pacientes era pobre, no superando el 20%. La introducción de una combinación de poliquimioterapia supuso un cambio en los resultados obtenidos, especialmente gracias a los trabajos iniciales de Wollner. En la actualidad con las modernas quimioterapias la supervivencia a largo plazo en los Linfomas no Hodgkin está en torno al 70%, lo que supone un avance muy notable respecto a los resultados de décadas precedentes. En los pacientes refractarios al tratamiento o que sufren recaídas, ha ido alcanzando gran difusión la técnica del trasplante medular, dado que la quimioterapia ofrece muy pocas posibilidades en estos pacientes.

## NEUROBLASTOMA

Se trata de un tumor específico de la infancia, siendo excepcional en el adulto. Constituye el segundo tumor sólido en el niño, después de los tumores del SNC. El 75% de los pacientes presentan la enfermedad antes de los dos años de edad y el 75% antes de los cuatro años<sup>(11)</sup>.

Existen factores pronósticos iniciales (clínicos, bioquímicos y genéticos) que se correlacionan con la supervivencia de los pacientes. Entre los factores clínicos cabe destacar la edad y el estadio, y con menos impacto en la supervivencia, la localización. Algunos marcadores bioquímicos se relacionan con mal pronóstico como son: la elevación de la LDH por encima de 1.500 mg/ml; índice de ácido homovanílico/ ácido vanilmandélico en orina de 24 h >1,5; ausencia de catecolaminas en orina; ferritina >259 ng/ml; enolasa neuronal específica (NSE) tiene valor en las recidivas.

Los factores genéticos son cada vez más importantes y actualmente el estudio molecular es imprescindible en todos los pacientes. Los más determinantes en el momento actual son la ampliación del Oncogén N-myc, la delección del 1p y la hiperploidía<sup>(12)</sup>.

El neuroblastoma es desgraciadamente la excepción dentro de los avances conseguidos en el tratamiento de las neoplasias infantiles en las últimas décadas. Sólo la extirpación quirúrgica completa garantiza el control definitivo de la enfermedad y ésta sólo puede conseguirse en las formas localizadas y sin extensión regional, lo que incluye a un número muy reducido de pacientes. En los tumores con gran extensión locorregional y en las formas metastásicas que constituyen la mayoría de los casos, la cirugía radical no suele ser posible o resulta inútil en presencia de metástasis óseas. En estos casos la cirugía debe limitarse a la realización de una biopsia que es imprescindible no sólo para el diagnóstico histológico, sino también para el estudio biológico y molecular. La quimioterapia tiene un lugar importante en el tratamiento del neuroblastoma diseminado. Existen varias drogas activas y se ha evidenciado que hay diferentes combinaciones con gran sinergismo (ciclofosfamida-doxorrubicina, platino-etopósido) y que constituyen el tratamiento de primera línea.

La radioterapia está claramente indicada en el tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica, así como en la hepato-

megalia tumoral del neuroblastoma IV-S, que produce dificultad respiratoria. Más cuestionada por algunos autores es la utilización de la radioterapia antes de la cirugía para garantizar una mayor resecabilidad, así como el empleo de radioterapia sobre el lecho tumoral cuando la quimioterapia de inducción ha sido poco efectiva<sup>(7)</sup>.

Las terapias de intensificación con altas dosis de quimioterapia y rescate celular, seguidas de tratamientos postintensificación con Interleuquina-2 para controlar la enfermedad residual, tienen cada vez un mayor papel en los enfermos con enfermedad inicial diseminada.

Otras líneas de investigación se han centrado en la diferenciación y regresión espontánea del tumor producida por el ácido cis-retinoico.

En resumen, se puede concluir que el tratamiento del neuroblastoma debe realizarse en base a grupos de riesgo que están definidos no sólo por factores clínicos, sino también por factores biológicos y moleculares. El tratamiento en los casos de bajo riesgo se basará en la cirugía; en los niños de riesgo intermedio deberá añadirse una quimioterapia de inducción intensiva. En los tumores de alto riesgo, la quimioterapia de inducción tiene que ser intensiva, la cirugía agresiva y debe incluirse un tratamiento de consolidación intensivo con soporte celular seguido de la administración de Interleuquina-2 para control de la enfermedad mínima residual<sup>(12)</sup>.

## TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms o Nefroblastoma sigue en frecuencia al Neuroblastoma y es también un tumor casi exclusivamente pediátrico con una mayor frecuencia de presentación entre 1 y 5 años de edad, pudiendo aparecer en el recién nacido y lactante y siendo raro a partir de los 8 años. Globalmente los resultados del tumor de Wilms pueden considerarse en la actualidad como excelentes con supervivencias del 80% considerando todos los estadios.

El pronóstico depende del estadio del tumor, de los hallazgos histológicos y probablemente en el futuro también se valore el análisis cromosómico. La presencia de anaplasia focal (5% de los casos) se ha correlacionado con mal pronóstico. El sarcoma de células claras (4% de los tumores renales) y el tumor rabdoide, aunque puedan ser consideradas variantes histológicas del tumor de Wilms, tienen un comportamiento diferente y es necesario utilizar en estos casos estrategias terapéuticas diferentes.

La extirpación quirúrgica es imprescindible en todos los casos y además deberá estar sometida a unos principios básicos. Se abordará por vía abdominal tras laparotomía media. Se realizará una extirpación completa y se inspeccionará el hígado, región periaórtica, vena cava y riñón contralateral. Es conocido también que la presencia de tumor en la vena renal o en la vena cava, no conlleva un pronóstico más desfavorable si el trombo es extraído de manera adecuada por venotomía<sup>(13)</sup>.

El National Wilms' Tumor Study Committee (NWTS) y la International Society of Pediatric Oncology (SIOP) han realizado diferentes estudios randomizados y han llegado a conclusiones determinantes en el tratamiento del Tumor de Wilms. La quimioterapia preoperatoria con vincristina y actinomicina D sólo la administra la SIOP, que justifica su utilización en la reducción del tumor que determina una más fácil extirpación y una más difícil rotura en el acto quirúrgico. Los inconvenientes en forma de posible error diagnóstico, dificultad diagnóstica en casos de necrosis tumoral total y alteración del estadiaje han determinado que el NWTS no la utilice. No obstante, nunca se han demostrado diferencias en la supervivencia entre unos y otros protocolos.

En nuestro país, 131 pacientes fueron tratados según el protocolo SIOP-9, la supervivencia global fue del 90% y analizada por estadios: estadio I: 94,5%; estadio II: 87,7%; estadio III: 90,9%; y estadio IV: 78,5%, siendo similar a las grandes series de la SIOP y NWTS.

Estos excelentes resultados hacen que los próximos objetivos se dirijan a la identificación de factores de riesgo que permitan un tratamiento aún más individualizado en orden a obtener estos mismos resultados o incluso mejores, pero con las mínimas secuelas y la máxima calidad de vida.

## RABDOMIOSARCOMA

Constituye más del 80% de los tumores de partes blandas en la infancia, y sigue en frecuencia al neuroblastoma y al de Wilms.

Entre los diferentes factores pronósticos, la localización, el estadio y el subtipo histológico son los que mejor se correlacionan con la supervivencia. La localización en órbita cursa con mejor pronóstico y el subtipo histológico embrionario tiene un mejor pronóstico más favorable que el subtipo alveolar.

Durante los últimos 20 años, la supervivencia de los niños con rhabdomyosarcoma ha mejorado progresivamente, alcanzándose supervivencias del 70%, en el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III (IRS III).

El principio fundamental del tratamiento, como en el caso de otros tumores infantiles, es el empleo de un tratamiento multidisciplinario<sup>(14)</sup>.

La cirugía debe usarse para eliminar el tumor primario, pero no está indicada la realización de grandes intervenciones ablativas, porque puede utilizarse la quimioterapia neoadyuvante, que permitirá reducir el tamaño tumoral y facilitar la intervención quirúrgica.

La radioterapia es un componente importante en la terapéutica de los niños con rhabdomyosarcoma. Su objetivo fundamental será el tratamiento del tumor local que no ha podido ser extirpado con la cirugía, sobre todo en la cabeza, cuello y pelvis. La dosis óptima de radiación no es totalmente conocida, pero dosis de 40-50 Gy durante un período de 4 a 6 semanas son altamente efectivas; no obstante la dosis exacta depende de la edad, del tamaño del tumor y el estadio<sup>(7)</sup>.

La quimioterapia tiene como función primordial erradicar la enfermedad microscópica y también en algunos casos reducir la carga tumoral para permitir la cirugía y la radioterapia. La vincristina, la actinomicina-D y la ciclofosfamida fueron los primeros fármacos utilizados. Posteriormente, se han administrado doxorubicina, dacarbacina, melfalán y cisplatino. Más recientemente, se han incorporado la ifosfamida y el etopósido.

Las altas dosis de quimioterapia con soporte hematopoyético es una opción que se ha utilizado en los pacientes de alto riesgo o con enfermedad recurrente, sin que por el momento existan resultados concluyentes.

## TUMORES ÓSEOS

Los tumores óseos de presentación pediátrica son el Osteosarcoma y el Sarcoma de Ewing. La introducción de la quimioterapia en estos tumores ha supuesto un gran avance en la supervivencia ya que el tratamiento quirúrgico local del tumor no conseguía supervivencias superiores al 20% por la tendencia de estos tumores a metastatizar a distancia, sobre todo a pulmón<sup>(11)</sup>.

El S. de Ewing es el segundo tumor óseo en niños y adolescentes. Los factores pronósticos de mayor importancia son la localización del tumor primario, el volumen de éste y la presencia de metástasis al diagnóstico. El desarrollo de protocolos de poliquimioterapia sistémica ha incrementado la supervivencia desde el 5-10% de la década de los 70 a alrededor del 70% en la actualidad. La cirugía será compartimental y deberá realizarse siempre que no se produzcan graves secuelas funcionales. El tratamiento radioterápico se ha demostrado eficaz en el control del tumor local y sus indicaciones serán aquellos casos en los que no se ha podido realizar cirugía o en aquellos que tras la cirugía existe enfermedad macro o microscópica. Recientemente se ha empezado a utilizar la radioterapia hiperfraccionada, que reduce las secuelas

producidas por la irradiación, pero aún no se ha demostrado que mejore los resultados en cuanto al control de la enfermedad y supervivencia.

La utilización de poliquimioterapia sistémica se inició en la década de los años 70 y desde entonces se ha demostrado la eficacia de la combinación de vincristina, ifosfamida, actinomicina D y etopósido. En la actualidad, además, los protocolos de quimioterapia pueden estratificarse según los diferentes factores de riesgo.

El uso de altas dosis de quimioterapia y rescate celular debe limitarse a enfermos de alto riesgo, en primera remisión completa como terapia de consolidación o tras una recaída, siempre que la enfermedad se encuentre controlada en el momento de realizar la intensificación<sup>(1,9,10)</sup>.

En cuanto al Sarcoma Osteogénico es el tumor óseo más frecuente y representa aproximadamente el 4% del total de los cánceres infantiles. El 75% de los casos se presentan entre los 12 y los 25 años, con máxima frecuencia coincidiendo con el estirón puberal.

La ineffectividad de la radioterapia continúa obligando al tratamiento quirúrgico local. Es preciso extirpar totalmente el tumor macro y microscópicamente para prevenir la recidiva local.

Desde principios de los años 70 comenzó a utilizarse quimioterapia adyuvante en un intento de controlar la enfermedad metastásica subclínica. Los resultados de estos estudios llevaron también a la administración de quimioterapia neoadyuvante. Los estudios de Rosen utilizando metotrexate a altas dosis demostraron que antes de la cirugía era posible una disminución del tumor primario que posibilita una cirugía más conservadora, consiguiéndose un aumento de la supervivencia. Además la utilización de quimioterapia neoadyuvante facilita la posibilidad de evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia en la pieza quirúrgica, lo que se ha consolidado como un factor pronóstico decisivo. Los pacientes con más del 90% de necrosis tumoral tienen un exce-

lente pronóstico con supervivencias de alrededor del 90%.

Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante con metotrexate a altas dosis, cirugía y quimioterapia adyuvante con metotrexate a altas dosis en el grupo de los "respondedores" histológicamente y de cisplatino y adriamicina en los "no respondedores", ha conseguido excelentes resultados.

Con estos esquemas de tratamiento, alrededor del 90% de los pacientes con buena respuesta histológica son supervivientes a largo plazo y además es posible realizar en ellos una cirugía conservadora. Quedan problemas por solucionar, como encontrar terapias más adecuadas para los pacientes con baja respuesta histológica inicial, así como para los que tienen metástasis detectables al diagnóstico, que siguen teniendo un pronóstico desfavorable<sup>(1, 9, 10)</sup>.

## SEGUNDAS NEOPLASIAS

La aparición de una segunda neoplasia en un paciente que ha padecido cáncer previamente es una grave complicación que adquiere mayor importancia a medida que el número de niños que sobrevive a una afección maligna va aumentando. Se ha calculado que el riesgo de padecer una segunda neoplasia está en la actualidad en torno a un 4 %. Diversos factores juegan un papel en este fenómeno: en primer lugar es conocida la predisposición genética en los sujetos que padecen enfermedades tales como retinoblastoma, neurofibromatosis, xeroderma pigmentoso, etc. a presentar enfermedades malignas, lo que se potencia cuando son sometidos a radio y quimioterapia, como se ha demostrado claramente en los casos de retinoblastomas.

Los efectos carcinogénicos de la radioterapia son bien conocidos y parece existir una relación entre la dosis aplicada y la aparición del riesgo de un segundo tumor.

En cuanto a la quimioterapia, los agentes que parecen mostrar una mayor capacidad carcinogénica son los agentes alqui-

lantes, tales como las mostazas nitrogenadas, las nitroureas y la procarbina.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

El reducido número de casos de cáncer en la edad pediátrica, en relación con los adultos, dificulta la obtención de conclusiones tanto desde el punto epidemiológico como terapéutico a los grupos aislados de Oncología Infantil.

Hace años que han empezado a surgir grupos coordinados nacionales e internacionales capaces de diseñar estudios, formular hipótesis y crear protocolos de tratamiento. Gracias a los oncólogos pediátricos que han colaborado de forma constante se ha conseguido llegar a conclusiones definitivas sobre distintos aspectos del cáncer infantil. Es el uso sistemático de protocolos de tratamiento el que más ha mejorado los porcentajes de curación del cáncer en los niños, actualmente sobrevive el 70% de los niños que se diagnostican. Los protocolos a utilizar son multicéntricos, basados en otros anteriores de utilidad demostrada y se debe valorar su toxicidad y los beneficios obtenidos.

Investigaciones experimentales que no estén bien controladas pueden causar tanto efectos secundarios dañinos para el niño, como impedir el progreso hacia la curación del cáncer infantil<sup>(15, 16)</sup>.

El organismo infantil puede verse afectado por la quimio y la radioterapia y tras la curación de la neoplasia pueden permanecer secuelas terapéuticas. Se debe, entre otras cosas, a que se trata de un organismo en desarrollo y todos sus órganos y funciones pueden verse afectados por el tratamiento apareciendo secuelas tanto precoces como tardías. Evitar o minimizar estas secuelas es una inquietud prioritaria en los protocolos actuales.

## NUEVAS PERSPECTIVAS

Los altos índices de curación del cáncer infantil van a determinar que en los pró-

ximos años uno de cada mil jóvenes sea superviviente de cáncer infantil. Por esta razón es imprescindible desarrollar métodos para prevenir y aminorar los efectos secundarios. Los tratamientos actuales deben ir encaminados a curar pero con los mínimos efectos indeseables posibles<sup>(17)</sup>.

El progreso en la investigación genética y molecular determinará la posibilidad de establecer factores pronósticos basados en estos hallazgos, como ya ocurre en el neuroblastoma y rhabdomyosarcoma. La identificación de oncogenes o de genes supresores de tumores, como ocurre en el retinoblastoma, puede abrir la vía del diagnóstico molecular y ofrecer la posibilidad incluso de consejo genético<sup>(15, 18)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madero L, Muñoz A. Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid. Ergón; 1997.
2. Muñoz A. Oncología Pediátrica: avances y perspectivas. Rev Esp Pediatr 1989; 45: 245-59.
3. Pearson HA. History of pediatric hematology oncology. Pediatr. Res 2002 Dec; 52 (6): 979-92. Review.
4. Wolff JA. History of pediatric oncology. Pediatr Hematol Oncol 1991 Apr-Jun; 8 (2): 89-91.
5. Voute PA. What are the challenges in pediatric oncology? Med Pediatr Oncol 2002 Oct; 39 (4): 469-71.
6. Malpa J. A career in pediatric oncology. Eur J Cancer 2002 Mar; 38 (4): 457-9.
7. Swift P. Novel techniques in the delivery of radiation in pediatric oncology. Pediatr Clin North Am 2002 Oct; 49 (5): 1107-29. Review.
8. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991; 64: 235-48.
9. Pizzo PA, Ponlackc DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd edition. Philadelphia JB: Lippincott; 1997.
10. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd Edition. New York: Churchill Livingstone; 1995.
11. Crist WM, Kun LE. Common Solid Tumors of Childhood. N Engl J Med 1991; 324: 461-71.
12. Massimo L. Neuroblastoma: a Challenge for pediatric oncology of the third millennium. Ann NY Acad Sci 2002 Jun; 963: 59-62.
13. Coppes MJ, Tournade MF, Lemerle J, Weitzman S, Rey A, Burs D, et al. Preoperative care of infants with nephroblastoma. The International Society of Pediatric Oncology 6 experience. Cancer 1992 Jun; 69 (11): 2721-25.
14. Ruynamn FB, Grovas AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. Cancer Invest 2000; 18 (3): 273-341. Review.
15. Bertolome K. Pediatric oncology: past, present, and new modalities of treatment. J Intra-ven Nurs 1997 May-Jun; 20 (3): 136-40. Review.
16. Martínez-Mora J, Prats J. History of pediatric oncology in Spain. Pediatr Hematol Oncol 1994 Jul-Aug; 11 (4): 357-60.
17. Reaman GH. Pediatric Oncology: current views and outcomes. Pediatr Clin North Am 2002 Dec; 49 (6): 1305-18, vii. Review.
18. M G, Eden T. The success of paediatric oncological research. Hosp Med 2002 Oct; 62 (10): 588-89.