

ESTRATEGIAS PASADAS, PRESENTES Y FUTURAS EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

La Oncología Pediátrica surgió como una especialidad dentro de la Cancerología 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. Las neoplasias infantiles constituyen afortunadamente una enfermedad rara. Su incidencia anual se calcula aproximadamente en 12 a 14 niños por cada 100.000 menores de 15 años de edad y es la segunda causa de muerte, luego de los accidentes de tránsito en los países desarrollados. 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 y arribar a las siguientes conclusiones: a) que en los estadios precoces (I y II) es posible lograr la cura con el uso de solamente dos drogas prescindiendo de la radioterapia, b) que la duración del tratamiento puede reducirse a 6 meses, c) que una sola dosis de Actinomicona-D administrada como pulso intensivo es equivalente a 5 dosis consecutivas diarias, d) que cuando en los estadios avanzados o de histología desfavorable se requiere el uso de la terapia radiante, 10 Gry son tan eficaces como 20 Gry, e) que los pacientes menores de un año pueden ser exitosamente tratados con el 50 % de las dosis utilizadas, f) que los pacientes menores de un año,

con tumores de histología favorable, estadio I y peso del tumor menor de 550 gr. requieren el uso de cirugía como única estrategia terapéutica.

En resumen: el NWTSG logró simplificar, economizar y acotar el tratamiento del Tumor de Wilms.

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), Rabdomyosarcoma, 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.

Lo importante a destacar es que todos estos resultados han podido ser reproducidos en todos los centros oncológicos pediátricos utilizando las tres herramientas clásicas para el tratamiento del cáncer, a saber: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

La cirugía constituye el arma fundamental para el tratamiento de los tumores sólidos principalmente los tumores del SNC, hepatoblastoma, y sarcomas oseos y/o de partes blandas.

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 Rabdomyosarcomas (RMS), Nefroblastomas y estadios avanzados del Linfoma de Hodgkin.

La poliquimioterapia utilizada como adyuvan-

cia 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. El desarrollo de disciplinas afines con la Oncología ha permitido incrementar medidas de soporte de los pacientes sometidos a estos tratamientos intensivos.

En la actualidad podemos afirmar que el cáncer infantil es una enfermedad que diagnosticada precozmente es potencialmente curable. La posibilidad de cura, entendiendo como tal una remisión completa que se prolonga durante tres años sobrepasa el 70% en los países del primer mundo.

Sin embargo, este porcentaje permanece en una meseta que se prolonga desde hace una década pese a los extraordinarios avances en el campo del diagnóstico con métodos sofisticados de imagen como la Tomografía por Emisión de Positrones y a la incorporación de nuevos agentes antineoplásicos con la posibilidad de administrar megaterapia gracias al recurso del trasplante de stem cells (autotrasplante de médula ósea).

¿Cuál es el escollo que impide incrementar este guarismo? Está dado por un grupo de tumores sólidos muy agresivos y refractarios a los tratamientos actuales como el neuroblastoma estadio IV en pacientes mayores de un año, los RMS llamados de mal pronóstico, los tumores óseos con metástasis al momento del diagnóstico y en general todos los tumores que recaen por la presencia de clones celulares quimioresistentes o aquellos que durante su desarrollo presentan compromiso hematológico, es decir que metastizan en la médula ósea.

Ante este panorama insistir con el uso convencional de la poliquimioterapia administrada a la DMT no es racional ni coherente, por lo cual sólo existen dos opciones: la primera es aceptar el logro alcanzado, lo que no es despreciable dado que en patología humana no existe el 100 % de curación (como tampoco el 0%), tratando de mantener los resultados pero disminuyendo la agresividad para evitar las secuelas inducidas por el tratamiento, o en su defecto buscar nuevas alternativas, nuevas estrategias, lo que se ha dado en llamar " Los nuevos targets en Oncología ".

Esta posibilidad la ha proporcionado la irrupción de 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 traba-

jos relacionados con la problemática del cáncer.

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.

El 15 de febrero del 2001 constituye un hito en la historia del conocimiento humano. Ese día nos enteramos de los resultados iniciales de la secuenciación del genoma humano publicados por Nature y Science simultáneamente. Posteriormente en el 2003, cuando finalizó el Proyecto Genoma Humano, teníamos la sensación de haber logrado descifrar el misterio de la vida, pero no fue así. Los resultados fueron decepcionantes al comprobar que nuestro genoma estaba compuesto por algo más de 25000 genes pero desconocemos la función que desempeña cada uno de ellos. Para colmo solo el 2 % de nuestro genoma codifica para proteínas funcionales y el resto ha sido denominado despectivamente como ADN egoísta o ADN basura. Sin embargo, dentro de ese ADN no codificante se identificaron los siRNAs y los polimorfismos de un solo nucleótido con sus variabilidades étnicas e individuales que influyen en la respuesta al tratamiento de las distintas patologías.

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.

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, éstas 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, así:

- el uso de anticuerpos monoclonales como terapia selectiva para bloquear receptores de tirosina-kinasas 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 metastizar, 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.

Todas estas adquisiciones, fruto de una avanzada tecnología, nos proporcionan diferentes posibilidades de controlar el crecimiento tumoral y han permitido producir fármacos específicos que están siendo utilizados en el tratamiento del cáncer gracias a la implementación de la Investiga-

ción Traduccional, que en última instancia consiste en la aplicación de los conocimientos adquiridos por la investigación básica para resolver problemas clínicos relevantes y dar beneficio inmediato a los pacientes.

Llegado a esta altura del conocimiento la pregunta importante es: ¿Qué es lo que se viene? o tal vez la formulación más precisa sería: ¿Podrá el cáncer ser curado en el futuro? La respuesta la podemos encontrar leyendo el artículo de Andrew von Eschenbach del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU publicado en J. Natl Med Assoc 2003 Jul; 95:637-9 titulado " NCI sets goal of eliminating suffering and death due to cancer by 2015 ". Esta predicción se apoya en el uso combinado y secuencial de diferentes estrategias: por ahora no podemos prescindir del uso agresivo de la poliquimioterapia, pero sí adicionar al tratamiento los anticuerpos específicos para determinadas patologías, antiangiogénicos, inhibidores de la farnesiltransferasa y la terapia génica y viral.

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.

Dr. Enrique Schwartzman