



Hacia la Oncología de precisión en Pediatría, iniciando el camino

Nerea Domínguez Pinilla

Sección de Oncología Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Publicado en Internet:
23-junio-2021

Nerea Domínguez Pinilla:
nere.mdc@gmail.com

En los últimos cincuenta años se han producido grandes avances en el campo de la Oncología. Gracias a las mejoras en el tratamiento del cáncer, en el momento actual la mayoría de los pacientes que se diagnostican de un cáncer en la infancia o la adolescencia se curan de su enfermedad. En nuestro país se han logrado en los últimos años índices de curación en torno al 85% de forma global¹. Sin embargo, en algunos tipos de cáncer infantil la probabilidad de alcanzar la remisión y la curación de la enfermedad es muy baja. Además, con las terapias clásicas (cirugía, quimioterapia y radioterapia), parece que hemos alcanzado un *plateau* en la curación de estas enfermedades.

Por otra parte, la curación del cáncer infantil tiene un alto coste, ya que los tratamientos clásicos tienen una elevada toxicidad tanto a corto plazo, pudiéndose producir importante morbilidad e incluso muerte durante el tratamiento, como a largo plazo. Hoy sabemos que el 80% de los supervivientes de cáncer infantil presentan alguna patología crónica o incapacitante a los 45 años de edad como consecuencia de su enfermedad o de los tratamientos recibidos, lo que condiciona de manera importante su salud y su calidad de vida². Ambos motivos suscitan la necesidad de progresar en el

desarrollo de la llamada Medicina personalizada u Oncología de precisión, en el grupo de pacientes en edad pediátrica.

El objetivo de la Oncología de precisión consiste en aplicar a la enfermedad concreta de cada paciente los fármacos apropiados, a las dosis que precisa y en el momento justo en que los necesita; es decir, que cada paciente reciba el tratamiento exacto que necesita su enfermedad, ni más ni menos.

El origen de la Medicina de precisión en Oncología se remonta al año 1998, en el que se demostró que el uso de imatinib (inhibidor de la tirosina-quinasa dirigido contra el reordenamiento BCR/ABL en la leucemia mieloide crónica) consiguió en monoterapia la remisión completa y sostenida cambiando radicalmente el paradigma de la enfermedad³.

Tras la publicación del proyecto Genoma Humano en 2001, en el que se obtuvo por primera vez la secuenciación de la totalidad de los genes del ser humano, el conocimiento de la Genética de las enfermedades ha sufrido una revolución. Este proyecto precisó una inversión de varios miles de millones de dólares, gracias a la colaboración entre investigadores de múltiples países, y un tiempo de aproximadamente 12 años⁴.

Cómo citar este artículo: Domínguez Pinilla N. Hacia la Oncología de precisión en Pediatría, iniciando el camino. Rev Pediatr Aten Primaria. 2021;23:123-5.

El desarrollo de 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.

La secuenciación de los primeros genomas del cáncer data del año 2006, a partir de dos de los tipos de cáncer más frecuentes en el ser humano, como son el cáncer de mama o de colon. 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. Esto permite que en unas pocas semanas se pueda disponer del perfil genético de un tumor, lo que acerca esta realidad a la práctica clínica diaria.

La caracterización molecular ha permitido clasificar mejor los tumores, entender mejor la fisiopatología de estos y determinar factores genéticos con implicación pronóstica. Al mismo tiempo, 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. En el caso de demostrarse, es necesario obtener evidencia clínica del efecto del fármaco en la patología *in vivo* en los pacientes por medio de ensayos clínicos.

Sin embargo, y 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 enlentece 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 (en cifras en 2020 se estimaron casi 280 000 casos de cáncer en adultos en España frente a 1100 casos de cáncer infantil). Este hecho hace que individualmente se trate de patologías que suscitan poco interés en la industria a la hora de desarrollar nuevos fármacos.

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.

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.

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 infantil⁵. 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.

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.

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.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Informe Mayo 2018. En: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas [en línea] [consultado el 22/06/2021]. Disponible en www.uv.es/rnti/informes.html
2. Record EO, Meacham LR. Survivor care for pediatric cancer survivors: a continuously evolving discipline. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:291-6.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-7.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, *et al.* The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291:1304-51.
5. Innovation for children and adolescents with cancer. En: Accelerate Platform [en línea] [consultado el 22/06/2021]. Disponible en www.accelerate-platform.org/about-us/