



EDITORIAL

Avances y retos en la lucha contra el cáncer infantil

Advances and challenges in the fight against childhood cancer



I. Astigarraga

Servicio de Pediatría, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia, España

Disponible en Internet el 10 de diciembre de 2014

El cáncer representa la primera causa de muerte por enfermedad en niños y adolescentes en muchos países del mundo. La mayoría de los niños con cáncer viven en países con recursos sanitarios limitados. Gracias al descenso progresivo de la mortalidad infantil por infecciones o desnutrición, la lucha contra el cáncer se ha convertido en una prioridad de salud pública mundial¹. En la última década, se han desarrollado múltiples iniciativas internacionales para mejorar la atención a los niños con cáncer, la investigación y la formación de profesionales. Muchos países han ofrecido soporte financiero y político al desarrollo de estrategias nacionales, registros, acreditación de centros, definición de estándares de cuidados y elaboración de protocolos adaptados, junto a programas específicos de apoyo social y económico a las familias². Méjico es un buen ejemplo de los beneficios de los planes nacionales contra la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (desde 2006) y otras neoplasias malignas (2008), con un impacto muy favorable para aumentar las tasas de supervivencia y disminuir el abandono del tratamiento.

La distribución de los tipos de tumores es muy diferente en niños y adultos. Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en los niños (especialmente LLA), seguidas por los tumores cerebrales. El comportamiento biológico también es diferente en niños y adultos, incluso en tumores con histología similar o niños de distintas edades. La investigación clínica en estos tipos de cáncer, como se realiza en los artículos de Estrada-Padilla et al.³ y de Pardal-Souto et al.⁴ de esta revista, tiene mucha importancia para avanzar en el conocimiento del cáncer infantil.

La investigación para conocer las posibles causas que originan la transformación maligna de las células es compleja. El cáncer puede considerarse como una enfermedad genética que se desarrolla a partir de alteraciones del ADN que permiten la transformación de una célula normal en tumoral. En los últimos 5 años se han producido muchos avances gracias al proyecto «Genoma del cáncer infantil»⁵, que ha permitido descubrir muchas mutaciones somáticas que conducen al desarrollo del cáncer en niños. Se han identificado mutaciones, alteraciones epigenéticas y en la expresión del RNA en leucemias, tumores cerebrales y otros tumores sólidos. También se ha comprobado la heterogeneidad de muchos cánceres, compuestos por células malignas de clones diferentes, junto con otras células normales y del sistema inmune. Estos descubrimientos biológicos a nivel de genes, proteínas o vías implicadas en el cáncer infantil están permitiendo desarrollar ensayos clínicos para descubrir nuevos fármacos. A pesar del progreso, todavía muchos niños con cáncer mueren y la innovación en nuevas terapias seguras y efectivas es insuficiente. Además, existe inequidad en el acceso a estos nuevos tratamientos entre los diferentes países.

Los avances genómicos han permitido comprobar la importancia de estos factores en el desarrollo de las leucemias infantiles⁵. Aunque se ha establecido una relación clara entre ciertas enfermedades genéticas y mayor riesgo de padecer leucemia, la mayoría de los pacientes no tienen ninguna predisposición genética conocida. Existe correlación clara entre anomalías cromosómicas clonales, propiedades biológicas de células leucémicas y características clínicas, por lo que diversos marcadores genéticos se utilizan como factores pronósticos para ajustar la

Correo electrónico: itziar.astigarraga@osakidetza.net

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.001>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

intensidad del tratamiento⁶. Ciertas alteraciones moleculares como gen de fusión BCR/ABL, originado por la traslocación t(9;22), tienen importancia terapéutica. El descubrimiento de este defecto molecular permitió generar un nuevo tratamiento, el imatinib que ha conseguido muy buenos resultados en algunos tipos de leucemias. Recientemente se han producido aplicaciones interesantes relacionadas con la inmunoterapia como la generación de linfocitos transducidos con receptores quiméricos de antígeno (CAR).

Las leucemias son el resultado de factores genéticos y medioambientales, con un carácter multifactorial⁶. Acciones que ocurren prenatalmente, incluso a nivel de células germinales de progenitores, pueden generar efectos que se manifiestan tras periodos variables de latencia. En la investigación de las leucemias infantiles, el estudio de los determinantes genéticos es especialmente relevante. En el trabajo de Estrada-Padilla et al.³ publicado en esta revista, sobre 120 niños con LLA y 120 controles, el hallazgo de un número mayor de variantes fenotípicas menores en los casos de leucemia, plantea la hipótesis de la influencia de eventos prenatales y alteración de la fenogénesis, aunque no puede establecerse el valor etiopatogénico de las variantes fenotípicas observadas. El origen prenatal de las LLA ha sido también planteado en otros estudios que observan concordancia leucémica en gemelos monozigóticos⁶ o el hallazgo de células preleucémicas en el 63% de las muestras de sangre seca del *screening* neonatal de pacientes con LLA con una fuerte asociación con hiperdiploidia y bajo peso al nacer. Aunque estos hallazgos son interesantes, el proceso de oncogénesis es muy complejo e influyen otros factores epigenéticos que son reguladores de la expresión génica y agentes ambientales.

Los gliomas de bajo grado son los tumores cerebrales más frecuentes en la edad pediátrica, y la revisión retrospectiva de 111 casos realizada por Pardal-Souto et al.⁴ es muy representativa del comportamiento clínico de estos tumores. También se observa la importancia de factores genéticos en línea germinal en los tumores cerebrales, ya que 7 niños presentaban enfermedades genéticas predisponentes (neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa). El pronóstico depende fundamentalmente de la resección tumoral y todos los niños con extirpación quirúrgica completa (31 niños) sobrevivieron. Sin embargo, muchos tumores estaban localizados en áreas del cerebro que no se pueden operar o la cirugía asocia mucha morbilidad como en tronco encéfalo, vías ópticas o médula espinal, por lo que fueron necesarias otras terapias coadyuvantes como radioterapia o quimioterapia. Aunque la supervivencia global (88,3%) es favorable, el seguimiento todavía es corto y es probable que otros niños fallezcan por progresión tumoral y que aumenten las secuelas observadas.

Los trabajos publicados en este número sobre leucemias y gliomas⁴ apoyan la necesidad de avanzar en el estudio del

comportamiento biológico del cáncer infantil para buscar nuevas terapias más efectivas y seguras. Dentro del proyecto «Genoma en el cáncer infantil»⁵ se han realizado hallazgos interesantes en las leucemias tipo T y en los gliomas. En esta familia de tumores cerebrales se ha observado un número bajo de mutaciones pero se han identificado alteraciones genéticas en BRAF, RAF1, FGFR1, MYB, MYBL1, H3F3A y ATRX. También se han desarrollado modelos animales que indican la importancia de las vías MAPK/ERK y PI3K como dianas terapéuticas, ya que pueden ser bloqueadas con inhibidores específicos⁷. En los últimos años, se han puesto en marcha ensayos clínicos con nuevos agentes que actúan específicamente sobre las vías que aparecen alteradas en cada tumor, aunque sus resultados de efectividad y seguridad a largo plazo todavía no se conocen.

Una novedad interesante es que los nuevos fármacos se aplican para todos los tumores que comparten alteraciones en una misma ruta metabólica, aunque tengan histologías diferentes. Por ejemplo, alteraciones en MAPK/ERK se observan en gliomas de bajo grado, histiocitosis, melanomas y otros tumores, por lo que los inhibidores de RAF (dafrafenib, vemurafenib) o de ERK (trametinib) se están analizando en ensayos que incluyen distintos tipos de tumores. Son buenos ejemplos de medicamentos desarrollados desde la investigación en mecanismos básicos a la terapia molecular. Además, suponen un cambio en el manejo de los tumores infantiles basado clásicamente en los tipos histológicos y permiten «soñar» con una terapia más individualizada con mejores tasas de supervivencia y menos efectos adversos.

Bibliografía

1. Sullivan R, Kawalczyk JR, Agarwal B, Ladenstein R, Fitzgerald E, Barr R, et al. New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol.* 2013;14:e125–35.
2. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: The need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2014;11:e1001656.
3. Estrada-Padilla SA, Corona-Rivera JR, Sánchez-Zubieta F, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. *An Pediatr (Barc).* 2014;82:75–82.
4. Pardal Souto MJ, Hernández Marqués C, Lassaletta Atienza A, Ruano D, Cormenzana M, Madero L. Gliomas de bajo grado: revisión de 10 años. *An Pediatr (Barc).* 2014;82:68–74.
5. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, et al. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet.* 2012;44:619–22.
6. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: A genetic update. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3:16.
7. Berghold G, Bandopadhyay P, Bi WL, Ramkissoon L, Stiles C, Segal RA, et al. Pediatric low-grade gliomas: How modern biology reshapes the clinical field. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1845:294–307.