



ORIGINAL

Cáncer en los primeros 18 meses de vida

Andrea Urtasun Erburu^{a,b,c,*}, Maria José Herrero Cervera^{b,d} y Adela Cañete Nieto^{a,b,e}

^a Unidad Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Plataforma de Farmacogenética, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España

^d Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Valencia, España

^e Departamento de Pediatría, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 21 de noviembre de 2019; aceptado el 27 de febrero de 2020

Disponible en Internet el 14 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Primera infancia;
Tumores
embrionarios;
Síntomas
amenazantes para la
vida;
Quimioterapia;
Toxicidad

Resumen

Introducción: La enfermedad oncohematológica continúa siendo la primera causa de mortalidad no traumática en la infancia y una importante causa de morbilidad. El paciente menor de 18 meses presenta particularidades clínicas, diagnósticas y terapéuticas que es interesante conocer por todo pediatra, con el fin de lograr una mayor supervivencia y una menor comorbilidad a lo largo de su vida.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de variables clínicas, diagnósticas y terapéuticas en pacientes menores de 18 meses diagnosticados de enfermedad oncohematológica que reciben quimioterapia en una unidad de oncología pediátrica entre enero 2007 y agosto 2019.

Resultados: Setenta y dos pacientes fueron diagnosticados de 76 neoplasias que precisaron quimioterapia. La neoplasia de mayor incidencia fue la leucemia (21 pacientes), seguida del neuroblastoma (15 pacientes) y los tumores del sistema nervioso central (12 pacientes). La presentación con «síntomas amenazantes para la vida» tuvo lugar en el 20,8% de los afectados, especialmente en tumores de estirpe neural (13/15). El 18% de pacientes no presentaron síntomas al inicio. El 51% de los diagnósticos totales tuvieron lugar en «estadios avanzados». Concretamente en el caso de los tumores sólidos, el 23,6% de los inicios presentaron metástasis. Se aislaron importantes porcentajes de alteraciones genéticas implicadas en la etiopatogenia de las diferentes neoplasias.

Conclusiones: El cáncer en la primera etapa de la vida supone un reto diagnóstico y terapéutico por su diversidad fenotípica, su carga genética y sus dificultades terapéuticas. El conocimiento de sus particularidades es fundamental para un abordaje precoz y eficaz.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Andreurtasun10@hotmail.com (A. Urtasun Erburu).

KEYWORDS

Early infancy;
Embryonic tumours;
Life-threatening
symptoms;
Chemotherapy;
Toxicity

Cancer in the first 18 months of life**Abstract**

Introduction: Oncological-haematological disease continues to be the first cause of non-traumatic mortality in childhood, as well as a significant cause of morbidity. The patient less than 18-months-old has special clinical, diagnostic, and therapeutic features that all paediatricians are interested in determining, with the aim of achieving greater survival and a lower morbidity throughout the lives of their patients.

Material and methods: A retrospective, descriptive study was carried out using the clinical, diagnostic, and therapeutic variables in patients less than 18-months-old diagnosed with an oncological-haematological that received chemotherapy in a Paediatric Oncology Unit between January 2007 and August 2019.

Results: A total of 72 patients were diagnosed with 76 cancers that required chemotherapy. The most common cancer was leukaemia (21 patients), followed by neuroblastoma (15 patients), and tumours of the central nervous system (12 patients). The presentation of "life-threatening symptoms" was seen in 20.8% of cases, particularly in tumours of neural origin (13/15). Although 18% of patients showed no symptoms on diagnosis, just over half (51%) of the diagnoses took place in the "advanced stages". Particularly in the case of solid tumours in which 23.6% were diagnosed with metastases. A significant percentage of genetic alterations implicated in the aetiopathogenesis of the different cancers were found.

Conclusions: Cancer in the first stages of life is a diagnostic and therapeutic challenge due to its phenotypical diversity, its genetic load, and its therapeutic difficulties. Knowledge of its particular features is essential for its early and effective approach.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer pediátrico es una enfermedad de amplia trascendencia médica, psicológica y social.

Es la primera causa de mortalidad no traumática en la infancia con una incidencia anual de 155,5 nuevos casos por millón, lo que supone 1.100 nuevos casos de cáncer infantil al año en España^{1,2}.

La propia enfermedad oncológica y los tratamientos anti-neoplásicos pueden provocar morbilidad a lo largo de toda la vida del paciente, especialmente cuando el cáncer aparece en las edades más tempranas. Un diagnóstico precoz permite disminuir la agresividad de los tratamientos y aumentar las probabilidades de curación, por lo que el conocimiento de las características clínicas de esta enfermedad por parte del pediatra es fundamental^{3,4}.

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer durante los primeros meses de vida puede ser especialmente complicado ya que, dada la inmadurez del organismo y su constante desarrollo, presenta peculiaridades que lo diferencian de otras etapas infantiles.

En primer lugar, la naturaleza tumoral

Según los datos proporcionados por el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI)⁵, el cáncer infantil más frecuente es la leucemia aguda (30%), en segundo lugar, los tumores del sistema nervioso central (TSNC) (21,7%) y seguidamente los linfomas (12,7%). Sin embargo, en época lactante y durante la primera infancia los tumores embrionarios cobran especial relevancia, siendo raros los carcinomas. De hecho, en algunas series la prevalencia de la leucemia es superada por

la del neuroblastoma y muy cercana a la de los TSNC embrionarios como los astrocitomas y los meduloblastomas. Otros tumores embrionarios de alta incidencia relativa son el retinoblastoma, el hepatoblastoma y el nefroblastoma o tumor de Wilms (TW)¹.

En segundo lugar, la expresión sistémica de la neoplasia

Tanto por las características fisiológicas del lactante, como por la dificultad en la comunicación de la sintomatología inicial, es relativamente frecuente que las manifestaciones clínicas al diagnóstico sean multifactoriales y/o de características agresivas, consecuencia de la alta carga tumoral.

En tercer lugar, los factores genéticos

Se estima que el 5-10% del cáncer es hereditario⁶. Suelen aparecer de forma precoz respecto a sus homólogos no hereditarios, frecuentemente lo hacen en los primeros años de vida y son de comportamiento más agresivo. Tal es el caso de algunos pacientes con retinoblastoma (gen RB) o TW (gen WT1).

Otro factor genético típicamente implicado en la carcinogénesis del paciente lactante es la positividad del gen MLL en leucemias, el cual confiere mal pronóstico a la enfermedad.

Por último, las limitaciones terapéuticas

El riesgo quirúrgico y anestésico de los lactantes es mayor. Así mismo, la quimioterapia puede provocar mayor toxicidad a lo esperado, dadas las particularidades farmacocinéticas en este grupo de edad. Es conocido que el potencial de desarrollo neurológico y hormonal puede verse negativamente afectado por tratamientos como la radioterapia, por lo que su empleo en menores de 3 años es excepcional.

En esta revisión se estudiarán las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de pacientes oncológicos receptores de quimioterapia y diagnosticados de cáncer en sus 18 primeros meses de vida, analizando las características diferenciales con respecto al resto de grupos pediátricos.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 18 meses diagnosticados de enfermedad oncológica que reciben tratamiento quimioterápico en el Hospital La Fe de Valencia entre enero 2007 y agosto 2019.

Los tumores analizados fueron leucemias agudas, TSNC, neuroblastomas, nefroblastomas, hepatoblastomas, retinoblastomas y sarcomas.

Se estudiaron las siguientes variables, tanto de manera conjunta en la población del estudio como dividida según cada tipo de neoplasia:

- Sexo del paciente. Cualitativa
- Edad al diagnóstico. Cuantitativa
- Clínica de presentación. Cualitativa Se enumeran los síntomas clasificados por el aparato o sistema al que afectan, así como su agresividad. Con el fin de unificar los síntomas de los diferentes tumores se ha decidido categorizar la clínica al inicio como «síntomas amenazantes para la vida» (SAV)⁷ en caso de cumplimiento de los criterios pertinentes. Dicha categorización, expuesta en la [tabla 1](#), es aplicada típicamente al neuroblastoma y se encuentra recogida en los protocolos International Society of Paediatric Oncology (SIOP).
- Localización del tumor primario. Cualitativa
- Extensión o metástasis. Cualitativa
- Histología o morfología celular. Cualitativa
- Alteraciones genéticas. Cualitativa
- Estadio de la enfermedad según diferentes protocolos en función del tipo de tumor ([tabla 2](#)). Cuantitativa
- Se unifica la estadificación clasificando los tumores en «estadio avanzado» o «estadio no avanzado» bajo los criterios indicados en la [tabla 2](#)

Las variables cualitativas se describieron con el recuento numérico (porcentaje) de cada una de ellas. Las variables cuantitativas como mediana \pm rango intercuartílico ante ausencia de normalidad en la distribución de los datos ($p < 0,05$, prueba de Kolmogorov-Smirnov).

El análisis estadístico se realizó con el programa Excel[®] y las gráficas con Excel[®], Microsoft Office Publisher[®] y Power Point[®].

Resultados

Variabes generales

En el periodo analizado (enero 2007-agosto 2019) fueron diagnosticados 72 pacientes de enfermedad oncológica que precisaron quimioterapia en el Hospital La Fe. Cuatro de ellos presentaron más de una neoplasia, sumando un total de 76 en dicho periodo.

La neoplasia de mayor incidencia fue la leucemia (21 pacientes), seguida del neuroblastoma (15 pacientes), los

Tabla 1 Síntomas amenazantes para la vida

1. Tumor intraespinal con síntomas compresivos, ocupación de más de 1/3 del canal raquídeo, señal anormal o borramiento de espacios leptomenígeos	
2. Afectación del estado general:	
Dolor que requiere opiáceos	
Gastrointestinal	Vómitos que requieren vía intravenosa o sonda nasogástrica Pérdida de > 10% de peso Diarrea por VIP que no responde a quimioterapia
Respiratorio	Distrés de causa no infecciosa Taqipnea > 60 Necesidad de oxígeno Asistencia respiratoria
Cardiovascular	Hipertensión Compresión de vena cava inferior \pm edemas de miembros inferiores
Renal	Disfunción renal, creatinina X2 respecto al límite superior de la normalidad
Hepático	Hidroureter/hidronefrosis Disfunción hepática > 2 respecto al límite superior de la normalidad Coagulación intravascular diseminada Trombocitopenia < 50.000/mcl
Disfunción vesical o intestinal secundaria a efecto masa	
3. Un volumen tumoral suficientemente grande que supone riesgo de rotura o afectación sistémica aguda	

VIP: péptido intestinal vasoactivo.

TSNC central (12 pacientes), el retinoblastoma (9 pacientes, 13 neoplasias), TW (7 pacientes), el hepatoblastoma (5 pacientes) y el sarcoma (3 pacientes). En conjunto, el 70,8% de los pacientes fue diagnosticado de tumor sólido (51/72) frente al 29,2% diagnosticados de leucemia (21/72).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 9,5 meses, con ligero predominio del sexo masculino (54,2%) frente al femenino (45,8%).

Variabes clínicas

En referencia a la presentación clínica de la enfermedad oncológica, es variable según el tipo de enfermedad, tal y como muestran la [figura 1](#).

Tabla 2 Protocolos utilizados para clasificación de neoplasias y estadios considerados como «avanzados»

Neoplasia	Protocolo/ <i>Staging system</i>	Estadio «avanzado»
<i>Leucemia</i>		
a) 0-12 meses	Protocolo LAL-LACTANTES SHOP-2002	Alto riesgo o muy alto riesgo
b) 12-18 meses	Protocolo LAL/SEHOP PETHEMA 2013	Alto riesgo
Neuroblastoma	International Neuroblastoma Risk Group Staging System	Metastásico M+ (excluye M5)
Retinoblastoma	Clasificación Reese-Ellsworth	Estadio III, IV o V
Tumores SNC	Localizado o diseminado	Diseminado
Tumor de Wilms	Protocolo SIOP UMBRELLA	Estadio IV o V
Hepatoblastoma	Clasificación PRETEXT	Estadio IV o metastásico
<i>Sarcoma</i>		
Rabdomiosarcoma no mts	EpSSG RM-2005 no metastásico	Alto riesgo o muy alto riesgo
Rabdomiosarcoma metastásico	Protocolo de IRSG	Metastásico
Sarcoma de Ewing	Localizado o metastásico	

EpSSG: European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group; IRSG: Intergroup Rhabdomyosarcoma Group; LAL: Leucemia linfoblástica aguda; PETHEMA: Programa Español de Tratamientos de Hematología; RM: rabdomiosarcoma; SHOP: Sociedad Oncohematología Pediátrica; SIOP: International Society Paediatric Oncology; SNC: sistema nervioso central.

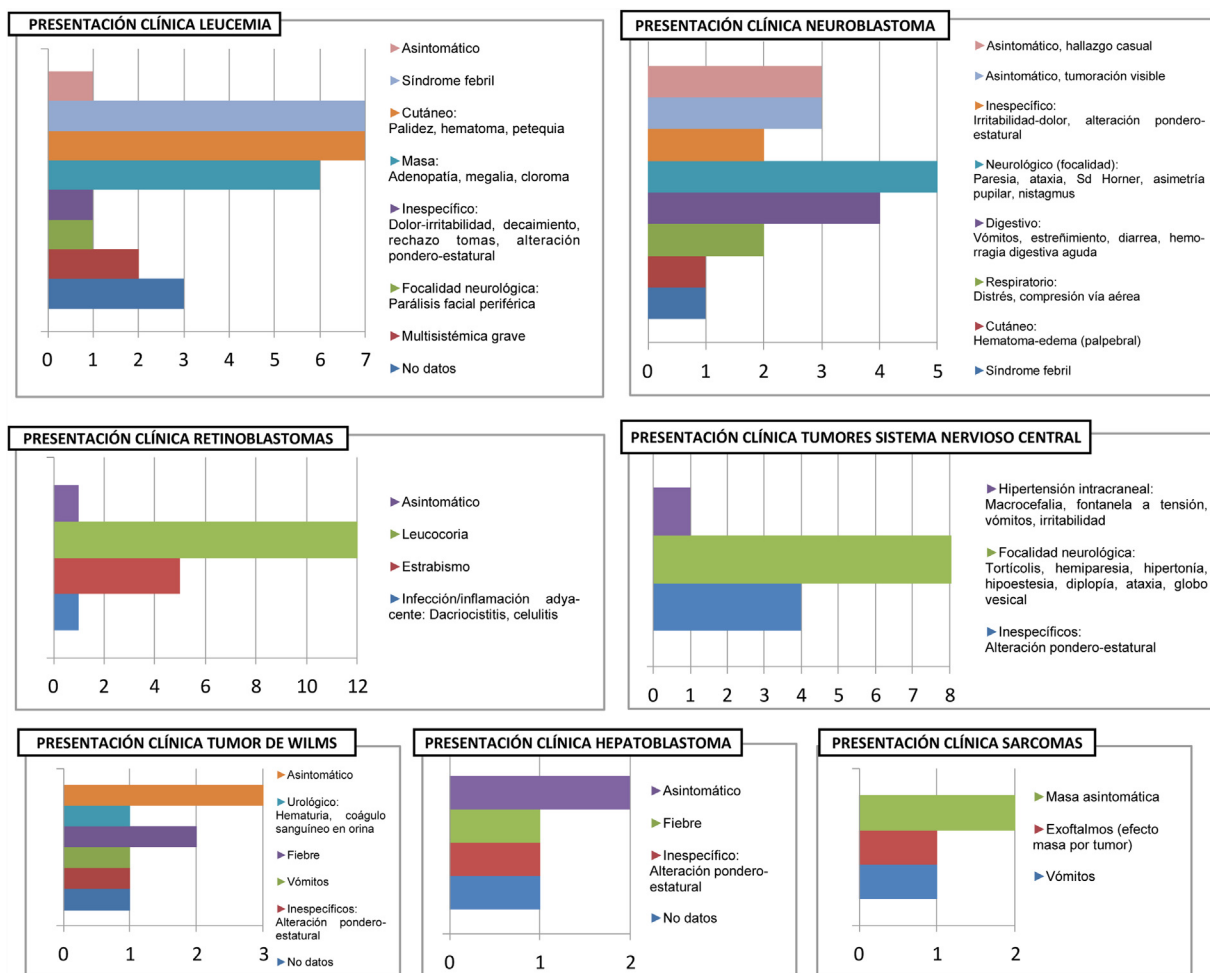


Figura 1 Presentación clínica de los 7 grupos tumorales más prevalentes de los pacientes del estudio.

Trece pacientes (18,1% del total) se encontraban asintomáticos al diagnóstico: En 8 casos fue un hallazgo incidental y en 5 el motivo que llevó a la consulta médica fue una masa asintomática: Tal es el caso de 3 pacientes afectados de

neuroblastomas (forma de presentación del 20% de estos tumores) y 2 diagnosticados de sarcoma. Por el contrario, todos los pacientes diagnosticados de TSNC (los 12) presentaron síntomas al inicio, principalmente síntomas focales.

Tabla 3 Distribución de los tumores que comienzan con síntomas amenazantes para la vida

Leucemias	2	13,3%
Neuroblastomas	6	40%
Tumores sistema nervioso central	7	46,6%
Otros	0	0%

Analizando la gravedad, cabe destacar que 15 pacientes iniciaron con SAV (20,8%), siendo la mayoría de los tumores de origen neural: 7 casos de tumores SNC (46,6% de los SAV) y 6 casos de tumores del SNP tipo neuroblastoma (40% de los SAV). El resto de los SAV se presentaron en 2 pacientes afectados de leucemia, los cuales presentaron distrés respiratorio y oliguria secundarios al síndrome de lisis tumoral, precisando ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

En las siguientes tablas se recogen la distribución de tumores que inician con SAV (tabla 3) y se concreta la sintomatología (tabla 4).

Variables de estadificación y diagnóstico

El 45,8% de los pacientes (33/72) presentaron un estadio tumoral «avanzado» desde el diagnóstico (tabla 2).

Analizando los tumores sólidos, 17 presentaron metástasis al inicio (23,6% del total), 12 casos (16,6%) si excluimos los 5 casos con neuroblastoma MS.

A continuación se expone la extensión tumoral, el diagnóstico histológico y la estadificación de los 3 grupos tumorales sólidos más frecuentes de la muestra de estudio: El retinoblastoma, el neuroblastoma y los TSNC (tabla 5).

En referencia a algunos marcadores genéticos de riesgo en enfermedad tumoral pediátrica, los resultados son los siguientes:

1. LLA B y fusiones genéticas que involucren al gen MLL (11q23): Presente en el 46% de los casos (6/13), todos implican leucemias de muy alto riesgo.
2. Neuroblastoma y amplificación nMYC⁸⁻¹⁰: Presente en el 6,6% de los casos (1/15). El paciente afecto comenzó con hemorragia retroperitoneal consecuencia de rotura tumoral que condicionó ingreso en la UCIP. Recibió tratamiento quirúrgico y quimioterápico según protocolo HR-NEUROBLASTOMA 1.8/SIOPEN, pese a lo cual sufrió una recaída a los 15 meses del diagnóstico y 5 meses después.
3. Las alteraciones cromosómicas^{11,12} fueron registradas en 8 pacientes (53,3% de los neuroblastomas): 3 alteraciones cromosómicas segmentarias (ACS) (37,5%) y 5 alteraciones cromosómicas numéricas (ACN) (62,5%).
4. Retinoblastoma y mutación gen RB1¹³: En la presente serie se describen 10 pacientes con retinoblastoma que presentan un total de 13 tumores. Esto es, 3 pacientes presentan retinoblastoma bilateral (3/10, 30%), enviados a consejo genético. En uno de ellos se registra la mutación (c224G>A) en el exón 2 del gen RB1.

Variables terapéuticas

El tratamiento quimioterápico ha sido el criterio de inclusión. Ahora bien, no ha sido el único tratamiento recibido por los pacientes, tal y como se muestra en la figura 2.

Discusión

El diagnóstico y tratamiento del cáncer en la primera etapa de la vida resulta un reto para los profesionales que trabajamos con pacientes pediátricos. Su precocidad tiene importantes implicaciones en la supervivencia y en la comorbilidad de estos pacientes, por lo que conocer las particularidades de este grupo poblacional resulta clave para su adecuado manejo.

Este estudio analiza la experiencia de nuestro centro en la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de los pacientes menores de 18 meses de edad con enfermedad oncológica que hayan recibido tratamiento quimioterápico. Para ello se han revisado retrospectivamente los casos de nuestra unidad durante más de 12 años (desde enero 2007 hasta agosto 2019).

Características generales

La distribución tumoral es similar a la descrita por la literatura, siendo la leucemia la neoplasia más frecuente. Cabe destacar que la mediana de edad de los pacientes diagnosticados de leucemia es 11 meses (RI 9), superior a la de los tumores embrionarios (neuroblastoma, TSNC embrionarios, TW, hepatoblastoma y retinoblastoma), cuya mediana de edad es de 8,5 meses (RI 8), apoyando el hecho de que los tumores embrionarios son especialmente prevalentes en los primeros meses de vida.

La distribución por sexo también concuerda con la literatura, con un leve predominio del sexo masculino (54,2%) frente al femenino (45,8%).

Los resultados evidencian la amplia variedad de sintomatología de estos pacientes (fig. 1), así como los datos de afectación multifactorial (tabla 4) y su frecuente presentación agresiva:

- a) En nuestra muestra, el 20,8% de los pacientes cumplen criterios SAV, superior a otras edades pediátricas. El grupo tumoral de presentación más agresiva lo forman los TSNC por los siguientes motivos: En primer lugar, supone el 46,6% de los casos con SAV (86,6% si consideramos todas las neoplasias del sistema nervioso, esto es, TSNC y neuroblastomas). En segundo lugar, es el único grupo tumoral que no presentó casos de pacientes asintomáticos. En tercer lugar, la clínica más frecuente fue la focalidad neurológica en forma de hemiparesia, hipertensión, diplopía, globo vesical... Otra focalidad que merece gran atención por su aparente «inocencia» es la tortícolis, forma de presentación de algunos tumores cerebrales en lactantes.
- b) Por el contrario, en un amplio grupo de pacientes el diagnóstico tiene lugar por aparición de una masa asintomática (5 casos) o como hallazgo accidental (8 pacientes).

Tabla 4 Tumores que comienzan con SAV y su sistema implicado

Neoplasia	Presentación clínica que supone «SAV»	Sistema implicado
Neuroblastoma	Paresia miembros inferiores	Neurológico
Neuroblastoma	Distrés respiratorio	Respiratorio
Neuroblastoma	Hemorragia aguda de origen abdominal	Digestivo
Neuroblastoma	Vómitos + inestabilidad + ataxia + nistagmo	Neurológico
Neuroblastoma	Paresia miembros inferiores + síndrome de Horner	Neurológico
Neuroblastoma	Masa cervical + compresión vía aérea	Respiratorio
LLA	Taquipnea + oliguria + petequias + esplenomegalia	Respiratorio + renal
LMA	Distrés respiratorio + oliguria + disminución conciencia	Respiratorio + renal + neurológico
Tumor SNC	Tortícolis + hipotonía ESD	Neurológico
Tumor SNC	Irritabilidad + globo vesical + estreñimiento	Neurológico
Tumor SNC	Distensión abdominal + dolor + anorexia	Neurológico
Tumor SNC	Alteración marcha + desequilibrio	Neurológico
Tumor SNC	Paresia miembros inferiores	Neurológico
Tumor SNC	Paresia miembros inferiores	Neurológico
Tumor SNC	Alteración marcha + hipertonía + vómitos	Digestivo + urológico

ESD: extremidad superior derecha; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; SAV: síntomas amenazantes para la vida; SNC: sistema nervioso central.

A continuación se comentarán algunos hallazgos de interés según grupos tumorales.

Leucemia¹⁴

Según la literatura, si bien la leucemia linfocítica sigue siendo la predominante en las primeras etapas de la vida, es típico que la proporción cambie a favor de estirpe mieloide y mixta¹⁵. Efectivamente, en nuestra muestra se recogen 14 pacientes con leucemia de estirpe linfocítica (14/21 frente al 80% en otras edades), 6 de estirpe mieloide (6/21 frente al 20% habitualmente) y una leucemia mixta (1/21). Si consideramos únicamente nuestra población lactante (muestra < 12 meses), los resultados son todavía más dispares con la población pediátrica general: 7/14 LLA, 7/14 LMA y 1/14 leucemia mixta.

El porcentaje de fusiones genéticas que involucran al gen MLL (11q23) suponen el 46% de la muestra, consecuente con la literatura¹⁶, ampliamente superior a otros grupos poblacionales.

Tumores del sistema nervioso central

Los TSNC son muy frecuentes en edad pediátrica. Habitualmente infratentoriales, en población lactante destaca su predominio supratentorial¹⁷. Probablemente este hecho justifique la alta proporción de sintomatología focal, en contra de lo observado a otras edades pediátricas (alta prevalencia de clínica secundaria a hidrocefalia). La histología más habitual es embrionaria. La corta edad es un factor de mal pronóstico en este tipo de neoplasias¹⁸.

En nuestra muestra los TSNC son los cuartos en frecuencia y con un claro predominio embrionario (66,6%).

La localización más frecuente es la médula espinal (6 casos), seguida de la fosa posterior (4 casos) y la región supratentorial (2 casos). Probablemente esta distribución atípica se deba a que los pacientes incluidos en el estudio son pacientes que reciben quimioterapia, luego excluye tumores quimiorresistentes y aquellos en los cuales la

monoterapia quirúrgica es curativa. Los pacientes que recibieron radioterapia no lo hicieron hasta la edad mínima de 3 años.

Como se ha comentado en el apartado previo, los TSNC son los tumores de presentación clínica más agresiva de la muestra.

Neuroblastoma

Supone la segunda neoplasia más frecuente (15 casos), cercana a las leucemias (21 casos). Es importante tener en cuenta que existen neuroblastomas cuya actitud terapéutica es únicamente quirúrgica o incluso expectante, por lo que nuestra muestra, que recoge pacientes que reciben quimioterapia, probablemente infraestime su incidencia real.

La localización más típica del neuroblastoma es abdominal, con aumento relativo de la localización torácica y cervical en el paciente lactante. En nuestra muestra el 73,3% de los tumores son abdominales, con 3 casos torácicos y 2 cervicales.

De presentación clínica muy dispar: Por un lado se recoge el 20% de los casos con diagnóstico casual o sobre una masa asintomática, y por el contrario no son infrecuentes manifestaciones de enfermedad diseminada. En el 26,6% de los casos el paciente presentó signos focales al inicio (paresia de miembros inferiores, síndrome de Horner o asimetría pupilar) secundarios a infiltración nerviosa, en el 6,6% el signo de alarma fue una tumoración subcutánea inguinal secundaria a infiltración cutánea.

Respecto al estadio tumoral, en nuestra muestra la distribución es la siguiente: L1 13,3%, L2 33,3%, M+ 20% y MS 33,3%.

El estadio MS es característico de esta población menor de 18 meses. En ausencia de parámetros genéticos que impliquen gravedad, el pronóstico de estos tumores es muy bueno pese a la infiltración a nivel hepático, esplénico, piel o médula ósea, incluso sin tratamiento¹⁹. En nuestra muestra se recogen 5 casos de neuroblastoma MS (33,3%). Los motivos que han justificado rechazar la actitud expectante

Tabla 5 Extensión tumoral, diagnóstico histológico y estadificación del retinoblastoma, neuroblastoma y tumores del SNC

Neoplasia	Localización primaria	Histología	Metástasis	Estadificación
Rb	Ojo derecho	Neuroectodérmico	No	III
Rb	Ojo derecho	Neuroectodérmico	No	V
Rb	Ojo derecho	Neuroectodérmico	No	III
Rb	Ojo izquierdo (ambos)	Neuroectodérmico	No	III
Rb	Ojo derecho (ambos)	Neuroectodérmico	No	V
Rb	Ojo izquierdo	Neuroectodérmico	No	III
Rb	Ojo izquierdo (ambos)	Neuroectodérmico	No	IV
Rb	Ojo derecho (ambos)	Neuroectodérmico	No	IV
Rb	Ojo izquierdo	Neuroectodérmico	No	II
Rb	Ojo izquierdo	Neuroectodérmico	No	IV
Rb	Ojo izquierdo (ambos)	Neuroectodérmico	No	III
Rb	Ojo derecho (ambos)	Neuroectodérmico	No	V
Rb	Ojo izquierdo	Neuroectodérmico	No	II
Nb	Abdominal	Diferenciado	No	L2
Nb	Abdominal	Indiferenciado	Hígado	MS
Nb	Abdominal	Indiferenciado	No	L2
Nb	Torácico	Pobremente diferenciado	Hígado	MS
Nb	Cérvico-torácico	Pobremente diferenciado	No	L1
Nb	Abdominal	Pobremente diferenciado	Hígado	MS
Nb	Abdominal	Diferenciado	Hígado + subpleural	M
Nb	Abdominal	Pobremente diferenciado	No	L1
Nb	Abdominal	Diferenciado	Piel	MS
Nb	Abdominal	Indiferenciado	No	L2
Nb	Tóraco-abdominal	Pobremente diferenciado	SNC	L2
Nb	Abdominal	Diferenciado	No	L1
Nb	Abdominal	Indiferenciado	Hueso	M
Nb	Abdominal	Diferenciado	Hígado	MS
Nb	Cervical	Indiferenciado	No	L2
SNC	Hipotálamo	Astrocitoma pilocítico	No	Localizado
SNC	Bulbo-medular	PNET	No	Localizado
SNC	Masa presacra	Germinativo mixto	No	Localizado
SNC	Masa pélvica	Germinativo: teratoma inmaduro	No	Localizado
SNC	Óptico-hipotalámico	Astrocitoma pilocítico	Pioaracnoidea + espinal	Diseminado
SNC	Fosa posterior	Meduloblastoma nodular	No	Localizado
SNC	Fosa posterior	PNET	No	Localizado
SNC	Fosa posterior	Meduloblastoma nodular	Duramadre	Diseminado
SNC	Médula sacro	Germinativo: teratoma inmaduro	Medular presacra	Diseminado
SNC	Médula	Astrocitoma pilocítico	Medular dorso-lumbar	Diseminado
SNC	Fosa posterior	Meduloblastoma nodular	Ventrículos cerebrales	Diseminado
SNC	Médula	Rabdoide	No	Localizado

Nb: neuroblastoma; PNET: primitive neuroectodermal tumor; Rb: retinoblastoma; SNC: sistema nervioso central.

han sido la presencia de ACS en 3 pacientes y la presencia de SAV en uno. El paciente restante fue diagnosticado y tratado en 2008, fecha en la cual no existía una evidencia tan firme de que la actitud expectante fuera una alternativa válida.

Retinoblastoma

Los pacientes afectos de retinoblastoma constituyen los cuartos en frecuencia.

El 92% de los pacientes (12/13) presentaron leucocoria al inicio, un signo clínico de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del retinoblastoma. Enfatizar en este punto la importancia de la búsqueda del reflejo pupilar en las revisiones pediátricas ordinarias.

La aparición del retinoblastoma en lactantes debe alertarnos de un origen germinal-hereditario de mayor agresividad y extensión. En tal caso resulta importante derivar al paciente a consejo genético. En nuestra muestra destaca el alto porcentaje de bilateralidad (46,1%), así como la necesidad de tratamientos agresivos (el 38,5% de los pacientes sufren enucleación).

Tumor de Wilms

El pronóstico del TW en lactantes es mejor que en otras etapas de la vida, dado que frecuentemente su histología es epitelial y su estadio precoz²⁰.

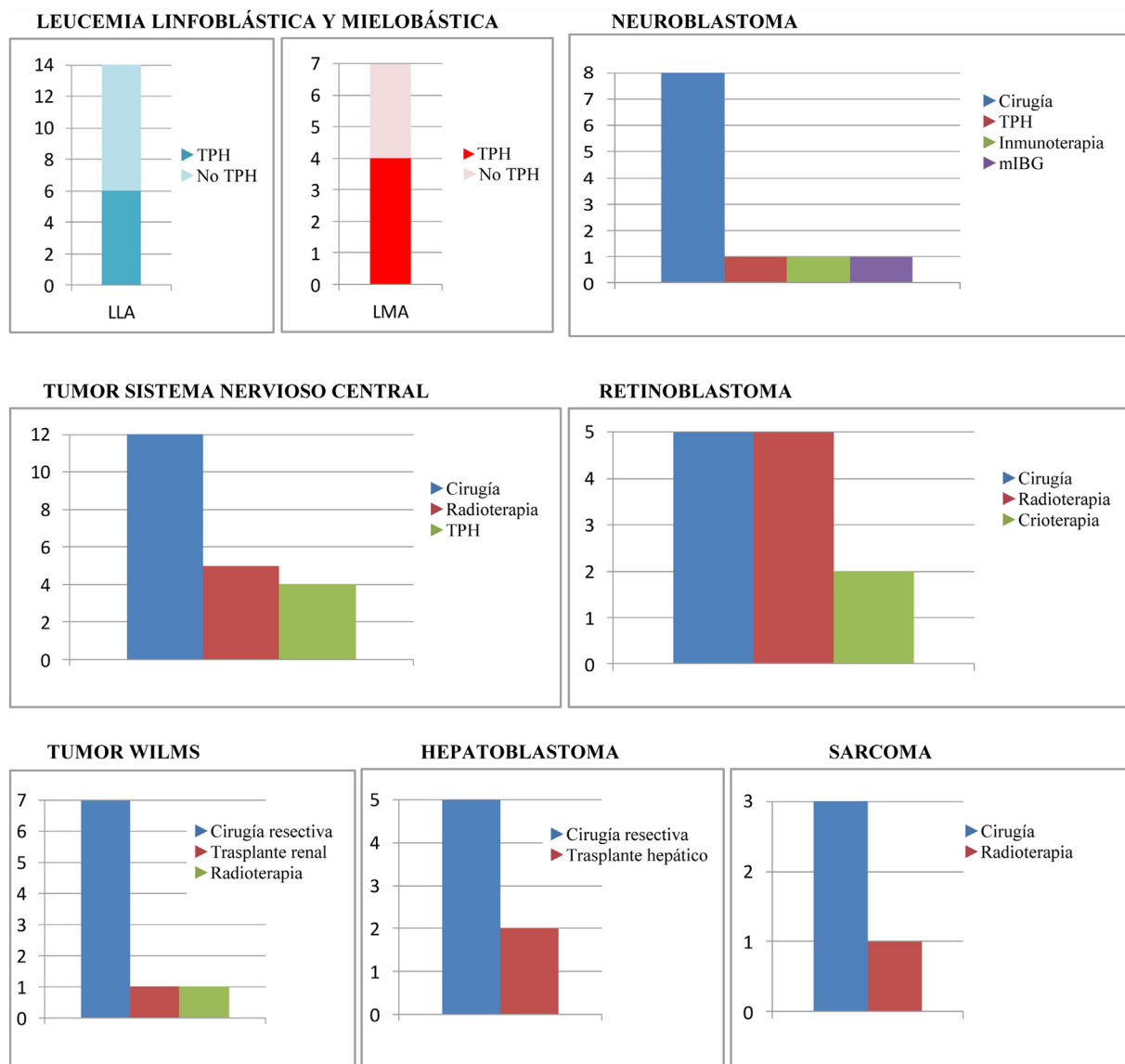


Figura 2 Tratamientos concomitantes al tratamiento quimioterápico en los diferentes grupos tumorales. LLA: leucemia linfooblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; mIBG: gammagrafía con radioisótopo de metayodo; No TPH: no trasplante de progenitores hematopoyéticos; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En nuestro estudio los 7 TW son epiteliales (100%), 3 de los cuales presentaron estadio avanzado al diagnóstico.

Hepatoblastoma

Lo mismo podemos afirmar acerca del hepatoblastoma de la primera infancia: Suele presentar buen pronóstico consecuencia de una histología favorable.

En nuestra muestra la mayoría de los hepatoblastomas son epiteliales. Hubo un caso de histología mixta, el único paciente que comenzó con metástasis pulmonares.

Señalar que ha sido frecuente el diagnóstico del tumor como hallazgo accidental (40-50%).

Sarcomas

Aunque muy raro a esta edad, el sarcoma más frecuente en la primera infancia es el rhabdomyosarcoma. En nuestra muestra contamos con un rhabdomyosarcoma orbitario y un rhabdomyosarcoma en extremidad inferior (gastrocnemio derecho). La histología suele ser favorable, en el presente estudio ambos son embrionarios.

En conclusión, las neoplasias que afectan a los pacientes menores de 18 meses presentan diferencias importantes respecto a otros grupos pediátricos a nivel clínico, diagnóstico y terapéutico²¹. Tener en cuenta estas particularidades permite un diagnóstico precoz, un tratamiento más adecuado y un pronóstico más favorable, por lo

que resulta fundamental su conocimiento por parte de los profesionales que trabajamos con pacientes pediátricos.

Así mismo, dada la especial vulnerabilidad de este grupo de pacientes a los tratamientos antineoplásicos, resulta muy interesante la utilización de nuevas herramientas de medicina personalizada como la farmacogenética y la farmacogenómica²²⁻²⁴, las cuales permiten optimizar el efecto terapéutico maximizando su eficacia y minimizando sus riesgos²⁵.

Financiación

Trabajo parcialmente financiado por la Fundación Mutua Madrileña mediante "Ayudas Investigación 2016", la Asociación Pablo Ugarte y la Asociación Esperanza y Sonrisas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Losa Frías V, Herrera López M, Cabello García I, Navas Alonso PI. Diagnóstico precoz de cancer en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2016;XX:367-79.
2. Berlanga P, Vicente ML, Cañete A, Alberich C, Castel V. Cancer in children and adolescents in Spain: Incidence, treatment setting and provider specialty. *Clin Transl Oncol*. 2016;18:27-32.
3. Cañete A, Fournier C, Bernabeu J, García-Cuenca E, Moran M, Plasencia M, et al. Atención interdisciplinar a las secuelas de la enfermedad y/o tratamientos en oncología pediátrica. *Psicooncología*. 2009;6:381-412.
4. Cañete A, Barahona T, Castel V, Montero ML. Consulta de seguimiento activo de supervivientes de cáncer pediátrico. *Psicooncología*. 2009;6:373-80.
5. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2016;XX:465-74.
6. Losa Frías V, García Sánchez AM, Navas Alonso PI, Zamora Gómez M. Detección precoz de cáncer en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2012;XVI:441-52.
7. Rubio Aparicio PM, Rosich del Cacho B. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integral*. 2016;XX:434-46.
8. Grau E, Martínez F, Orellana C, Canete A, Yáñez Y, Oltra S, et al. Epigenetic alterations in disseminated neuroblastoma tumour cells: Influence of TMS1 hypermethylation gene in relapse risk in NB patients. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1415-21.
9. Campbell K, Shyr D, Bagatell R, Fischer M, Nakagawara A, Nieto AC, et al. Comprehensive evaluation of context dependence of the prognostic impact of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatric Blood Cancer*. 2019;66:e27819.
10. Di Cataldo A, Agodi A, Balaguer J, Garaventa A, Barchitta M, Segura V, et al. Metastatic neuroblastoma in infants: Are survival rates excellent only within the stringent framework of clinical trials? *Clin Transl Oncol*. 2017;19:76-83.
11. Berbegall AP, Villamón E, Tadeo I, Martinsson T, Cañete A, Castel V, et al. Neuroblastoma after childhood: Prognostic relevance of segmental chromosome aberrations, ATRX protein status, and immune cell infiltration. *Neoplasia*. 2014;16:471-80.
12. Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, Pierron G, Mosseri V, Rubie H, et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma. *Br J Cancer*. 2011;105:1940-8.
13. Berry JL, Polski A, Cavenee WK, Dryja TP, Murphree AL, Gallie BL. The RB1 Story: Characterization and Cloning of the First Tumor Suppressor Gene. *Genes*. 2019;10:879.
14. Brown P. Treatment of infant leukemias: Challenge and promise. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:596-600.
15. Roque García W, Moran Obregon N, Rodriguez Acosta M, Gutierrez Diaz A. Leucemia Congénita. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;29.
16. Carmona PC. Leucemia linfoblástica aguda pro b del lactante mll-af4+: avances en la etiología y origen celular mediante el uso de células troncales embrionarias y mesenquimales [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad de Granada. 2013 [consultado 16 Abril 2018]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=58276.
17. Villarejo Ortega F, Aransay García A, Márquez Pérez T. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral*. 2016;XX:401-11.
18. Jovaní Casano C, Cañete Nieto A, Bermúdez Cortés M, Verdagué Miralles A, Fernández Navarro JM, Ferris Tortajada J, et al. Tumores de sistema nervioso central en niños menores de 3 años. *An Esp Pediatr*. 1998;49:151-6156.
19. Rubie H, de Bernardi B, Gerrard M, Canete A, Couturier J, Ambros P, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: Results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol*. 2011;29:449-55.
20. Balaguer Guill J, Fernández Navarro J, Cañete Nieto A, Muro Velilla M, Hernández Martí M, Castel Sánchez V. Tumores renales en niños menores de un año. *An Pediatr*. 2006;64:433-8.
21. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1035-44.
22. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Berlanga P, Gargallo P, Yáñez Y, et al. Pharmacogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. *Cancer Drug Resist*. 2019;2:53-68.
23. Calabria I, Pedrola L, Berlanga P, Aparisi MJ, Sánchez-Izquierdo D, Cañete A, et al. El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:273.e1-7.
24. Balaguer J, Cañete A, Costa E, Oltra S, Hernández M, Castel V. Tumour banks in pediatric oncology. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:884-8.
25. Fernández-Plaza S, Llorente BR. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2016;XX:465-74.