

ORIGINAL

Pediatric oncology: past, present, and future

La oncopediatria: pasado, presente y futuro

Néstor Miguel Carvajal-Otaño¹ , Dionis Ruiz Reyes¹  , Madyaret Águila Carbelo¹ , Adriel Herrero Díaz¹ , Ileana Beatriz Quiroga López¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara. Cuba.

Citar como: Carvajal-Otaño NM, Ruiz Reyes D, Águila Carbelo M, Herrero Díaz A, Quiroga López IB. Pediatric oncology: past, present, and future. South Health and Policy. 2025; 4:233. <https://doi.org/10.56294/shp2025233>

Enviado: 15-06-2024

Revisado: 24-10-2024

Aceptado: 04-04-2024

Publicado: 05-04-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Dionis Ruiz Reyes 

ABSTRACT

The infantile cancer has a marked importance in the environment of the pediatrics; since it is the second cause of mortality in the childhood. The oncopediatria has gone perfecting the diagnosis and the treatment protocols, getting better indexes of survival. At the present time, the advances in the technical diagnose and therapies facilitate a significant increment of survivors among the sick cancer infantojuveniles. He was carried out the present bibliographical revision with the objective of characterizing the evolution of the Oncopediatria. For the achievement of this objective 15 bibliographies were consulted. The improvement of the survival of the patients is not due to the improvements diagnose, therapeutic and assistance, to a decrease of the incidence. The future of the oncopediatria is directed to less toxic, more effective and more selective treatments; and to be able to identify the patients for their genetic profile predicting if they will respond or not to certain drug or outline.

Keywords: Evolution; Oncopediatria; Treatments.

RESUMEN

El cáncer infantil tiene una marcada importancia en el ámbito de la pediatría; ya que es la segunda causa de mortalidad en la infancia. La oncopediatria ha ido perfeccionando el diagnóstico y los protocolos de tratamiento, consiguiendo mejores índices de supervivencia. En la actualidad, los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas posibilitan un incremento significativo de supervivientes entre los enfermos infantojuveniles de cáncer. Se realizó la presente revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar la evolución de la Oncopediatria. Para el logro de este objetivo fueron consultadas 15 bibliografías. La mejoría de la supervivencia de los pacientes se debe a las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales, no a una disminución de la incidencia. El futuro de la oncopediatria está dirigido a tratamientos menos tóxicos, más eficaces y más selectivos; y poder identificar a los pacientes por su perfil genético prediciendo si responderán o no a determinada droga o esquema.

Palabras clave: Evolución; Oncopediatria; Tratamientos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es responsable de más del 12 % de todas las causas de muerte en el mundo, conforme la esperanza de vida en el planeta va mejorando, la incidencia de cáncer se incrementa en relación a múltiples factores,

como la mayor exposición de los individuos a factores de riesgo cancerígenos, la reducción de las tasas de mortalidad y natalidad, con la prolongación de la expectativa de vida y el envejecimiento de la población llevan al aumento de la incidencia de las dolencias crónico-degenerativas, especialmente las cardiovasculares y el cáncer.⁽¹⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.⁽²⁾

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.^(3,4)

La Oncología Pediátrica surgió como una especialidad dentro de la Oncología, como lógica consecuencia de las diferencias existentes entre las neoplasias infantiles y el cáncer de los adultos, en lo concerniente a etiología, histología y evolución.⁽⁵⁾

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.^(3,4)

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.⁽³⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostica cáncer a cerca de 400 000 niños y adolescentes de entre 0 y 19 años. La incidencia de cáncer en pacientes infantojuveniles fluctúa cada año entre 1,5 % y 2 % de todos los diagnósticos de cáncer que se realizan en el mundo, y la mortalidad aproximada es de 3,6-3,8 por cada 10 000 habitantes. Los tipos de cáncer más comunes en este grupo poblacional son las leucemias, el cáncer encefálico, los linfomas y los tumores sólidos como el neuroblastoma y los tumores de Wilms.^(6,7)

La incidencia media anual en Europa es de 140 casos por millón de niños, pero esta enfermedad representa la primera causa de muerte en niños en los países desarrollados.⁽¹⁾

La tasa mundial ajustada por edades (a la población estándar de OMS) fue de 132 por 100 000 habitantes y para Cuba fue 129 por 100 000. Según esta cifra y en una relación descendente de países según sus tasas de mortalidad por cáncer, Cuba se ubica en el lugar 103 entre los 193 países del mundo reportados en el informe, y se encuentra por debajo de la media mundial. La población cubana ocupa el lugar 15 en Las Américas y el sexto

en el Caribe, precedida por Bolivia, Granada, Perú, Uruguay, Jamaica, Antigua y Barbuda, Argentina, Paraguay, Honduras, Canadá, Chile, Barbados, Estados Unidos y República Dominicana, en ese orden.⁽⁸⁾

Por lo tanto, podemos afirmar que, en Cuba, gracias al desarrollo alcanzado por la salud pública, estas enfermedades se comportan de forma similar al mundo desarrollado. El cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en personas de 1 a 18 años de edad después de los accidentes. Al año se diagnostican alrededor de 300 casos nuevos, con algunas variaciones anuales. Los cuales son tratados en alguno de los 9 centros destinados a la atención oncohematológica existentes en el país. De ellos, la mayor parte (70 %) son leucemias, seguidos de linfomas, y en tercer lugar, tumores del sistema nervioso central.^(3,4,6)

En el 2018, el cáncer fue la primera causa de muerte por enfermedad en niños y adolescentes cubanos de uno a 18 años, con un incremento de la mortalidad de 17 fallecidos en 2017 a 24 en 2018.⁽⁷⁾

En la provincia de Villa Clara, según el último Anuario Estadístico de Salud, se diagnosticó una tasa de mortalidad por tumores malignos de 218,2 para un total de 1 696 pacientes con cáncer, de ellos 81 en menores de 18 años.⁽⁹⁾

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.⁽¹⁰⁾

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.

En la actualidad, los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas posibilitan un incremento significativo de supervivientes entre los enfermos infantojuveniles de cáncer, hasta 80 % a los cinco años del diagnóstico. En Cuba las estadísticas de supervivencia son similares, a pesar de que aproximadamente 50 % de los pacientes llegan a los servicios especializados de oncopediatria del país en estadios avanzados de la enfermedad, sobre todo desde las provincias que no cuentan con centros de referencia.⁽⁷⁾

El diagnóstico, tratamiento, calidad de vida y recuperación de los infantojuveniles con cáncer ha evolucionado a lo largo de la historia; debido a la realización de grupos investigativos y proyectos en diversos países, que permite una comprensión de los distintos cánceres, su evolución y la utilización de nuevas técnicas de tratamiento, así como, financiar el bienestar de estos niños. Por la importancia que tiene la documentación del desarrollo y evolución de la Oncopediatria es que se decide realizar la siguiente revisión bibliográfica, que tiene como objetivo caracterizar la evolución de la Oncopediatria.

DESARROLLO

Generalidades de la Oncología Pediátrica

El cáncer en edad pediátrica es raro, su incidencia anual es de 12,45 x 100 000 niños; según los datos proporcionados por el RNTI-SEOP, el cáncer infantil más frecuente es la leucemia aguda (30 %). Casi el 80 % de las leucemias son linfoblásticas agudas (LLA) y alrededor del 18 % son leucemias agudas mieloblásticas (LMA). Le siguen en frecuencia: los tumores del sistema nervioso central (21,7 %), que constituyen casi una cuarta parte de todos los tumores infantiles, y los linfomas (12,7 %) que, en menores de 15 años, son mayoritariamente no Hodgkin (62 %), incluyendo el linfoma de Burkitt. El 18 % de los tumores infantiles son embrionarios, como el neuroblastoma (9 %) y el tumor de Wilms (5 %). El retinoblastoma (3 %), los tumores hepáticos (1 %) y los tumores germinales, también pertenecen a este grupo. Los tumores óseos malignos representan el 6 % de los cánceres infantiles, los dos más frecuentes: el osteosarcoma y el tumor de Ewing.^(3,11)

Existen 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.⁽³⁾

En todos los centros oncológicos pediátricos se utilizan las tres herramientas clásicas para el tratamiento del cáncer: cirugía, radioterapia y quimioterapia.⁽⁵⁾

Los autores coincidimos con las diferentes bibliografías tratadas y planteamos que la cirugía constituye el arma fundamental para el tratamiento de los tumores sólidos principalmente los tumores del SNC, hepatoblastoma, y sarcomas óseos y/o de partes blandas. Además que la terapia radiante, cuya aplicación ha tratado de restringirse como recurso terapéutico por las secuelas inaceptables que provoca en la niñez, tiene su indicación precisa en tumores del SNC, y limitada solamente a algunas variedades de los Rbdomiosarcomas (RMS), Nefroblastomas y estadios avanzados del Linfoma de Hodgkin. Además resaltamos que la poliquimioterapia utilizada como adyuvancia o neo-adyuvancia es indudablemente el arma fundamental para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas pediátricas. Empleada a la Dosis Máxima Tolerada (DMT) en protocolos muy agresivos se convierte

en algunos esquemas en una alternativa amenazante de vida por la toxicidad que su uso implica.

La evolución de los distintos tipos de tratamiento a lo largo del tiempo revela diferencias muy notables entre el pasado y el presente y, sobre todo, permite adivinar un futuro en el que nuevas formas de abordaje diagnóstico y terapéutico logren aumentar la supervivencia, y puedan ofrecer tratamientos curativos para aquellas enfermedades que ahora no lo tienen.⁽¹²⁾

Inicios de la Oncología Pediátrica

Debido al número escaso de enfermos se puso de manifiesto la necesidad de organizar grupos cooperativos que permitieran la realización de estudios prospectivos con el fin de conocer la eficacia de los diversos tratamientos. El nacimiento de Grupos de Trabajo Nacionales e Internacionales de Oncología u Oncohematología Pediátricas permitió crear instituciones específicas destinadas a la recogida de datos y a la organización de estudios para aumentar los conocimientos sobre las distintas enfermedades.⁽¹²⁾

Esto motivó la necesidad de agrupar la mayor cantidad posible de pacientes con una determinada patología neoplásica para investigar sus características y poder extraer conclusiones con significancia estadística. Así surgió en el año 1969 el Nacional Wilms Tumor Study Group (NWTSG) con la participación de más de 50 instituciones de los Estados Unidos y Canadá que conformaron un grupo multidisciplinario de oncólogos, cirujanos, radioterapeutas, anatomopatólogos y estadísticos que diseñó protocolos prospectivos, randomizados y controlados. En el curso de tres décadas se logró ingresar en 5 estudios sucesivos más de 3000 niños con diagnóstico de Tumor de Wilms. El NWTSG logró simplificar, economizar y acotar el tratamiento del Tumor de Wilms.⁽⁵⁾

Dos años después, en 1971, el grupo europeo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) creó un capítulo similar para el tratamiento del nefroblastoma utilizando estrategias diferentes supeditadas a las características de la población en estudio, pero logrando idénticos resultados. Acorde con esta tónica se organizaron grupos similares para el estudio y tratamiento del resto de los tumores sólidos como por ejemplo los del Sistema Nervioso Central (SNC), Rbdomiosarcoma, el Sarcoma Ewing, el Hepatoblastoma, el Neuroblastoma, el Linfoma de Hodgkin, etc. publicando sus resultados y sugiriendo el tratamiento óptimo para cada una de estas las neoplasias.⁽⁵⁾

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.⁽³⁾

Las herramientas diagnósticas utilizadas derivaban, fundamentalmente, de la radiología convencional. Los estudios citológicos e histológicos, base del diagnóstico, fueron permitiendo conocer la estructura morfológica del tejido enfermo y, posteriormente sus características funcionales mediante el empleo de técnicas de tinción más idóneas.⁽¹²⁾

La Biología Molecular con toda la avalancha de conocimientos que nos ha permitido comprender muchos enigmas concernientes a la tumorigénesis. No en vano los últimos premio Nobel de medicina, fisiología, física y química otorgados por la Academia Sueca lo han sido a trabajos relacionados con la problemática del cáncer.⁽⁵⁾

En la década del 50 la descripción de Watson y Crick de la estructura de doble hélice del ADN y la posibilidad de desnaturalizarlo, es decir separar las dos hebras por medio del calor o modificando su PH y poder elaborar con oligonucleótidos sintéticos una cadena complementaria en espejo, vislumbraron las enormes posibilidades que la hibridación proporciona dando nacimiento a la era del ADN recombinante o de la ingeniería genética.⁽⁵⁾

Además, el mejor conocimiento del intrincado mecanismo del ciclo celular ha permitido identificar proteínas que intervienen en forma antagónica, las que favorecen la mitosis (oncogenes) y aquellas que interrumpen el proceso (genes supresores de tumores), lo que ha permitido definir al cáncer como una enfermedad genética provocada por estimulación de los oncogenes, por inhibición de los genes supresores de tumores o por una falla de los genes responsables de la reparación del ADN.⁽⁵⁾

Cuando se descubrieron las proteínas protagonistas de la muerte celular programada (apoptosis) se pudo comprobar las argucias y estratagemas a las que recurren las células neoplásicas para eludirla. Efectivamente cuando los mensajeros de la muerte arriban a los receptores de membrana de las células normales y de las neoplásicas, estas últimas se niegan a morir, eludiendo el mensaje en su intención de eternizarse. El mejor conocimiento de las características del enemigo es un requisito fundamental para poder derrotarlo en la batalla. Ahora sabemos que la célula neoplásica: acumula mutaciones en su genoma, activa oncogenes, inactiva genes supresores, modifica el ciclo celular, altera su fenotipo, crece y prolifera sin control, inhibe los mecanismos de la apoptosis y elude al sistema inmune. En base a todos estos conocimientos se pudieron desarrollar nuevas estrategias para intentar derrotar al cáncer: el uso de anticuerpos monoclonales como terapia selectiva para

bloquear receptores de tirosina-cinasas ha resultado muy efectivo en ciertos tipos de leucemias y sarcomas del tracto gastrointestinal. - el conocimiento de los factores que influyen en la angiogénesis tumoral, mecanismo mediante el cual la célula neoplásica puede crecer y metastatizar, ha permitido no solamente desarrollar drogas antiangiogénicas, sino individualizar un nuevo blanco: el endotelio vascular de los vasos provenientes de los tejidos sanos que irrigan al tumor. Esto dió origen a una nueva modalidad de tratamiento, la denominada terapia metronómica, consistente en la administración prolongada, ininterrumpida y a bajas dosis de diferentes quimioterápicos.⁽⁵⁾

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.⁽²⁾ Antes de la aplicación de la radioterapia y quimioterapia, la cirugía constituía el único tratamiento posible de los tumores sólidos; no obstante, solo un pequeño porcentaje de pacientes con tumores localizados se curaban.⁽⁹⁾ 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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

El inicio de la quimioterapia, a mitad del siglo pasado, inauguró una era de mejoría en el pronóstico de las enfermedades malignas infantiles. La mayoría de cánceres son sensibles a la quimioterapia. El tratamiento con quimioterapia obedece a protocolos precisos para su ejecución necesita un equipo de salud especializado en este tipo de tratamiento. El diagnóstico debería ser confirmado definitivamente antes de empezar el tratamiento.^(1,12)

En el pasado la cirugía y la radioterapia eran ampliamente utilizadas en el tratamiento de los linfomas no Hodgking, 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.⁽³⁾

Distintos medicamentos fueron utilizados con éxito variable en diversos tipos de cáncer, generalmente, en combinaciones empíricas, logrando remisiones parciales o totales y aumentos de la supervivencia en determinados tumores.⁽¹²⁾

Hasta hace treinta años, la leucemia aguda era considerada una enfermedad inevitablemente fatal. Se podían conseguir remisiones temporales que después no podían mantenerse. Pero se han ido desarrollando nuevas estrategias de tratamiento que han aumentado el índice de supervivencia.⁽³⁾

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.⁽³⁾

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 excelente pronóstico con supervivencias de alrededor del 90 %.⁽³⁾

Hemos visto como las distintas técnicas (cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc.) desde años atrás se utiliza como tratamiento a pacientes pediátricos. Estas técnicas no quedaron en el pasado sino que aún en la actualidad se siguen utilizando y perfeccionando. A continuación brindaremos más información acerca de este tema.

La Oncopediatría en la actualidad

La probabilidad de sobrevivir a un cáncer diagnosticado a edad pediátrica depende del país de residencia: en los países de ingresos altos, más del 80 % de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de solo el 15 % al 45 %.⁽⁶⁾

Esas tasas de curación más bajas se pueden deber al retraso en el diagnóstico o a la detección de la enfermedad cuando ya se encuentra en un estadio avanzado, la ausencia de diagnóstico preciso, la falta de tratamientos disponibles, el abandono de las pautas terapéuticas, la muerte por la toxicidad (los efectos secundarios) causada por los medicamentos y las recidivas evitables.⁽⁶⁾

En 2018, la OMS puso en marcha, junto con algunos asociados, la Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil,

que ofrece a los gobiernos asistencia técnica y en materia de liderazgo para establecer y mantener programas de calidad para atender a los niños con cáncer. La finalidad de esta iniciativa es alcanzar una tasa de supervivencia de, como mínimo, el 60 % en todo el mundo de aquí a 2030, es decir, prácticamente duplicar el porcentaje actual y salvar así un millón más de vidas infantiles en los próximos diez años.⁽⁶⁾

La carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas con cuatro eventos definidos: iniciación, promoción, conversión y progresión. Con los biomarcadores, la epidemiología molecular puede monitorear los eventos genéticos desde el momento de la exposición hasta la aparición de la enfermedad, también permiten evaluar la interacción entre un sistema biológico y un agente ambiental químico, físico o biológico. Las causas del cáncer infantil son desconocidas y la prevención del cáncer infantil no es posible, los programas de detección precoz de Neuroblastoma no han mostrado un impacto en la supervivencia de los niños afectados. Hay cánceres infantiles que se asocian con transmisión genética relacionada con alteración cromosómica específica, como el retinoblastoma, neuroblastoma, Tumor de Wilms.⁽²⁾

Es indudable el desarrollo alcanzado actualmente en relación con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncopediátricas, lo que ha condicionado un aumento de la supervivencia en los últimos 20 años llegando 80 % de estos niños a las edades adultas. En Cuba, en este tema, se manifiestan estadísticas similares a las que se reportan en el mundo de forma general.⁽¹³⁾

Estos avances se acompañan de una mejora extraordinaria de las posibilidades diagnósticas, desde las técnicas de imagen hasta las de reconocimiento celular, muchas de ellas al alcance de la mayoría de los centros, aunque en todos los estudios cooperativos se haga necesaria la revisión centralizada. La resonancia magnética ha ido precisando las imágenes normales y patologías del organismo, y se acompaña en la actualidad de métodos isotópicos con glucosa radioactiva que permiten determinar la actividad metabólica de los tejidos, diferenciando lo normal y lo patológico, y suponiendo una herramienta de gran valor en los estudios de extensión. Esta técnica (tomografía por emisión de positrones [PET]) ya se ha mostrado valiosa en algunos tumores pediátricos, y está en estudio su aplicación definitiva en otras enfermedades. Por otro lado, el estudio mediante técnicas de biología molecular de la “enfermedad mínima diseminada” en medula ósea o sangre periférica permite conocer con mayor exactitud la extensión de la enfermedad y asumir como generalizada una alteración que, con métodos convencionales, se podía definir como localizada y quedar, por tanto, tratada de forma subóptima. Esta técnica entronca directamente con lo que sea llamado “biopsia líquida”, que consiste en la búsqueda de ADN circulante procedente de células tumorales mediante técnicas de PCR, mejorando la precisión diagnóstica de forma evidente.⁽¹²⁾

Todo ello ha cambiado la percepción del pediatra no dedicado a la atención al niño con cáncer. Un paciente oncológico pediátrico no es un enfermo condenado, sino el depositario de una vida por la que luchar y las interurrencias que se presentan a largo de la enfermedad y su tratamiento son ahora un objetivo terapéutico cuando hasta hace unos años eran consideradas una complicación objeto de compasión.⁽¹²⁾

Los avances terapéuticos en relación con el cáncer infantil han sido enormes en las últimas décadas. Estos avances han permitido un descenso de la mortalidad, casi un 60 % desde los años sesenta hasta finales del siglo pasado. En los últimos años, se ha mantenido esta tendencia decreciente. A pesar de esto, el cáncer sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de vida y hasta la adolescencia.⁽¹¹⁾

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 Linfoblástica, 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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

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).⁽³⁾

A lo largo de los últimos 20 años la utilización combinada de quimioterapia, radioterapia y cirugía en estudios coordinados y generalmente multicéntricos han incrementado significativamente la supervivencia a largo plazo de los tumores infantiles. 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.⁽³⁾

Los autores respecto a la información antes abordada podemos afirmar que la mejoría de la supervivencia no se ha debido a una disminución de la incidencia, sino a las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales, en general. Esto es, al incremento de la efectividad de la asistencia.

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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

No ha quedado atrás la inmunoterapia. Desde la estimulación inespecífica del sistema inmune, utilizada hace más de 40 años, mediante la administración continuada de BCR, hasta las aproximaciones actuales a la tecnología CAR-T, se ha recorrido un camino de tratamientos eficaces entre los que destacan los anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos expresados por las células tumorales. Experiencias con anti-CD20, anti-CD33 y otras, han mostrado su eficacia en el tratamiento de proliferaciones linfoides o mieloides. Más recientemente la posibilidad de inducir en los linfocitos T un receptor quimérico (*chimeric antigen receptor*[CAR]) para un antígeno expresado por las células tumorales, y provocar de ese modo una respuesta inmune celular, inductora de la muerte tumoral, ha inaugurado una nueva estrategia terapéutica para enfermedades consideradas refractarias a los tratamientos convencionales.⁽¹²⁾

El colectivo de autores quiere hacer énfasis en la actualidad, donde se han incorporado nuevos agentes antineoplásicos con la posibilidad de administrar megaterapia gracias al recurso del trasplante de stem cells (autotrasplante de médula ósea).

Además queremos destacar que las técnicas en la actualidad han permitido el avance en el tratamiento a pacientes pediátricos oncológicos y aún para el futuro se tiene pensado seguir investigando e ir creando nuevos programas y alternativas para curar la enfermedad en los niños y niñas que sufren de ella.

Futuro de la Oncopediatría

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.⁽³⁾

En este sentido, desde finales del siglo pasado se sabe que las células de, probablemente, todas las enfermedades malignas presentan alteraciones moleculares específicas que pueden ser dianas terapéuticas para medicamentos que actuarían preferentemente sobre el tumor y no sobre los tejidos normales, disminuyendo la toxicidad. Ejemplos de este tipo de fármacos son el imatinib, utilizado desde hace años en la leucemia mieloide crónica, pero también el dasatinib, el ibrutinib, el crizotinib y otros, alguno de ellos todavía en fase de experimentación.⁽¹²⁾

Esta estrategia terapéutica promete ocupar un lugar importante en el futuro tratamiento del cáncer infantil. Además de estos principios genéricos, el porvenir del tratamiento pasa por el conocimiento exacto de las alteraciones moleculares específicas de cada tumor individualmente, y la evolución de estas alteraciones en el curso del tratamiento.⁽¹²⁾

Este tipo de aproximación terapéutica, es conocida como «medicina de precisión».⁽¹⁰⁾ El concepto de medicina de precisión se refiere a la obtención de información de los genes, proteínas y características de una persona, a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

En oncología, la medicina de precisión aplicada permite la realización de análisis genómicos individualizados que pueden ser clave para el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, el campo de la oncología pediátrica aún no se ha beneficiado completamente de la medicina de precisión. Una de las razones se debe a que, al momento del diagnóstico, los pacientes pediátricos con cáncer tienden a presentar una menor frecuencia de mutaciones genómicas, en comparación con los adultos con cáncer. Además, hay un número limitado de ensayos y muy pocos candidatos para los mismos.⁽¹⁴⁾

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.⁽³⁾

En las últimas décadas, se está consolidando, especialmente en las unidades de Pediatría, el uso de progenitores obtenidos desde sangre de cordón umbilical para el trasplante de donantes no emparentados y se han creado bancos de cordón umbilical por todo el mundo. Las células precursoras en sangre de cordón tienen una composición y funcionalidad diferente a las de la médula ósea y la sangre periférica, que determina menos enfermedad injerto contra huésped, incluso cuando existe disparidad HLA. Entre sus desventajas se encuentra, por un lado, la disponibilidad de una sola unidad en cada procedimiento (uso único), la posibilidad de transmitir enfermedades congénitas no detectadas por la historia familiar o pruebas de laboratorio o la disparidad del tamaño con el receptor.⁽¹⁵⁾

Los autores queremos señalar que el futuro de la batalla contra el cáncer será librada mediante la identificación de los factores de riesgo, realizando exámenes de detección precoz, cambiando los estilos de vida, administrando medicamentos que eviten la progresión de la enfermedad, y con la determinación del perfil genético.

Cabe destacar que los tratamientos serán menos tóxicos, más eficaces y selectivos y podremos identificar a los pacientes por su perfil genético prediciendo si responderán o no a determinada droga o esquema utilizando una nueva disciplina: la Oncofarmacogenética.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

Las neoplasias infantiles eran raras en el siglo pasado. Debido a los pocos pacientes existentes se llegó al consenso de realizar proyectos investigativos con la colaboración de varios países en el mundo. Los medios diagnósticos han ido perfeccionándose; así como, los tratamientos y los protocolos de tratamiento y han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes. La mejoría de la supervivencia de los pacientes se debe a las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales, no a una disminución de la incidencia. El futuro de la oncopediatría está dirigido a tratamientos menos tóxicos, más eficaces y selectivos y poder identificar a los pacientes por su perfil genético prediciendo si responderán o no a determinada droga o esquema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aouad MA. Diagnóstico precoz del cáncer en el niño Manual de formación para los médicos del primer nivel de atención. [Internet]. 2010 [citado 2021 Ene 16]; 1(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/al-paciente/03092012_DIAGNOSTICO_PRECOZ_DEL_CANCER_EN_EL_NINO.pdf&ved=2ahUKEwjEgYafmrVxAhURQTABHYBWAAnwQFnoECCsQAQ&usg=AOvVaw1ORriglSSuD_SLoM7df_0Y
2. Colectivo de autores. De la sanación a la medicina de precisión: la historia de la oncología. [Internet]. 2019 [citado 2021 Ene 3]: [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.conosur.bayer.com/es/la-historia-de-la-oncologia>
3. Pacheco M, Madero L. Oncología Pediátrica. Psicooncología [Internet]. 2011 [citado 2021 Dic 18], 1(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/download/PSIC0303110107A/16417&ved=2ahUKEwie5sSEqbbxAhV2RDABHThVAX8QFnoECCcQAQ&usg=AOvVaw27ktpo-HbJtaaP9QsZyato&cshid=1624745769138>
4. Verdecia Cañizares C. Cáncer pediátrico en Cuba. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 [citado 2021 Dic 26]; 89(1): [aprox. 19 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000100001&lng=es.
5. Editoriales. Estrategias pasadas, presentes y futuras en oncología pediátrica. Med Inf [Internet]. 2017 [citado 2021 Dic 18]; [aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2007/xiv_2_084.pdf&ved=2ahUKEwjh36DZl7vxAhUytjEKHcE4DDoQFnoECCgQAQ&usg=AOvVaw0cRdb-QsWIS4h6mIUR7zNt&cshid=1624912797051
6. OMS. El cáncer infantil. [Internet] 2021 Feb [citado 2021 Dic 18]; [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
7. Pérez-Calleja NC, González-Díaz EC, Hernández-García F, Robaina-Castillo JI, Granados-Del Solar M, Rodríguez-García S. Proyecto “Por quien merece amor”, una aproximación extensionista al cáncer infantojuvenil en el municipio de Ciego de Ávila. Mediciego [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 18]; 26(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.medigraphic.com/>

pdfs/mediciego/mdc-2020/mdc203h.pdf&ved=2ahUKEwj-7lq6m7vxAhWKTjABHSXfDCUQFnoECCoQAQ&usg=AOvVaw1LBnbS3q6trHa3l37venBC&csid=1624913906285

8. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbén P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cub Sal Pub [Internet]. 2017 [citado 2021 Dic 21]; 36(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es

9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2020 [citado 2021 Dic 10]. [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

10. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario Estadístico Villa Clara 2018 Camajuaní. [Internet]. [citado 2021 Dic 15]: [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/anuario_est_municipal/05_camajuani_1.pdf

11. Álvarez-Guerra González L, Ortiz Carrodegua RA, Rodríguez Pino A. Algunas reflexiones sobre el cáncer de pulmón. Medicentro Electrónica [Internet]. 2017 [citado 2021 Dic 20]; 21(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2139/1953>

12. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. Pediatr Integral [Internet]. 2016 [citado 18 Dic 2021]; 10(7): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-09/tratamiento-del-cancer-en-pediatria-principios-de-la-terapia-multimodal/>

13. Fernández-Delgado R. La oncología pediátrica: pasado, presente y futuro. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2016 [citado 2021 Dic 20]; 85(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-la-oncologia-pediatria-pasado-presente-articulo-S1695403316302004>

14. Llantá Abreu MC, Grau Hablo J, Batarre Veá H. Calidad de Vida relacionada con la Salud en Oncopediatría: hacia una reflexión del tema. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2014 [citado 2021 Dic 21]; 13(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000300018&lng=es.

15. Pérez Ortega R. El presente y futuro de la oncología pediátrica en la era de la medicina de precisión. Medscape [Internet]. 2017 [citado 2021 Dic 21]: [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901212>

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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