

## REVISIÓN

# Oncopediatría de precisión: logros, perspectivas y desafíos actuales

## Precision pediatric oncology: achievements, prospects, and current challenges

Dionis Ruiz Reyes<sup>1</sup>  , Néstor Miguel Carvajal-Otaño<sup>1</sup> , Madyaret Águila Carbelo<sup>1</sup> , Adriel Herrero Díaz<sup>1</sup>   
Ileana Beatriz Quiroga López<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milán Castro”. Villa Clara. Cuba.

**Citar como:** Ruiz Reyes D, Carvajal-Otaño NM, Águila Carbelo M, Herrero Díaz A, Quiroga López IB. Precision pediatric oncology: achievements, prospects, and current challenges. South Health and Policy. 2025; 4:232. <https://doi.org/10.56294/shp2025232>

**Recibido:** 12-05-2024

**Revisado:** 05-10-2024

**Aceptado:** 04-01-2025

**Publicado:** 05-02-2025

**Editor:** Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

**Autor para la correspondencia:** Dionis Ruiz Reyes 

### RESUMEN

La oncología de precisión se basa en que la causa final en la génesis del cáncer se encuentra en mutaciones genéticas, su conocimiento permite establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivos. En su mayor parte no se ha aplicado en la atención del cáncer pediátrico. Dentro de sus propósitos en este campo se encuentran la integración de la información genético-molecular con la información disponible en otras bases de datos para identificar dianas susceptibles de tratamientos personalizados. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar la medicina de precisión como novedosa y prometedora ciencia aplicable al diagnóstico y tratamiento del cáncer en edades pediátricas. Para el logro del objetivo fueron consultadas 22 bibliografías. Se concluyó que, a través del uso de herramientas genómicas de nueva generación, la oncología de precisión ha llegado actualmente a la práctica pediátrica planteando nuevas oportunidades y desafíos.

**Palabras clave:** Medicina de Precisión; Oncopediatría de Precisión; Genes; Terapéutica.

### ABSTRACT

Precision oncology is based in that the final cause in the genesis of the cancer is in genetic mutations, its knowledge allows to establish identification strategies and application of the preventive boarding, diagnosis and therapeutic more effective. In their bigger one he/she leaves it has not applied in the attention of the pediatric cancer. Inside their purposes in this field meet the integration of the genetic-molecular information with the available information in other databases to identify susceptible reveilles of personalized treatments. He/she was carried out a bibliographical revision with the objective of characterizing the medicine of precision like novel and promising applicable science to the diagnosis and treatment of the cancer in pediatric ages. For the achievement of the objective 22 bibliographies were consulted. You concluded that, through the use of tools genómicas of new generation, the oncología of precision has arrived to the pediatric practice at the moment outlining new opportunities and challenges.

**Keywords:** Precision Medicine; Precision Pediatric Oncology; Genes; Therapy.

## INTRODUCCIÓN

El insidioso aumento en la incidencia del cáncer en el último siglo es el motivo por el que a menudo se considera como una enfermedad relativamente nueva, un resultado de nuestro mundo industrial moderno.

Pero esto dista mucho de la realidad: científicos han hallado evidencia de cáncer de más de un millón de años.

El primer caso de cáncer se registró en el antiguo Egipto. Fue hallado en el Papiro Edwin Smith, que data del 1600 a.C. aproximadamente. En cuanto al tratamiento, los registros hablan de una especie de cerilla para quemar, o cauterizar, tumores no identificados. Fue Hipócrates (460-360 a.C.), el padre de la medicina, el primero en darles un nombre a estos tumores (karkinos que en griego significa “cangrejo”). Hipócrates creía que un desequilibrio en los cuatro fluidos o humores principales del cuerpo causaba la enfermedad. En el caso del cáncer, lo atribuía a una concentración excesiva de bilis negra en la carne y recomendaba dieta, descanso y ejercicio para compensar este desequilibrio. Si esto no funcionaba, recomendaba purgas y, en ocasiones cirugía. Esta teoría imperó en la antigua Grecia y Roma.<sup>(1)</sup>

Posteriormente Galeno de Pergamo (129-216 d.C.) ideó una clasificación de los tumores, además, utilizó la palabra oncos (que en griego significa “masa” o “inflamación”) para describirlos, motivo por el cual llamamos “oncología” al estudio y tratamiento del cáncer.<sup>(1)</sup>

Después de la caída del Imperio Romano, con la medicina medieval, el folklore local, herbología y dogmas religiosos predominaron por sobre la cirugía, esto cambió con la llegada del Renacimiento y la invención de la imprenta de Gutenberg en 1450.<sup>(1)</sup>

A comienzos del siglo XVII, el “padre de la cirugía alemana”, Wilhelm Fabricius, había comenzado a publicar informes detallados de sus métodos, que incluían operaciones extensivas de cánceres. El siglo XIX fue la edad de oro de la cirugía, cuando la desinfección y la esterilización se volvieron cada vez más comunes y, en 1846, William Morton demostró con éxito el uso de la anestesia para la cirugía. Esto permitió realizar cirugías cada vez más radicales de cánceres. Al mismo tiempo, el estudio microscópico de los tumores ayudó a la comprensión de los orígenes del cáncer.<sup>(1)</sup>

En noviembre de 1895, el profesor de física alemán Wilhelm Röntgen descubrió los rayos X y, para la llegada del nuevo siglo, los rayos X ya se utilizaban cada vez más para tratar el cáncer. Había nacido la radioterapia como tratamiento para el cáncer. Junto con la cirugía y la radioterapia, el siglo XX se anotó otro punto en la batalla contra el cáncer: los medicamentos contra el cáncer, o la quimioterapia. La primera de estas fue la mostaza nitrogenada un gas tóxico utilizado con efectos devastadores en las trincheras durante la Primera Guerra Mundial.<sup>(1)</sup>

El cáncer es una enfermedad ocasionada por células que pierden sus mecanismos normales de control y presentan crecimiento desordenado. Estas pueden desarrollarse a partir de cualquier tejido y a medida que se multiplican, forman una masa que puede invadir órganos adyacentes y propagarse por el cuerpo.<sup>(2)</sup>

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en el mundo hoy en día, una enfermedad que afecta a más de 32 millones de personas a nivel mundial y que se prevé que aumente en hasta un 70 % en los próximos 20 años.<sup>(2)</sup>

En el año 2019 se diagnosticaron en Cuba un total de 25 035 nuevos casos de tumores malignos, con una tasa de defunciones de 223 por cada 100 000 habitantes, de ellos 89 en menores de 14 años.<sup>(2)</sup>

En la provincia de Villa Clara, según el último Anuario Estadístico de Salud, la tasa de mortalidad por tumores malignos de 218,2 por cada 100 000 habitantes, para un total de 1 696 pacientes con cáncer, de ellos 81 en menores de 18 años.<sup>(3)</sup>

En 2018 en el municipio de Camajuaní, se diagnosticaron 131 pacientes con cáncer, para una tasa de incidencia de 220,5; de ellos ningún paciente en edad pediátrica.<sup>(4)</sup>

La historia de la lucha contra el cáncer es la historia del empleo de los últimos avances médicos de cada época. Y ahora estamos ingresando en la que potencialmente podría ser la etapa más interesante de esta larga lucha.

La secuenciación del genoma humano, allá por el año 2000, definitivamente revolucionó la medicina y produjo un nuevo entendimiento de la estructura genética de un individuo, permitiendo conocer la base molecular de muchas enfermedades y, sobre esa base, realizar un diagnóstico más preciso.<sup>(5)</sup>

Su repercusión en el tratamiento de los pacientes con cáncer ha permitido establecer decisiones terapéuticas de forma personalizada, es decir, en función de las características genómicas y moleculares del tumor de cada paciente. Esto es lo que se denomina medicina de precisión o medicina personalizada.<sup>(6)</sup>

La oncología de precisión se basa en el concepto de que la causa final en la génesis del cáncer se encuentra en mutaciones genéticas, que provocan tanto activación de los oncogenes, que escapan a los mecanismos normales de control, como inactivando los genes supresores de tumores, implicados en el control del desarrollo del cáncer. Los cambios o mutaciones de estos genes provocan una alteración en los mecanismos de transcripción y traducción del ADN. Finalmente, esto conduce a que determinadas proteínas no realicen su función de manera adecuada y termina desarrollándose un tumor.<sup>(7)</sup>

Esta tiene su antecedente en la llamada medicina basada en la evidencia que usa la información de los genes, las proteínas y el ambiente de un individuo para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad, es un nuevo concepto que hace referencia a la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente y permite establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico

y terapéutico más efectivos, es un enfoque para el tratamiento del cáncer dirigido a los marcadores genéticos de su cáncer específico, no limitada por el tipo o ubicación del tumor permitiendo que un porcentaje de pacientes con diferentes tumores puedan recibir tratamientos dirigidos a alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo de un tumor con una mayor especificidad y por tanto una mayor eficacia y menor toxicidad comparados con los tratamientos convencionales.<sup>(6,8,9)</sup>

Desde su lanzamiento en 2016, la iniciativa ha ofrecido a los pacientes con cáncer en etapa tardía recomendaciones y acceso a terapias dirigidas que podrían prolongar la vida.<sup>(9)</sup>

La secuenciación de los primeros genomas del cáncer data del año 2006, desde entonces, los avances en las técnicas de diagnóstico molecular, basados entre otros en *Next Generation Sequencing* han permitido acortar los tiempos y abaratar los costes.<sup>(7)</sup>

Gracias a este y otros avances importantes en genómica, exploraciones con imágenes, bioinformática y disciplinas relacionadas, se han diseñado estudios que incorporan los principios esenciales de la medicina de precisión. Entre ellos podemos citar: Lung-MAP, ALCHEMIST y NCI-MATCH. Los tres ilustran adecuadamente cómo la medicina de precisión está influenciando la forma en que se efectúa la investigación del cáncer. Se lleva a cabo una secuenciación genómica de próxima generación y análisis para determinar si el tumor de un paciente tiene una o varias mutaciones que se alinean con terapias dirigidas aprobadas o en investigación.<sup>(5)</sup>

Ante el reto que impone la Medicina Genómica y la iniciativa de algunos países de implementar programas de medicina de precisión o personalizada, en el marco de la convención Cuba Salud 2018, la Sociedad Cubana de Genética Humana, de conjunto con el Centro Nacional de Genética Médica y la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP organizaron la reunión Medicina de Precisión en Cuba: Retos y Perspectivas, en la que se aborda el panorama global de la medicina de precisión en la era de la medicina genómica y la perspectiva de nuestro país.<sup>(10)</sup>

Investigaciones como las anteriormente citadas han conducido a una mayor comprensión de la genética del cáncer. No obstante, la aplicación clínica de este conocimiento para el cáncer infantil o pediátrico ha tenido un importante retraso, debido a que los estudios se han realizado únicamente en adultos. En un artículo publicado recientemente en la revista *Science*, la doctora Jaelyn Biegel, del Hospital Infantil de Los Ángeles (CHLA), y el doctor Alejandro Sweet-Cordero, de la Universidad de California en San Francisco, estudiaron el panorama de este campo joven de la medicina, y presentan oportunidades para el uso de información genómica a fin de avanzar hacia una nueva era de atención para los niños con cáncer.<sup>(11)</sup>

La incidencia anual de cáncer pediátrico en países desarrollados es de 140-160 casos nuevos por cada millón de niños entre 0 y 14 años. A pesar de tener una tasa de curación mayor que en adultos, el cáncer pediátrico constituye la principal causa de muerte por enfermedad en niños de más de un año de edad.<sup>(12)</sup>

Se estima que el 20 % de los cánceres pediátricos surgen en niños que tienen una predisposición genética a la malignidad. Por tal razón, los ensayos genéticos clínicos desarrollados para informar el pronóstico y las decisiones de tratamiento para los cánceres en adultos no han sido tan útiles en pediatría.<sup>(11)</sup>

Pero esta historia está cambiando, la medicina de precisión llega al campo de la pediatría. En el año 2020 el oncólogo alemán de la Universidad de Heidelberg Cornelli M. Van Tilburg presentó un estudio en el cual se indagaba sobre esta estrategia en niños con tumores difíciles de tratar, los que desarrollan resistencia a la terapia o son tumores de alto riesgo. El resultado mostró que cuando es posible identificar esas “dianas moleculares” contra las cuales hay medicamentos específicos, la supervivencia sin que la enfermedad progrese aumenta de forma sustancial.<sup>(13)</sup>

Los niños pueden beneficiarse, por primera vez, de una novedosa estrategia que hasta ahora solo estaba siendo estudiada y aplicada en adultos, por lo cual existe una tremenda oportunidad para cambiar los resultados en los niños con cáncer mediante el uso de este enfoque integral que incluye a la medicina genómica como un componente central en su cuidado.<sup>(11,13)</sup>

Debido a los alentadores resultados que ofrece esta novedosa rama de la medicina a la oncología pediátrica y el impacto de la misma en el campo de la medicina contemporánea se decide realizar la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de caracterizar la medicina de precisión como novedosa y prometedora ciencia aplicable al diagnóstico y tratamiento del cáncer en edades pediátricas. Lo novedoso del tema y el poco tratamiento bibliográfico al mismo constituyen las principales motivaciones. La carencia de documentación bibliográfica al respecto fue el principal problema enfrentado.

## Objetivo

Caracterizar la medicina de precisión como novedosa y prometedora ciencia aplicable al diagnóstico y tratamiento del cáncer en edades pediátricas.

## DESARROLLO

### Genética del cáncer

El cáncer surge de cambios genéticos, incluidas las mutaciones del ADN, que están presentes al nacer o

se adquieren con el tiempo. Muchos cánceres en adultos se inician por mutaciones adquiridas a través de la exposición a sustancias como el humo de tabaco y la radiación, o simplemente por envejecimiento. Los tumores pueden contener cientos de alteraciones de secuencia, e identificar qué cambios impulsan el crecimiento de los tumores y el impacto de su respuesta al tratamiento puede ser difícil.<sup>(11)</sup>

La medicina personalizada del cáncer supone tratamientos seleccionados ajustados a las características genéticas individuales de cada paciente y a las características moleculares de los tumores.<sup>(14)</sup>

Dadas la heterogeneidad y la complejidad genética que presentan muchos tumores, existe gran variabilidad en la respuesta al tratamiento dependiendo de la vía molecular alterada. Es por ello que el conocimiento del perfil molecular del tumor es clave para la elección de una terapia más adecuada. Durante los últimos años se ha avanzado significativamente en la caracterización molecular de diferentes tipos de cáncer que constituyen una herramienta muy valiosa a aplicar en la medicina de precisión.<sup>(12)</sup>

Además de identificar las alteraciones genéticas causantes del tumor, es importante determinar si estas son somáticas o germinales. A pesar de que solo un 5-10 % del cáncer es hereditario, existen diversos tipos de cáncer de línea germinal producidos por mutaciones conocidas. En estos casos, el diagnóstico y el pronóstico son distintos y requieren de un consejo genético ya que, además de incrementar la probabilidad de que los portadores desarrollen cáncer, puede afectar igualmente a otros miembros de su familia y transmitirse a su descendencia.<sup>(12)</sup>

Mientras que el tratamiento actual de los cánceres infantiles da como resultado altas tasas de curación general, la recaída de la enfermedad de alto riesgo está asociada con un mal pronóstico.<sup>(15)</sup>

En su mayor parte, la oncología de precisión aún no se ha aplicado en la atención del cáncer pediátrico, a diferencia del cáncer de adultos, donde ha mejorado los resultados.<sup>(15)</sup>

En contraste a los tumores en edades adultas, los tumores malignos pediátricos suelen desarrollarse a partir de un número muy pequeño de mutaciones, solo algunas de las cuales se superponen con aquellas observadas en los cánceres en adultos.<sup>(11)</sup>

A nivel molecular, el cáncer pediátrico difiere del de adultos tanto en el tipo como en la frecuencia de las alteraciones genéticas. La mayoría de los tumores pediátricos tiene su origen en tejidos en desarrollo durante la formación temprana de los órganos.<sup>(12)</sup>

Hasta hace muy poco, era técnicamente imposible conocer en detalle la identidad genética de cada tumor. Sin embargo, hoy en día disponemos de secuenciación masiva para caracterizar las alteraciones genéticas más relevantes y la integración de éstas, en bases de datos de ensayos clínicos que nos permiten determinar la utilidad clínica de estas alteraciones.<sup>(16)</sup>

### Impacto de la Medicina de precisión

Mediante las técnicas de secuenciación masiva, es posible evaluar al paciente desde múltiples aspectos. El estudio del ADN en solo 2 décadas ha pasado de poder ser estudiado mediante secuenciación dirigida de uno o un grupo limitado de genes con técnicas laboriosas y alta utilización de recursos humanos, a la posibilidad de estudiar el genoma completo a un costo y en un tiempo que actualmente puede implementarse en la práctica clínica.<sup>(17)</sup>

La secuenciación masiva permite detectar, además de mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias y translocaciones. También es de notable importancia en el estudio del cáncer el uso de la NGS (*Next generation sequencing*) en la detección de variantes somáticas en subpoblaciones de células tumorales, presentes por tanto en una baja proporción en la muestra tumoral. Estas mutaciones subclonales, indetectables mediante secuenciación Sanger, son responsables en algunos casos de la recaída o de la resistencia al tratamiento de algunos tumores.<sup>(12)</sup>

A continuación, describimos las principales estrategias de secuenciación NGS en el diagnóstico del cáncer, así como sus ventajas e inconvenientes:<sup>(12)</sup>

Secuenciación de paneles de genes: contienen cebadores o sondas para un grupo conocido de genes y permiten la secuenciación dirigida a una determinada patología. Existe un gran número de paneles comerciales, aunque también se pueden diseñar «a la carta». Permiten secuenciar mutaciones conocidas (hot spots), genes completos, detectar variaciones en el número de copias y translocaciones.<sup>(12)</sup>

- Ventaja: su diseño está optimizado, permitiendo la secuenciación de los genes de interés con una gran cobertura y profundidad de lectura. Esto hace factible la detección de variantes de muy baja frecuencia, así como un análisis rápido y fiable.<sup>(12)</sup>
- Inconveniente: actualmente, los paneles comerciales en oncología están orientados al cáncer en adultos, no incluyendo regiones relevantes en el cáncer infantil. Por otra parte, al estar dirigidos a regiones conocidas, no permiten descubrir nuevos genes potencialmente implicados en cáncer.<sup>(12)</sup>

El uso de “paneles” que permiten el estudio de un número limitado de genes para el estudio de mutaciones conocidas es por el momento más costo-efectivo para la práctica clínica cuando las enfermedades en estudio involucran un número limitado de genes y mutaciones en su mayor parte conocidas. Este estudio suele necesitar

ADN de la línea germinal y típicamente se lo obtiene de la sangre de los pacientes afectados, siendo para algunas enfermedades necesario el estudio concomitante de sus progenitores.<sup>(17)</sup>

Secuenciación del exoma (en inglés, *whole exome sequencing* [WES]): el exoma es la parte del genoma correspondiente a las regiones codificantes (exones), capaces de expresarse y dar lugar a proteínas. Corresponde a aproximadamente el 1,5 % del genoma y es la parte funcional más importante de este.<sup>(12)</sup>

Es decir, en el estudio del exoma solo se estudian las secuencias codificantes de proteínas del genoma<sup>17</sup>.

A nivel técnico, existen distintos abordajes para secuenciar el exoma, como la amplificación previa de exones mediante reacción en cadena de la polimerasa o su captura mediante sondas específicas.<sup>(12)</sup>

- Ventaja: permite identificar genes y variantes potencialmente implicadas en la enfermedad no descritos anteriormente.
- Inconveniente: debido al mayor número de regiones a secuenciar, requiere más lecturas que la secuenciación de un panel de genes, siendo económicamente más factible utilizar una profundidad de lectura menor. Esto hace que se pierda la capacidad de detectar mutaciones subclonales. Además, su análisis e interpretación son más complejos por el gran número de variantes detectadas (aproximadamente 40 000), por lo que en cáncer es recomendable determinar cuáles de estas variantes son somáticas mediante la secuenciación pareada en sangre y en tumor.<sup>(12)</sup>

Sin embargo, si bien la tecnología que permita hacer estos estudios con la profundidad adecuada avanza en forma vertiginosa y eventualmente se llegará el momento donde el estudio del genoma o el exoma sea costo-efectivo; en el momento actual en nuestro medio suelen ser estudios que se realizan más que nada con fines de descubrimiento o investigacionales, con aplicaciones más limitadas en la práctica clínica.<sup>(17)</sup>

Secuenciación del genoma (en inglés, *whole genome sequencing* [WGS]): abarca el genoma completo de un individuo, incluyendo el ADN cromosómico y mitocondrial.<sup>(12)</sup>

- Ventaja: permite identificar variantes no codificantes que pueden estar asociadas con la enfermedad. Su principal aplicación es la investigación.<sup>(12)</sup>
- Inconveniente: tiene un coste elevado y el análisis es de gran complejidad ya que las regiones no codificantes del genoma están menos conservadas y presentan mayor número de variantes. Además, requiere de secuenciadores de muy alto rendimiento, no disponibles en la mayoría de laboratorios de los centros de investigación u hospitales de nuestro país. Es, por tanto, menos accesible en la rutina diagnóstica.<sup>(12)</sup>

Cuando estas tres técnicas citadas con anterioridad se utilizan para el estudio de cánceres pediátricos, se agrega la necesidad de estudiar el ADN tumoral, además del ADN de la línea germinal ya que estos estudios son clave no solo para el diagnóstico de ciertos tipos de tumor, como también (más frecuentemente) para la asignación de riesgo mediante la identificación de distintos “biomarcadores” que permitan anticipar por ejemplo una peor respuesta al tratamiento.<sup>(17)</sup>

Secuenciación del transcriptoma o RNA seq (en inglés, *whole transcriptome sequencing* [WTS]): permite obtener información cuantitativa de los genes expresados en un determinado momento.<sup>(12)</sup>

- Ventaja: permite estudiar los transcritos de ARN, sus isoformas, modificaciones postranscripcionales, fusiones génicas, mutaciones y cambios en la expresión génica. Es posible secuenciar diferentes poblaciones de ARN (ARN total, ARN pequeños, de transferencia y ribosomal).<sup>(12)</sup>
- Inconveniente: los resultados obtenidos son específicos de tejido, dependientes del tiempo y de la profundidad de lectura. Su análisis e interpretación es altamente complejo y se recomienda utilizar la expresión en tejido sano como control.<sup>(12)</sup>

En oncología el estudio del ARN juega un papel importante y aquí también es posible su estudio en forma completa mediante el transcriptoma o bien mediante el estudio dirigido de ciertos transcritos de interés para cada tumor.<sup>(17)</sup>

### Interpretación de los datos genéticos obtenidos mediante Next Generation Sequencing

La correcta interpretación de las variantes genéticas o cambios detectados es clave en la medicina de precisión. La detección de estas variantes consiste en identificar diferencias en la secuencia de ADN de un individuo al compararlo con un ADN de referencia. Sin embargo, la determinación de variantes por sí misma es insuficiente, siendo necesaria la interpretación por especialistas que determinen sus implicaciones moleculares y clínicas de manera precisa para un óptimo abordaje.<sup>(12)</sup>

Para la interpretación de variantes existen bases de datos de variantes detectadas en población sana (polimorfismos) y variantes patogénicas. En el caso de variantes no conocidas, se utilizan programas bioinformáticos que proporcionan predicciones de patogenicidad in silico. Para detectar variantes patogénicas y excluir polimorfismos utilizamos diversos parámetros:<sup>(12)</sup>

- Frecuencia alélica en nuestra población.

- Cobertura.
- Localización de la variante.

Además de estos parámetros, hay que destacar la importancia de registrar en una base de datos propia del laboratorio todas las variantes encontradas al secuenciar distintas muestras con una misma tecnología. Esto permite detectar fácilmente errores intrínsecos de la tecnología (repetidos en todas las muestras) y polimorfismos frecuentes poblacionales facilitando en gran medida el análisis de datos y la interpretación.<sup>(12)</sup>

Es importante establecer la categorización de la variante: benigna, probablemente benigna, patogénica, probablemente patogénica o de significado clínico incierto.<sup>(12)</sup>

Quizás el caso más paradigmático de la oncología pediátrica actual es el meduloblastoma, tumor que gracias a estos estudios de expresión de genes y en menor medida de mutaciones, pudo ser subclassificado en al menos 4 subtipos moleculares con distinto comportamiento clínico, célula de origen y tratamiento específico.<sup>(17)</sup>

En cáncer pediátrico, encontramos la limitación de que la mayoría de las variantes no están descritas en las bases de datos, siendo necesario el uso de predictores *in silico* con programas que predicen la patogenicidad de las mutaciones basándose en distintos aspectos.<sup>(12)</sup>

Los autores concuerdan en que el tener a disposición esta gran cantidad de datos ha permitido mejorar la secuenciación genética y esto a su vez ha permitido el desarrollo de la epigenética y la proteómica. Antes del 2004 un paciente con cáncer recibía tratamiento en base a citostáticos que tenían limitada eficacia, pero sí innumerables efectos colaterales. Ahora se puede seleccionar la terapia más apropiada para cada paciente y reducimos las complicaciones y efectos secundarios y por esta última razón se incrementa la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

#### **Objetivos de la medicina de precisión en oncología pediátrica:<sup>(18)</sup>**

1. El análisis genético-molecular de los tumores de los niños con cáncer mediante tecnologías de secuenciación masiva de ADN de última generación.<sup>(18)</sup>
2. La confirmación y validación de las alteraciones identificadas mediante técnicas alternativas.<sup>(18)</sup>
3. La integración de la información genético-molecular con la información disponible en otras bases de datos (farmacológicas, de ensayos clínicos, etc.) para identificar dianas susceptibles de tratamientos personalizados.<sup>(18)</sup>

#### **Aplicación de la medicina de precisión al ámbito asistencial. Oportunidades terapéuticas**

Durante la última década, la mayoría de los tratamientos en oncología pediátrica con dianas moleculares se han ensayado en poblaciones no seleccionadas. Actualmente existen pocos tratamientos dirigidos a biomarcadores de uso clínico en oncología pediátrica. Los más destacados son fármacos que desarrollados para otras patologías en adultos, como los inhibidores de la cinasa ALK, utilizados en cáncer de pulmón no microcítico con la translocación en el gen ALK, que también ha demostrado eficacia en linfomas anaplásicos de células grandes y tumores miofibroblásticos inflamatorios (con translocación en ALK) y neuroblastomas (con mutación en ALK) y los inhibidores de BRAF en el melanoma, también eficaces en gliomas pediátricos con mutación V600E en BRAF. El análisis de ALK y BRAF en tejido tumoral forma parte del protocolo estándar de diagnóstico en la mayoría de los centros de oncología pediátrica. Sin embargo, el análisis consecutivo de marcadores no es compatible con la práctica clínica debido a la cantidad limitada de tumor disponible, que se obtiene principalmente mediante biopsia con aguja gruesa en el momento del diagnóstico, el tiempo necesario para cada análisis y el coste total del proceso.<sup>(12)</sup>

La disponibilidad de técnicas de secuenciación masiva ha permitido identificar nuevos blancos terapéuticos que permiten un tratamiento dirigido a una vía molecular específica o inclusive el reposicionamiento de ciertos fármacos. Además, estas técnicas permiten el estudio farmacogenómico de poblaciones específicas de pacientes pudiendo predecir respuesta o una mayor toxicidad. Para los tratamientos dirigidos, los estudios de nueva generación permiten identificar biomarcadores, los cuales están siendo reconocidos más que nada a partir de la información proveniente de la oncología de adultos. el identificar estos biomarcadores permitió saber que su expresión puede no ser tumor-específica.<sup>(17)</sup>

Se espera que mediante el uso de estudios de exoma o genoma se permita el diagnóstico de pacientes que permanecen largos períodos sin diagnóstico, denominados “odisea diagnóstica”.<sup>(17)</sup>

El rápido desarrollo de tecnologías de alto rendimiento y de soporte bioinformático permite en la actualidad realizar un análisis tumoral a nivel molecular sin precedente. Se espera que la capacidad de estudiar fenómenos biológicos a un nivel ómico continúe dando lugar a avances significativos en la medicina de precisión, así como en la identificación de nuevas alteraciones potencialmente tratables y alteraciones genómicas menos frecuentes para las que ya existen terapias dirigidas y que puedan mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.<sup>(12)</sup>

#### **Los “incidentalomas”**

Necesariamente, al estudiar un número tan alto de genes en un paciente y a veces en una familia, pueden

aparecer resultados inesperados en el estudio de la línea germinal al detectar mutaciones inesperadas y el pediatra debe estar preparado para su manejo ya que pueden implicar una información sensible. La mayoría de las veces, este escenario puede anticiparse y se suele incluir en el consentimiento informado si la familia desea conocer estos resultados incidentales, pero no pueden preverse todas las situaciones y se debe respetar el derecho de los distintos miembros de las familias al acceso a esa información y contemplarse el deseo del paciente al llegar a la edad adulta.<sup>(17)</sup>

### Estudios

A pesar de todos los avances tecnológicos y de la investigación, desde el año 2007 solo se han desarrollado 18 fármacos con indicación en Oncología pediátrica, frente a los más de 150 que se han desarrollado en la Oncología de adultos. Esto se debe en parte al estricto marco regulatorio del desarrollo de nuevos fármacos en cada país: por ejemplo, la edad inferior a 18 años es un criterio de exclusión en muchos ensayos clínicos, necesarios para que un nuevo fármaco pueda ser administrado a los pacientes. Esto provoca la exclusión sistemática de la población pediátrica de muchas investigaciones y ententece el desarrollo de nuevos fármacos en las enfermedades del niño y el adolescente. Además, entre los fármacos que finalmente han alcanzado la indicación en Pediatría, a veces existe un retraso de más de una década desde que se obtiene la indicación en adultos frente a la población pediátrica. A esto se suma la baja incidencia del cáncer infantil con respecto al cáncer de adultos.<sup>(7)</sup>

Se hace necesario la implementación de nuevas estrategias de tratamiento de estas enfermedades y trasladar a la práctica clínica diaria los avances en investigación. Es necesaria la implicación de las agencias reguladoras en el desarrollo de fármacos para la población pediátrica, así como la colaboración entre países para la puesta en marcha de ensayos clínicos donde puedan ser incluidos pacientes pediátricos independientemente de su país de origen.<sup>(7)</sup>

El registro de Terapia Individualizada para Tumores Malignos recurrentes en la infancia, también conocido como INFORM, desarrollado por un consorcio de oncólogos pediátricos e investigadores de genómica para desarrollar enfoques de precisión muestra unos enfoques basados en medicamentos con el objetivo de evaluar su eficacia en los cánceres pediátricos refractarios recidivantes o terapéuticos de alto riesgo.<sup>(19)</sup>

Los resultados de este trabajo muestran que es posible identificar objetivos de precisión en los cánceres pediátricos recurrentes que pueden guiar la toma de decisiones clínicas sobre los enfoques de tratamiento. Este registro ha abierto el panorama genómico en oncología pediátrica. Proporciona una fuente única de información para ayudar a unir nuevos medicamentos o esquemas de medicamentos con biomarcadores adecuados en ciertas poblaciones de pacientes pediátricos.<sup>(19)</sup>

Precisamente, el registro INFORM aglutina la recolección de datos clínicos y moleculares de material tumoral recién de pacientes pediátricos con enfermedad maligna refractaria / recidivante / progresiva.<sup>(19)</sup>

Un nuevo estudio realizado por investigadores del Instituto para el Cáncer Dana-Farber / Centro de Trastornos de la Sangre y Cáncer para Niños de Boston, en Estados Unidos, señala los avances de la medicina de precisión, en la que el diagnóstico y los tratamientos están dirigidos a las susceptibilidades genéticas de los cánceres individuales hasta el punto en que ahora puede afectar el cuidado de la mayoría de los niños con tumores cerebrales. Los científicos aplicaron pruebas clínicas en más de 200 muestras tumorales. Este es hasta la fecha, el estudio más grande sobre anomalías genéticas en tumores cerebrales pediátricos. En el proceso se encontró que la mayoría de las muestras tenía irregularidades genéticas que podrían influir en cómo la enfermedad fue diagnosticada y/o tratada con fármacos o agentes aprobados que estaban siendo evaluados en ensayos clínicos.<sup>(20)</sup>

Un equipo de investigadores australiano, ha compartido en la revista científica *Nature Medicine* un nuevo avance contra el cáncer infantil. tiene como objetivo el beneficiar a niños que sufren cánceres con mal pronóstico: tumores raros, pacientes que sufren recaídas o pacientes con cánceres refractarios, identificando nuevos tratamientos específicamente dirigidos al cáncer individual de cada niño. El programa se basa en el análisis genómico (*Whole Genome Sequencing*, WGS), en el análisis de ARN y en el de perfil de metilación. El estudio se hizo sobre un total de 250 niños con distintos tipos de cánceres agresivos. Con los análisis de todos los pacientes, fueron capaces de identificar 968 mutaciones. Los resultados obtenidos, fueron verdaderamente satisfactorios, ya que el 93,7 % de los niños eran portadores de al menos una mutación tanto en los cromosomas germinales como en los somáticos. De los 250 sujetos, el 71,4 % tenían mutaciones que podían ser utilizadas como dianas terapéuticas, y el 5,2 % obtuvo un diagnóstico distinto al inicial, asegurando así un mejor punto de vista para su futuro tratamiento.<sup>(21)</sup>

Actualmente, se están llevando a cabo estudios en centros académicos y grupos cooperativos donde se obtiene material genético del tumor para su estudio por exoma (o en ocasiones genoma) y transcriptoma en búsqueda de nuevos blancos terapéuticos modulables farmacológicamente y los pacientes que los demuestran reciben un tratamiento dirigido si la droga está disponible y fue estudiada en pediatría, al menos en fases iniciales<sup>8</sup>. Sin embargo, por ahora sólo se han estudiado pacientes en estados muy avanzados de su enfermedad

y el impacto de estos tratamientos no tuvo el resultado esperado.<sup>(17)</sup>

Los autores consideran que dados los resultados obtenidos en estos y otros estudios, la oncopediatria de precisión ofrece esperanzadoras opciones diagnósticas y terapéuticas al cáncer infantil, sobre todo los altamente agresivos y recidivantes, pero también se hace necesario realizar otros estudios, ampliar el espectro y enfoque de atención, para obtener nuevos resultados y perfeccionar los obtenidos hasta el momento, a fin de encontrar tratamientos específicos e individualizados al cáncer pediátrico, extendiendo y mejorando la calidad de vida de los infantes que lo padecen.

#### **Ventajas de la medicina de precisión aplicada a la oncopediatria:<sup>(7)</sup>**

- La caracterización molecular ha permitido clasificar mejor los tumores, entender mejor la fisiopatología de estos y determinar factores genéticos con implicación pronóstica.<sup>(7)</sup>
- Los investigadores han ido desarrollando moléculas dirigidas frente a determinadas alteraciones moleculares que se repiten en el cáncer y que han logrado cambiar radicalmente el pronóstico de algunas enfermedades. El desarrollo de estos fármacos requiere inicialmente una investigación preclínica, para demostrar primero la implicación de un biomarcador en el desarrollo de la enfermedad, así como la actividad de la molécula a estudio en la patología con dicho biomarcador.<sup>(7)</sup>
- Es más precisa, científica, segura y eficaz, haciendo un gran énfasis en la prevención, puesto que el conocimiento del perfil genético de un paciente conducirá a identificar igualmente algunos de los factores de predisposición a una enfermedad. La prevención, con base en datos genéticos, se convierte así en una nueva herramienta médica.<sup>(22)</sup>
- Tiene el potencial de detectar precozmente la aparición de la enfermedad, de aumentar la adherencia de los pacientes a su tratamiento al disminuir los efectos secundarios de un medicamento, de mejorar su salud de manera general, y de obtener una visión global de la enfermedad, del pronóstico, así como de la atención requerida.<sup>(22)</sup>
- Permite la correcta prescripción desde el inicio del tratamiento.<sup>(14)</sup>
- También tiene un impacto importante en el campo de la investigación farmacéutica al mejorar la selección de blancos potenciales para el descubrimiento de nuevos medicamentos, al reducir el costo y la duración de los ensayos clínicos y al evitar que medicamentos ya aprobados sean retirados del mercado a causa de su efecto secundario o de su toxicidad.<sup>(22)</sup>
- Desde el punto de vista de salud pública, la medicina personalizada o de precisión incrementa la eficiencia ya que al conocer los perfiles moleculares se descartarán los tratamientos que no reporten beneficios al paciente, evitando gastos innecesarios y complicaciones que comprometen la calidad de vida.<sup>(14)</sup>
- Su adopción por los médicos ofrece ventajas sustanciales como: la actualización permanente de sus conocimientos; progresión en la comprensión acerca de los métodos científicos y en ser más críticos cuando utilicen datos; incrementar su confianza en las decisiones relacionadas con la gestión; aumentar su capacidad para utilizar las fuentes de información bibliográficas y sus hábitos de lectura, y reforzar la cohesión de los equipos clínicos al establecer un marco objetivo de funcionamiento.<sup>(22)</sup>

#### **Escépticos y detractores**

No obstante, en su escollado camino a convertirse en una propuesta estratégica a patrocinar por los sistemas de salud debe enfrentar a no pocos escépticos y detractores. Algunos ven con escepticismo y manifiestan: “Si el salto de un sistema centrado en la persona a uno centrado en la enfermedad ya es bastante problemático, el salto a un sistema centrado en el gen es absolutamente irracional”.<sup>(22)</sup>

Otros detractores aseveran: “La promesa utópica de que la medicina deje de ser una práctica con incertidumbre para convertirse en una ciencia exacta es sin duda atractiva pero, hoy por hoy, solo representa humo tecnocientífico que vende la industria a ingenuos políticos para introducir, a precio de oro, nuevos fármacos y conseguir, a bajo precio, los millones de datos que genera el sistema sanitario”.<sup>(22)</sup>

Por otra parte, otros arremeten y denuncian: agravará la inequidad entre grupos y países y nunca permitirá solucionar los problemas de morbilidad y mortalidad de las poblaciones, que están fundamentalmente causados por las conocidas determinantes sociales.<sup>(22)</sup>

Dicho esto, es de comprender que los postulados de la medicina de precisión y la medicina basada en la evidencia (MBE) estarán bajo escrutinio permanente de la comunidad científica en relación a: su racionalidad conceptual y lógica, su sustento empírico, y sobre todo el realismo de sus propuestas finales y el ajuste de los medios que propone, todo ello, al margen de los paradigmas economicistas o de gestión comercial que amenazan con invadirlo continuamente.<sup>(22)</sup>

Los autores consideran que la medicina personalizada y de precisión no representa un nuevo paradigma, ni tampoco un enfoque emergente con respecto a las corrientes de razonamiento médicos precedentes como la Medicina basada en evidencias, sino una continuidad de sus promotores en la búsqueda de una mayor

certidumbre científica aplicada a los pacientes individuales en medicina.

### Desafíos

Es necesario nuevamente poner todos los esfuerzos en optimizar las relaciones inter-institucionales para el aprovechamiento de la tecnología disponible en centros vinculados y evitar la duplicación en la compra de equipamientos de alto costo.<sup>(17)</sup>

La formación de recurso humano capaz de manejar estas tecnologías es un desafío mayor para países como el nuestro. Estas tecnologías han integrado a los profesionales de la bioinformática como un actor más dentro del equipo de salud. Se necesitan especialistas en estas disciplinas formados en el campo de la genómica. Los pediatras clínicos y especialistas deberían conocer más en profundidad esta disciplina que se perfila como un componente de la práctica cotidiana en un futuro cercano.<sup>(17)</sup>

### Perspectivas futuras

Pero es absolutamente necesario promover la implementación de nuevas estrategias de tratamiento de estas enfermedades y trasladar a la práctica clínica diaria los avances en investigación. Pues, pese a la mejoría de las cifras de supervivencia en las últimas décadas, el cáncer infantil continúa siendo la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia en los países de rentas altas. A ello se suman, además, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos a corto y largo plazo.<sup>(7)</sup>

Es necesaria la implicación de las agencias reguladoras en el desarrollo de nuevos fármacos para la población pediátrica, permitiendo el estudio de medicamentos basados en el mecanismo de acción más que por patologías, pudiendo así incluirse en los estudios pacientes con enfermedades poco prevalentes como es el cáncer pediátrico. Del mismo modo, la colaboración entre países facilita la puesta en marcha de ensayos clínicos internacionales donde puedan ser incluidos pacientes pediátricos independientemente de su país de residencia.<sup>(7)</sup>

Es interesante mencionar que mucha ayuda se está dedicando al desarrollo de esta disciplina terapéutica en pro de lograr su máximo desarrollo, pero también para garantizar el acceso a los medicamentos que resultan de la investigación, desarrollo e innovación.<sup>(14)</sup>

Actualmente, existen plataformas internacionales de colaboración entre clínicos e investigadores, la industria, las agencias reguladoras y los pacientes cuyo objetivo es mejorar el desarrollo de nuevos medicamentos diana en el cáncer infantil. Trabajando de manera conjunta, estos organismos se encargan de detectar los problemas y limitaciones actuales en la investigación y buscar soluciones que permitan mejorar las estrategias para que el mayor número de pacientes puedan beneficiarse de los avances y favorecer que los niños y adolescentes con cáncer puedan ser incluidos en ensayos para el estudio de nuevos fármacos.<sup>(7)</sup>

De la misma manera, no debemos olvidar que la mayor parte de los pacientes que se diagnostican de cáncer infantil residen en países de rentas bajas, por lo que es fundamental mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, así como incrementar la cooperación entre países para favorecer su inclusión en ensayos clínicos con el fin de aumentar la supervivencia de la mayoría de los niños y adolescentes con cáncer a nivel mundial.<sup>(7)</sup>

En un marco colaborativo internacional, el desarrollo de nuevas terapias abre la vía para la mejora de los índices de supervivencia de los pacientes que se diagnostican de un cáncer infantil o del adolescente. Del mismo modo, debemos trabajar en reducir el perfil de toxicidad de los tratamientos oncológicos sin comprometer las tasas de curación; nuestro objetivo no se centra únicamente en la curación, sino también en que los supervivientes alcancen la edad adulta con una buena salud física, psíquica y social, y por tanto logren además una adecuada calidad de vida.<sup>(7)</sup>

Tengamos presente que la atención médica es costosa y que la gran mayoría de pacientes con las denominadas enfermedades crónicas, degenerativas y no contagiosas, consumen recursos a gran escala. Dicho esto, si sería muy oportuno y conveniente la consolidación de un nuevo modelo de atención en salud basado en una medicina de predicción, personalizada y más eficiente, pero que principalmente garantice un manejo prudente de los recursos, pero con la mejor eficacia deseada.<sup>(14)</sup>

### Medicina y Oncología de precisión en Cuba

El día 26 de abril de 2018 tuvo lugar la reunión Medicina de Precisión en Cuba: Retos y Perspectivas y asistieron representantes de instituciones de referencia del Sistema Nacional de Salud y de BioCubaFarma. Participaron además representantes extranjeros de alto nivel de España y EEUU. En la sesión de la mañana se abordó el panorama global de la medicina de precisión en la era de la medicina genómica. En la sesión de la tarde se trató la Medicina de Precisión en Cuba: Fortalezas y Desafíos. Finalmente, la DrC. Beatriz Marcheco, directora del Centro Nacional de Genética Médica y Presidenta de la Sociedad de Genética Humana expuso la propuesta de Medicina de precisión en Cuba: fortalezas y desafíos.<sup>(10)</sup>

La estrategia de nuestro país en el área de la medicina de precisión, está centrada en mejorar la salud de la población como principal criterio de evaluación. Implicará la integración de todas las capacidades humanas

e institucionales de las que dispone el país e implicará el desarrollo de capacidades propias, transferencia tecnológica y formación de recursos humanos. La reunión se convirtió en un espacio de intercambio fructífero en el que se discutieron los principales componentes de la estrategia cubana.<sup>(10)</sup>

## CONCLUSIONES

El presente trabajo nos permitió comprender que existen tipos de cáncer altamente diferenciados cuyos efectos sobre cada paciente son diferentes y a menudo cambian en el curso de la enfermedad. En respuesta a ello nace la oncología de precisión. La cual, a través del uso de herramientas genómicas de nueva generación, ha llegado actualmente a la práctica pediátrica planteando nuevas oportunidades y desafíos, trayendo múltiples beneficios a los pacientes y sus familias trascendiendo ya los límites de la investigación pura y llegando a la individualidad del paciente y su enfermedad, no sólo para el diagnóstico y la terapéutica, sino también para la predicción y prevención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de autores. De la sanación a la medicina de precisión: la historia de la oncología. 2019. [aprox. 18 p.]. <https://www.conosur.bayer.com/es/la-historia-de-la-oncologia>
2. López Catá FdeJ, Matos Santisteban MA, Escobar Rodríguez I. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos diagnosticados con cáncer en la provincia de Camagüey entre 2014-2018. 2021, 5(1): [aprox. 15 p.]. <http://www.revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/59>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2020. [aprox. 2 p.]. <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
4. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario Estadístico Villa Clara 2018 Camajuaní. [aprox. 2 p.]. [http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/anuario\\_est\\_municipal/05\\_camajuani\\_1.pdf](http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/anuario_est_municipal/05_camajuani_1.pdf)
5. Jeff A, Nita S. Estudios de medicina de precisión para cáncer: Una nueva era. 2015: [aprox. 8 p.]. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/medicina-de-precision-estudios>
6. Sociedad Española de Oncología Médica. ¿Qué es la Medicina de Precisión?. 2014: [aprox. 10 p.]. <https://seom.org/100338-informacion-al-publico-medicina-de-precision/medicina-de-precision>
7. Domínguez Pinilla N. Hacia la Oncología de precisión en Pediatría, iniciando el camino. Rev Pediatr Aten Primaria. 2021; 23(1): [aprox. 8 p.]. <https://pap.es/articulo/13387/hacia-la-oncologia-de-precision-en-pediatria-iniciando-el-camino>
8. Vidal Ledo MJ., Morales Suárez IdelR, Menéndez Bravo JA, González Cárdenas LT., Portuondo SM. Medicina de precisión personalizada. Educ Med Super . 2020 Mar; 34(1): [aprox. 5 p.]. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21412020000100019&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412020000100019&lng=es).
9. Sylvester Comprehensive Cancer Center. Medicina de precisión.. 2021: [aprox. 15 p.]. <https://umiamihealth.org/es/sylvester-comprehensive-cancer-center/tratamientos-y-servicios/medicina-de-precision>
10. Izquierdo T. Medicina de precisión en Cuba: retos y perspectivas. 2018: [aprox. 8 p.]. <https://articulos.sld.cu/genetica/archives/3651>
11. NetMD. Medicina de precisión contra el cáncer infantil. 2019: [aprox. 4 p.]. <https://salud.carlosslim.org/medicina-de-precision-contra-el-cancer-infantil/>
12. Colectivo de autores. El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. 2016 May: [aprox. 5 p.]. <https://www.analesdepediatria.org/es-el-nuevo-reto-oncologia-secuenciacion-articulo-resumen-S1695403316301990>
13. Belén D. La medicina de precisión se amplía al cáncer infantil. 2020: [aprox. 5 p.]. <https://revistas.economista.es/amp/sanidad/2020/junio/la-medicina-de-precision-se-amplia-al-cancer-infantil-CK3286352>
14. Aguilar Cartagena A. Medicina personalizada, medicina de precisión, ¿cuán lejos estamos de la perfección?.

2015 Oct; 5(2): [aprox. 17 p.]. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n2\\_2015/pdf/a01v05n2.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n2_2015/pdf/a01v05n2.pdf)

15. ASCO 2020. Un enfoque de medicina de precisión a gran escala aplicado con éxito a los cánceres pediátricos de mal pronóstico. 2020: [aprox. 15 p.]. <https://ecancer.org/es/news/17898-asco-2020-un-enfoque-de-medicina-de-precision-a-gran-escala-aplicado-con-exito-a-los-canceres-pediatricos-de-mal-pronostico>

16. Madero L. Medicina de precisión en oncología pediátrica. 2018 Mar: [aprox. 7 p.]. <https://drluismadero.com/medicina-de-precision-en-oncologia-pediatrica/>

17. Cantada Guillermo I. La medicina de precisión en la práctica pediátrica. 2018 : [aprox. 5 p.]. [http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2018/xxv\\_4\\_311.pdf](http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2018/xxv_4_311.pdf)

18. Alonso J, Robledo C. Programa de medicina de precisión de oncología pediátrica.. 2019: [aprox. 20 p.]. [https://www.instituto-roche.es/recursos/noticiasmedicinapersonalizada/788/Programa\\_de\\_Medicina\\_de\\_Precision\\_contra\\_el\\_cancer\\_infantil\\_avanzado](https://www.instituto-roche.es/recursos/noticiasmedicinapersonalizada/788/Programa_de_Medicina_de_Precision_contra_el_cancer_infantil_avanzado)

19. López CM. ASCO insta a potenciar la precisión en tumores pediátricos. 2020: [aprox. 15 p.]. <https://gacetamedica.com/investigacion/oncologia/asco/asco-insta-a-potenciar-la-precision-en-tumores-pediatricos/>

20. PRONUS. La medicina de precisión facilita el diagnóstico y tratamiento de tumores cerebrales pediátricos. 2020: [aprox. 17 p.]. <https://www.elhospital.com/temas/La-medicina-de-precision-facilita-el-diagnostico-y-tratamiento-de-tumores-cerebrales-pediatricos%2B117474>

21. Instituto Roche. Programa de Medicina de Precisión contra el cáncer infantil avanzado.. 2020: [aprox. 8 p.]. [https://www.instituto-roche.es/recursos/noticiasmedicinapersonalizada/788/Programa\\_de\\_Medicina\\_de\\_Precision\\_contra\\_el\\_cancer\\_infantil\\_avanzado](https://www.instituto-roche.es/recursos/noticiasmedicinapersonalizada/788/Programa_de_Medicina_de_Precision_contra_el_cancer_infantil_avanzado)

22. Colectivo de autores. Centro de Investigación de Medicina de Precisión. 2020: [aprox. 15 p.]. <https://medicina.usmp.edu.pe/investigacion/centros-investigacion-fmh/medicina-de-precision.html>

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Curación de datos:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Análisis formal:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Investigación:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Metodología:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Redacción - borrador original:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

*Redacción - revisión y edición:* Dionis Ruiz Reyes, Néstor Miguel Carvajal-Otaño, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.