
Factores pronósticos en pediatría oncológica *Prognostic factors in oncological paediatrics*

J. Molina , M. Sagaseta de Ilurdoz, I. Lezaun

RESUMEN

En Pediatría Oncológica los factores pronósticos son cada vez más determinantes para delimitar el mayor o menor riesgo que la enfermedad tumoral pueda presentar, de forma que se pueda randomizar las diferentes terapéuticas en los distintos grupos en que se divide una determinada entidad nosológica. Con esta aplicación se pretende conseguir disminuir los efectos secundarios innecesarios, precoces o tardíos y mantener las curvas de supervivencia de forma ascendente.

En el presente trabajo nos referimos a los factores pronósticos en relación con el paciente afectado, con el propio tumor, con la histología del mismo e incluso con el plan de tratamiento propuesto en cada caso.

Por último se recoge brevemente el diagnóstico precoz en esta edad y cuáles son los puntos útiles a la hora de pautar una u otra terapéutica.

Palabras clave: Factores pronósticos. Pediatría. Supervivencia. Detección Precoz.

ABSTRACT

Prognostic factors are increasingly determinant in oncological paediatrics for delimiting the greater or lesser risk that might be represented by the tumoural disease, hence the different therapeutic treatments can be randomised in the different groups into which a specific nosological entity divides. By means of this application it is sought to achieve a reduction of unnecessary early or late secondary effects, and to keep the survival curves on the ascendant.

In this paper we refer to the prognostic factors in relationship to the affected patient, to the tumour itself, to its histology and even to the treatment proposed in each case.

Finally, we briefly include early diagnosis at this age together with the useful points when it comes to setting patterns for one or another therapeutic treatment.

Key words: Prognostic factors. Paediatrics. Survival. Early detection.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 159-165.

Unidad de Pediatría Oncológica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Correspondencia:
D. Javier Molina
Unidad de Pediatría Oncológica
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona

INTRODUCCIÓN

Los factores pronósticos (FP) pueden ser definidos como aquellos datos indicativos de la evolución que puede seguir un determinado paciente afectado por una enfermedad maligna. Estos datos pueden incluir varios parámetros tales como: supervivencia global, supervivencia libre de recaídas, posibilidad de recurrir a la enfermedad, complicaciones, etc.

Debemos tener muy presente que los primeros pasos de la Pediatría Oncológica se suceden sin tener para nada en cuenta los FP por desconocerlos totalmente. Las primeras valoraciones a este respecto se inician desde la Oncología en general con la aparición en la década de los 50 de la clasificación TNM, todavía vigente pero de alguna manera más ubicada en las neoplasias del adulto que en las de la edad infantil. Poco a poco van sucediéndose nuevas técnicas y conocimientos que cada vez nos permiten afinar dentro de un orden cuál va a ser el pronóstico de unas u otras determinadas enfermedades malignas en la edad pediátrica¹.

APLICACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

La utilidad de los FP se pueden esquematizar en la tabla 1. Los tres puntos más importantes son:

Tabla 1. Utilidad de los FP.

Predecir la supervivencia.
Planificar el tratamiento.
Evaluar la respuesta al tratamiento.
Comparar datos.
Definir categorías de los protocolos.
Facilitar la comunicación entre el personal sanitario.
Informar correctamente al paciente y/o los familiares.

1. Información al enfermo, o en este caso a la familia.

La identificación de los FP en cada una de las enfermedades que existen en la edad infantil van a permitir informar con cierta garantía que nuestras previsiones sobre el

pronóstico se van a cumplir, aunque debe quedar muy bien clarificado que hasta el momento actual todo son probabilidades y que la certeza no es ni mucho menos absoluta. Es evidente que lo que significa probabilidad para una colectividad, puede no darse en un determinado paciente. Debemos tener presente simultáneamente nuestro saber junto a nuestra prudencia. Sin recordar estas palabras, toda nuestra información puede provocar daño al paciente o familiar y cierto desprestigio para el propio médico.

2. Planificación del tratamiento.

El tipo de tumores más frecuentes en la edad infantil ha variado poco a lo largo de los años. Los FP ayudan cada vez más a poder optimizar cual es el tratamiento más idóneo en cada caso y evaluarlo en términos de costes, toxicidad y calidad de vida. No se puede generalizar sobre un tratamiento sino que dependiendo de los conocimientos que tenemos sobre una determinada enfermedad y su curso, la terapia a utilizar será mas o menos agresiva con el fin de conseguir los mejores resultados y los mínimos efectos secundarios.

3. Interpretación de los ensayos clínicos.

Debemos tener muy presente las muestras escogidas para los diferentes protocolos con el fin de asegurar que una diferente respuesta se deba a las propias características del paciente y no a los efectos del determinado esquema terapéutico en base a sus FP; de ahí que deban ser muestras amplias y la conveniencia siempre de formar parte de estudios randomizados a nivel de las sociedades científicas o incluso como ocurre en la edad pediátrica, formar parte de estudios colaborativos a nivel internacional¹.

CLASIFICACIÓN DE LOS FP

1. FP relacionados con el paciente.
2. FP dependientes del tumor.
3. FP relacionados con el tratamiento.

Aunque estos cuatro grupos son más que clarificadores en la edad adulta, quizás no lo sean tanto en la edad pediátrica por lo que vamos a comentar aspectos más relacionados con la población infantil.

Por lo general debemos tener en cuenta que en muchas ocasiones va a ser la

conjunción de más de uno de estos aparatos los que se impliquen en uno u otro determinado momento de la evolución de la enfermedad.

Si revisamos la historia de la Pediatría Oncológica encontramos datos que nos muestran los continuos avances en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias infantiles. Por ejemplo, la leucemia infantil se consideraba una entidad incurable en los años 50, alcanzando hoy día tasas de curación en torno al 75% en edades inferiores a los 15 años de edad^{2,3}. Cifras similares o incluso mejores se obtienen con tumores sólidos localizados, tales como el linfoma o el tumor de Wilms, y caminos más que esperanzadores en otras histologías como los tumores de partes blandas o los de origen simpático^{2,4}.

En el momento actual tanto la incidencia de cáncer en la edad infantil como la prevalencia del mismo, están en ascenso probablemente debido a un mejor y más precoz diagnóstico y a los tratamientos utilizados que han disminuido la mortalidad en estas edades respecto a la edad adulta. En el libro blanco de la Oncología de nuestro país quedan reflejadas las tasas de incidencia y de mortalidad por cáncer infantil distribuidas en diferentes cohortes⁵.

En la edad pediátrica, la mayor parte de la patología tumoral tiene un componente en su origen embrionario y por supuesto la genética cada vez está más involucrada como también ocurre en la

edad adulta. Los tumores de origen epitelial propios de los adultos se consideran infrecuentes en la edad infantil.

FP relacionados con el paciente

Se consideran factores pronósticos relacionados con el paciente:

1. La sintomatología.
2. La edad.
3. La presencia de enfermedades asociadas.
4. El estado inmunitario.

Los principales tipos de tumores en la edad pediátrica son: leucemias, tumores del Sistema Nervioso central, linfomas, neuroblastomas etc., tal y como queda reflejado en las progresivas revisiones del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) al que estamos adheridos los principales hospitales de nuestro país y que está en funcionamiento desde 1980 con sede en Valencia. Actualmente son cerca de 11.000 los casos registrados⁶. Conociendo en profundidad los tipos de tumores y la sintomatología que presentan podremos orientarnos con bastante certeza y con los medios a nuestro alcance ante qué determinado tumor nos encontramos, tal y como quede reflejado en la tabla 2 tomada de Navajas². Se encuentran grandes diferencias en la edad pediátrica a la hora de valorar este aspecto ya que el diagnóstico precoz es de suma importancia, pero son muchos los tumores que cuando se detec-

Tabla 2. Sintomatología más frecuente referida por los padres de niños con cáncer.

Sintomas y signos	Tipo de tumor
Drenaje de oídos	Histiocitosis, Rbdomiosarcomas
Fiebre y dolor óseo	Leucemia, sarcoma de Ewing
Vómitos y cefalea matutina	Tumor cerebral
Adenopatías persistentes	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
Mancha blanca ocular	Retinoblastoma
Edema de cara y cuello	Linfoma, Leucemia
Masa abdominal	Neuroblastoma, Wilms, Hepatob.
Palidez y fatiga	Leucemia y Linfoma
Cojera, dolor óseo	Osteosarcoma, Neuroblastoma
Hemorragia vaginal	Rbdomiosarcoma
Pérdida de peso	Linfoma no Hodgkin

tan ya se encuentran en un estadio demasiado avanzado y esto va a ser un FP negativo en la evolución de la enfermedad. Hoy día los FP van a estar relacionados con el tumor una vez diagnosticado lo que va a llevarnos a investigar una serie de datos de citogenética, inmunofenotipo, biología molecular, etc. con los que se podrá afinar en profundidad la evolución.

La edad tiene gran importancia. Así, las leucemias linfoblásticas agudas en niños menores de 1 año tienen un pronóstico infausto; entre el año de edad y los 15 años el resultado de las series es muy esperanzador para empeorar nuevamente por encima de estas edades. En los neuroblastomas, si la edad es menor de 1-2 años, no es raro asistir a regresiones espontáneas de estos tumores. Además, dependiendo de la edad, los tratamientos pueden y deben modificarse; así en niños en los que hace años la radioterapia se utilizaba de forma más o menos rutinaria, hoy se ha limitado al máximo con el fin de evitar graves efectos secundarios sin modificar los éxitos de otras armas terapéuticas¹.

La presencia de enfermedades asociadas, más que ensombrecer el pronóstico en estas edades, sirven de orientación para pensar, incluso con antelación, en la posible aparición de determinada patología tumoral⁷.

Poco frecuentes son los factores inmunitarios en la edad infantil a la hora de hacernos pensar en patologías tumorales, aunque siempre debemos tener en cuenta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida así como otras patologías linfoproliferativas más representativas¹.

FP relacionados con el tumor

Son FP relacionados con el tumor: el estadio, el cortejo sintomático que se asocia, la presencia de una serie de determinaciones complementarias, la histología y toda la batería de pruebas de biología molecular, citogenética, etc., que serán fundamentales para poder definir el pronóstico de un determinado tumor^{8,9}.

Dentro de una misma histología, el pronóstico puede modificarse dependiendo de la localización del tumor; por ejemplo en el caso de los tumores óseos, osteosar-

coma o sarcoma de Ewing, detectados a nivel axial evolucionan generalmente peor que si se localizan en las zonas de las metáfisis de los huesos largos^{1,3}. Estas evidencias guardan una estrecha relación con el papel que la cirugía puede llevar a cabo en unas u otras localizaciones. Por la misma razón, los tumores de localización a nivel del Sistema Nervioso central, implican unos resultados menos alentadores por la dificultad terapéutica inicial.

Para estadiar los tumores el sistema más reconocido es el de la clasificación TNM, quizás poco aplicable en la edad pediátrica, pero siempre útil y que en estas edades se sustituye por sistemas específicos para cada uno de los diferentes tipos de tumores. En los casos de leucemias y linfomas la clasificación TNM por lo general no es válida. De cualquier forma sabemos que estadios IV tienen una muy baja supervivencia en todos los grupos y que en estadios I por lo general se puede hablar de casi el 100% de supervivencia^{6,10}.

El estudio de los tumores en la edad infantil ha ayudado a entender hechos genéticos asociados a la propia enfermedad tumoral. Estos cambios se han estudiado principalmente en enfermos con retinoblastomas hereditarios donde existe una alteración en el cromosoma 13. Otras alteraciones se han detectado en tumores como el Wilms y el rabdomiosarcoma o familias con mutaciones en su línea germinal asociadas al gen supresor tumoral p53². De la misma forma los estudios de biología molecular permiten establecer si un determinado tumor presenta de entrada factores de riesgo de recidiva y de esta forma saber si deben ser tratados más o menos agresivamente o si su conducta biológica les va a permitir regresar de forma espontánea como ocurre en determinados casos de neuroblastoma donde determinaciones de la amplificación del gen N-myc y/o la delección del cromosoma 1 pueden darnos estas informaciones^{2,9}. También podemos hoy día mediante una serie de determinaciones prever y actuar de alguna forma como FP, llevando a cabo estudios con isótopos radioactivos que nos harán detectar de forma precoz una serie de posibles recaídas de la enfermedad específicas de uno u otro tipo de tumor¹¹.

Las leucemias presentan en el momento del diagnóstico una serie de FP imprescindibles para poder actuar a la hora del tratamiento y ajustar el mas adecuado en cada caso. El inmunofenotipo, la citogenética, la edad, el número de glóbulos blancos, las megalias, etc. serán imprescindibles para su valoración^{8,12,13}.

FP relacionados con el tratamiento

Es evidente que una respuesta completa al tratamiento instaurado en un determinado tipo de tumor es el factor o uno de los factores que determinan la supervivencia del paciente, en tumores potencialmente curables –leucemias, linfomas de Hodgkin, testículo, etc.– en tumores no curables pero donde el tratamiento consigue remisiones parciales y tumores poco sensibles a la quimioterapia. Es importante dentro de este apartado conocer o evaluar el intervalo libre de enfermedad, es decir el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento y la aparición de la recaída, y cuanto más largo sea éste más lento pensamos que es el crecimiento del tumor, lo cual en ocasiones nos puede permitir un tratamiento más conservador sin tener que recurrir a terapias muy agresivas¹.

DETECCIÓN PRECOZ EN LA EDAD INFANTIL

Si revisamos los datos de la incidencia de cáncer en la edad infantil, se puede

comprobar que el aumento de casos en los últimos 3 años es evidente sobre todo a expensas de leucemias y tumores del Sistema Nervioso central, dándose cifras de 3,4 casos nuevos por 100.000 niños menores de 15 años^{14,15}.

Para conocer con la mayor fiabilidad los datos epidemiológicos de los tumores en la edad infantil es necesario tener en cuenta los aspectos detallados en la tabla 3.

Tabla 3. Aspectos epidemiológicos en el cáncer infantil.

Registros de estadísticas internacionales y nacionales.
Estudios morfológicos por tipos tumorales y países.
Factores genéticos implicados.
Factores ambientales.
Marcadores biológicos.

Ecogenética es la interacción entre fenómenos genéticos y ambientales inductores potenciales de algunos tipos de cáncer y que cada vez se les da más valor, por lo que se tienden a poner en marcha medidas de intervención y prevención al respecto. En la tabla 4 quedan reflejadas una serie de factores que se relacionan con alteraciones genéticas en la actualidad^{2,15}.

Tabla 4. Ecogenética en cáncer pediátrico.

Agente ambiental	Rasgo Genético	Evolución Tumoral
Radiación ionizante	Ataxia Telangiectasia 14	Toxicidad por radioterapia
	Retinoblastoma 13	Sarcoma
Radiaciones UV	Xeroderma pigmentoso	Melanoma
	Albinismo	
	Nevus Displásico H.	
Stilbestrol	Síndrome de Turner	Cáncer endometrio
Andrógenos	Anemia de Fanconi	Hepatoma
Hierro	Hemocromatosis	Hepatocarcinoma
Tirosina	Tirosinemia	Hepatocarcinoma
Monosacáridos	Glicogenosis	Adenoma Hepático
Epstein Barr	Sindr. Linfoproliferativo	Linfoma Burkitt
Papiloma virus 5	Displasia Verrucosa	Cáncer Piel
Hepatitis B	Integración viral	Hepatocarcinoma

Desde el inicio de la gestación ya se pueden detectar una serie de tumores infantiles, gracias a los avances en ultrasonidos, masas de diferente localización y características pueden ser manejadas más adecuadamente y de forma más precoz¹⁶.

Tumor congénito es aquel que está presente al nacer, sea cual sea su etiología.

Un tumor es genético si se presenta con alguna alteración en los genes.

Un tumor es familiar si está presente en varios miembros de la familia.

Actualmente podemos evaluar e identificar individuos desde el punto de vista genético cuando estamos ante tumores bilaterales (riñón, retina, etc.), cuando son multicéntricos (varios focos en el riñón), cuando estamos ante 2 ó más neoplasias al mismo tiempo, si se asocian tumores a defectos congénitos (aniridia), etc.

Se puede identificar familias con determinado riesgo si existe un tipo de cáncer en padres o hermanos o dos parientes en primer grado con cáncer. Se habla de cáncer familiar cuando se presenta en más de 2 generaciones o en hermanos, en una edad poco habitual para el tipo de tumor, el que sea genético atípico (mama en hombre) o cuando se da una asociación con otros tumores, trastornos genéticos o defectos neonatales en un mismo individuo.

Es evidente que todos estos datos que acabamos de exponer ayudarán a la hora de poder sospechar un determinado cáncer en la edad infantil pero será la sintomatología y la buena exploración la que en definitiva nos dará el diagnóstico de sospecha para lo cual la detección de una masa abdominal, el buen control de una adenopatía, la mala evolución de una hipertermia, una cojera prolongada, una anemia inexplicable, la presencia de una persistente linfocitosis en sangre periféri-

ca, etc. nos determinarán el envío del paciente a una unidad de Pediatría Oncológica para completar su estudio². No debemos olvidar los dolores óseos propios en muchas ocasiones de diagnósticos de exclusión pensando en dolores de crecimiento y que coinciden por la edad en el momento de mayor incidencia de tumores óseos lo que nos debe hacer descartar esta patología¹⁷.

De cualquier forma es la genética la que más avanza cada día y son cada vez más las alteraciones implicadas en el crecimiento y diferenciación celular. En los años 70 se descubrieron los oncogenes, elementos genéticos que eran responsables de la inducción de tumores. Hoy podemos hablar ya del descubrimiento de todo el mapa genético, lo que probablemente dará campo para iniciar estudios cada vez más exactos de cuales son los diferentes oncogenes responsables de los distintos tipos de tumores². En la tabla 5 se exponen algunas de las relaciones conocidas entre oncogen, reordenamiento genético y tipo de tumor con el que se relaciona. En el momento que estas señales alteradas puedan interrumpirse, habremos logrado la curación de los procesos tumorales¹⁸.

Los programas para prevenir la aparición de tumores en edad infantil son escasos y con pocos datos epidemiológicos valorables en el momento actual siendo más adecuados la detección precoz sobre todo en casos familiares¹⁹. El pediatra debe insistir en un adecuado estilo de vida y profundizar en unos buenos hábitos alimenticios cada vez más en desuso. Sabemos que estos aspectos están asociados claramente en la edad adulta y aunque menos en el niño, deben formar parte de una buena guía de salud. En la edad infantil recomendamos:

Tabla 5. Oncogenes y tumor.

Oncogén	Reordenamiento genético	Tumor
Myc	T (8;14) q (24;32)	Linfoma Burkitt
Abl	T (9;22) q (34;11)	LMC
n-myc	DMs, HSRs	Neuroblastoma
Rel	T (2;11) q (37;14)	RMS
Ets	T (11;22) q (24;12)	Ewing, neuroepitelial

1. Prolongar la lactancia materna.
2. Evitar la exposición prolongada a las nitrosaminas de las tetinas.
3. Dietas ricas en alimentos variados.
4. Aporte calórico suficiente para el buen crecimiento y desarrollo.
5. Evitar principalmente en adolescentes el consumo de tabaco.
6. Exámenes periódicos de salud escolar con registro de todas las alteraciones detectadas.

Es esencial un planteamiento lo más correcto posible en cuanto a saber detectar una serie de FP que puedan ser útiles en la edad pediátrica así como el conocer esta patología por los profesionales encargados del control durante el desarrollo de los niños y ante la mínima sospecha de enfermedad maligna, remitir a estos pequeños a unidades de Pediatría Oncológica para su seguimiento y tratamiento si procede, evitando prolongar el desarrollo de la enfermedad y de esta forma empeorar el pronóstico del cáncer en la edad infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. FELIU J, GONZÁLEZ BARÓN M, DE CASTRO J. Factores Pronósticos en Oncología Clínica. M González Barón y cols. Fundamentos y Patología General. 2ª edición Mc Graw-Hill. Interamericana S.A.U.1998.
2. NAVAJAS A. Avances en la detección precoz y prevención del cáncer en la edad pediátrica. Vitoria-Gasteiz 10 y 17 de noviembre de 1995. Ponencia a las VII Jornadas de Pediatría en Atención Primaria.
3. Principles and Practice of Pediatric oncology. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors 3th ed. Philadelphia, Lippincott, 1997: 409.
4. PERCY C, YOUNG JL, MUIR C, RIES L, HANKEY BJ, SOBIN LH et al. Introduction SEER Program. Cancer 1995; 75: 140-146.
5. Libro Blanco de la Oncología Española. Segunda edición 1995. Ministerio de Sanidad.
6. RNTI. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia (CSIC-Universitat de Valencia).
7. SAGASETA DE I M, MOLINA J, MARTÍNEZ P, BENTO L, BERMEJO MA, ESPARZA J et al. Tumor de Wilms. Revisión de nuestra casuística. Comunicación a la XIX reunión nacional de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica. Valladolid 28-30 Mayo 1997. An Esp Pediatr 1997; Supl 94: 52.
8. FERNÁNDEZ NAVARRO JM. Actualización de los factores pronósticos en las leucemias linfoblásticas agudas. XXI reunión de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. An Esp Pediat 1998; Supl 113:10-12.
9. CASTEL V, CAÑETE A, ACHA T, MELERO C, CONTRA T, MOLINA J et al. On behalf of the Spanish Group for Neuroblastoma (SEOP), Spain. Advances in Neuroblastoma. Research 2000 Conference. Philadelphia. May 15-18, 2000.
10. BEARHS OH, HENSON DE, HUTTER RVP, KENNEDY B. Manual for staging cancer. 4th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1992.
11. LOBERBOYM M, BARAM J, FEIBEL M, HERCBERGS A, LIEBERMAN L. A prospective evaluation of Thallium-201 single photon emission computerized tomography for brain tumor burden. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 249-254.
12. ORFAO A, CIUDAD J, LOPEZ-BERGES MC, VIDRIALES B et al. Análisis inmunofenotípico de médula ósea en pacientes con leucemia linfoblástica y su utilidad para predecir recaídas. Ponencia a la XXI reunión anual de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Marbella 20-22 Mayo 1998. An Esp Pediat 1998; Supl. 113: 1-4.
13. CUBELLS J, BADELL I, ESTELLA J, FERNÁNDEZ-DELGADO R, JAVIER J, VERDEGUER A et al. Experiencia en el tratamiento de la leucemia aguda del grupo SHOP. Ponencia a la XXIII reunión de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Mayo 2000. Bilbao. Libro de Publicaciones.
14. BLEYER WA. What can be learned about childhood cancer from cancer statistics. Cáncer 1993; 71(Supl.): 3229-3236.
15. DEVESA SS, BLOT WJ, STONE BJ, MILLER BA, TARONE RE, FRAUMENI JF. Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 175-182.
16. NAVAJAS A, ASTIGARRAGA I, LOPEZ-HEREDIA J et al. Hydrops foetalis and fibrosarcoma: Case report of an uncommon association. Arch Dis Child 1995.
17. YEAGER AM. The Pediatrician and cancer prevention. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 133-134.
18. KRONTIRIS TG. Molecular Medicine: oncogenes. New Engl J Med 1995; 33: 303-306.
19. HAMMOND D. Opportunities for cancer prevention and early detection among children. Cancer 1988; 62: 1829-1832.