



CÁNCER INFANTIL Y SU TRATAMIENTO

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Alba Oviedo García



GRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CÁNCER INFANTIL Y SU TRATAMIENTO

Alba Oviedo García

Tutora: Estefanía Burgos Morón

Departamento de Farmacología

Facultad de Farmacia

Revisión bibliográfica

En Sevilla, a 21 de Julio de 2023

RESUMEN

El cáncer infantil es un problema de salud en la población pediátrica, siendo la segunda causa de muerte en la infancia únicamente superada por los accidentes de tráfico. El origen del cáncer infantil parece ser debido mayoritariamente a los factores genéticos, aunque los factores ambientales también desempeñan un papel importante en su desarrollo, aunque con menor impacto que en los cánceres que se desarrollan en la edad adulta. La supervivencia en los últimos años ha aumentado tanto en España como a nivel mundial debido a los avances en el tratamiento y en el diagnóstico. Los cánceres infantiles más prevalentes en España en la edad de 0-14 años son la leucemia linfoblástica aguda (LLA), los tumores del SNC y el linfoma de Hodgkin (LH) y No Hodgkin (LNH). El tratamiento de la LLA se lleva a cabo mediante combinaciones de varios fármacos fundamentalmente quimioterápicos junto con la prednisona. El tratamiento de los tumores del SNC consiste principalmente en una intervención quirúrgica que puede ir complementada con quimioterapia y en el caso de niños/as de más de 3 años, puede complementarse con radioterapia. El tratamiento del LH y LNH es diferente, pero en ambos existen diversas combinaciones de fármacos que se seleccionan en función de la gravedad del paciente pediátrico y están formadas principalmente por quimioterápicos, corticoesteroides asociados o no con inmunoterápicos. En la actualidad la mortalidad por cáncer infantil sigue siendo elevada para la LLA y para los tumores del SNC. Los tratamientos que se emplean para el cáncer infantil provocan diversidad de efectos adversos, así como la afectación psicológica, siendo necesaria la terapia psicológica, tanto del paciente como de los familiares cercanos. Actualmente, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos para el estudio de nuevos tratamientos con mayor eficacia y seguridad en el cáncer infantil.

PALABRAS CLAVES: cáncer infantil, leucemia linfoblástica aguda, tumores del SNC, linfoma Hodgkin y linfoma No Hodgkin, tratamiento.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto del cáncer infantil	1
1.2. Epidemiología	2
1.2.1. INCIDENCIA	2
1.2.2. SUPERVIVENCIA	4
1.2.3. MORTALIDAD.....	6
1.3. Características generales de los tipos de cáncer infantil más prevalentes	6
1.4. Etiología del cáncer infantil	7
1.5. Prevención	10
1.6. Manifestaciones clínicas	11
1.7. Diagnóstico	12
1.8. Pronóstico	15
1. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	16
2. METODOLOGÍA (MATERIALES Y MÉTODOS)	16
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1. Farmacoterapia	17
4.1.1. QUIMIOTERÁPICOS	17
4.1.1.1. Antimetabolitos.....	18
4.1.1.2. Agentes alquilantes	18
4.1.1.3. Nitrosoureas	18
4.1.1.4. Antibióticos citotóxicos. Antraciclinas.....	19
4.1.1.5. Inhibidores de la topoisomerasa II.....	19
4.1.1.6. Inhibidores de la mitosis.....	19
4.1.1.7. Aparaginasas	19
4.1.2. CORTICOESTEROIDES	20
4.1.3. TERAPIA DIRIGIDA.....	20
4.1.3.1. Inhibidores de quinasas.....	20
4.1.4. INMUNOTERÁPICOS	20
4.1.4.1. Inhibidores de puntos de control inmunitario	20
4.1.4.2. Anticuerpos monoclonales.....	21
4.1.5. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA).....	21
4.1.5.1. Quimioterapia (inducción, consolidación y mantenimiento)	21
4.1.5.2. Profilaxis y tratamiento de la LLA extramedular	23
4.1.5.3. Trasplante de las células madres hematopoyéticas (TCMH).....	23
4.1.5.4. Tratamiento de soporte en la LLA	23
4.1.5.5. Tratamiento en ensayos clínicos para la LLA.....	24
4.1.6. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL SNC	24
4.1.6.1. Cirugía.....	24
4.1.6.2. Quimioterapia.....	25
4.1.6.3. Radioterapia (RT)	25
4.1.6.4. Tratamiento del SNC en caso de recidiva	26
4.1.6.5. Tratamientos en ensayos clínicos para cánceres del SNC pediátrico.....	26
4.1.7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN	27
4.1.7.1. Quimioterapia del LH y LNH	27
4.1.7.2. Radioterapia (RT) del LH Y LNH	28
4.1.7.3. Tratamiento en caso de recidiva del LH y LNH	28
4.1.7.4. Tratamientos en ensayos clínicos de los linfomas	29
4.1.8. DIFERENCIA CON EL TRATAMIENTO EN ADULTOS.....	29
4.1.9. TRATAMIENTO PARA OTROS TUMORES DE MENOR INCIDENCIA	30
4.2. Impacto de la farmacoterapia en niños/as	30
4.3. Impacto psicológico y apoyo emocional	32
4. CONCLUSIONES	33
5. BIBLIOGRAFÍA	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto del cáncer infantil.

En la actualidad, el cáncer infantil es uno de los problemas de salud más relevantes por su incidencia y repercusión en la población infantil. Se estima que anualmente, en el mundo, hay 140 nuevos casos por millón de niños/as en el rango de edad de los 0 a los 14 años, además, como consecuencia de esta enfermedad se produce de un 0.5% a un 4.6% de la carga total de morbilidad (Fonseca et al., 2019; Mullen et al., 2021; Pulumati et al., 2023).

El cáncer abarca un conjunto de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y la multiplicación celular descontrolada, llegando a invadir de forma gradual los órganos y tejidos vecinos. Estas células pueden ser arrastradas principalmente por la vía sanguínea o linfática, hacia lugares más alejados del foco original generando lo que se conoce como metástasis (Barbacid, 2010, cit., por Tinoco, 2019; Grau, 2002; Pérez y Palmero, 2009; Pulumati et al., 2023).

Las células que forman el cáncer son capaces de evadir los mecanismos de control de crecimiento y división celular, creciendo de manera incontrolable en cualquier órgano o tejido (Carpio et al., 2011; Maroto, et al., 2018; Pulumati et al., 2023).

Las causas del cáncer infantil actualmente no están del todo claras. A diferencia del cáncer en adultos, los factores ambientales no están tan asociados con el cáncer infantil y las alteraciones somáticas en la infancia son 14 veces más baja que en los adultos. Destaca fundamentalmente el papel de la predisposición genética con el riesgo de desarrollar cáncer infantil, en un estudio que se realizó a 1201 individuo se obtuvo que un 21% de los pacientes pediátricos con cáncer, lo desarrollaron como consecuencia de una alteración genética hereditaria, a diferencia del 13% para la población adulta (Alonso-Luna et al., 2023; González, 2016; Vogelstein et al., 2013).

El desarrollo del ciclo vital humano se divide en diferentes etapas y, anteriormente se seguía una clasificación que difiere de la actual. Esta clasificación anterior se dividía en las siguientes etapas: primera infancia (0-5 años), segunda infancia (6-11), adolescencia (12-17), juventud (18-24), adultos primarios o jóvenes (25-39), adultos intermedios (40-49), adultos mayores o tardíos (50-64), vejez (65-74) y gerontes (65 años en adelante) (Mansilla, 2000, p.11).

Sin embargo, con el paso de los años, esta clasificación ha sufrido una serie de cambios y, actualmente se divide en las siguientes etapas: primera infancia (0-5 años), infancia (6-11 años), adolescencia (12-18 años), juventud (14-26 años), adultez (27-59 años) y vejez (más de 60 años). Según la clasificación vigente en España, cabe destacar que las edades en la adolescencia y juventud podrían solaparse (Ministerio de salud y protección social, s.f; Gómez, 2022).

No obstante, es importante tener en cuenta que ninguna de estas clasificaciones debe considerarse de forma absoluta, ya que existen diferencias individuales y culturales a lo largo del desarrollo humano (Mansilla, 2000, p.11; Ministerio de salud y protección social, s.f; Gómez, 2022).

Por tanto, siguiendo la clasificación vigente en España, nos centraremos en el periodo comprendido entre los 0 a 11 años de edad, aunque algunos autores o fuentes documentales amplíen algo más el rango como es el caso del National Cancer Institute, NIH (2022) que considera el cáncer infantil hasta los 14 años de edad, aunque, haremos referencia a otros periodos de edad a lo largo de nuestro estudio para poder observar las similitudes y diferencias.

Los términos pediatría e infancia aparecerán de manera reiterada a lo largo del trabajo. Se define pediatría como “la medicina integral del periodo evolutivo de la existencia humana desde la concepción hasta el fin de la adolescencia, época cuya singularidad reside en el fenómeno del crecimiento, maduración y desarrollo biológico, fisiológico y social” (Crespo y Puyol, 1996, p.517) y, en su caso, la infancia hace referencia “al periodo de la vida humana desde el nacimiento hasta la pubertad” (RAE, 2022).

El término cáncer infantil tiene cada vez más relevancia en pediatría, por ser una de las causas más frecuentes de mortalidad infantil (Pacheco y Madero, 2003). El cáncer es la segunda causa de muerte en edades comprendidas entre los 1-15 años siendo únicamente superada por los accidentes de tráfico (Villarroel, 2006; Montoya, 2012; Maroto et al., 2018; Pulumati et al., 2023; Adamczewska-Wawrzynowicz et al., 2023). Además, el número de casos de tumores infantiles ha superado al de otras enfermedades como son las infecciosas. Por todo ello las neoplasias malignas en la infancia, a pesar de que su frecuencia sigue siendo baja, cobran cada vez mayor importancia dentro de las patologías pediátricas (Cabanes, et al., 2009).

En España, a pesar de que con los avances médicos haya habido una disminución de la mortalidad, el cáncer infantil sigue ocupando la primera causa de muerte por enfermedad en el rango de edad comprendido entre el año de vida hasta la adolescencia, lo que hace que sea un problema para la salud (Arenas et al., 2016; González et al., 2017; Maroto et al., 2018; Rubio y Rojas, 2021; Islam et al., 2021). Además, como comprobaremos a lo largo del estudio, el cáncer infantil posee características propias y diferentes al cáncer en la edad adulta (Méndez et al., 2004, cit., por Melero, 2018).

1.2. Epidemiología.

1.2.1. INCIDENCIA

Existe una incidencia de aproximadamente 40.000 nuevos casos de cánceres infantiles cada año en el mundo (Adamczewska-Wawrzynowicz et al., 2023). El cáncer infantil afecta indistintamente a cualquier rango de edad (Maroto et al., 2018), afectando mayoritariamente al sexo masculino. Esta diferencia se mantiene en todos los países de nuestro entorno (Pacheco y Madero, 2003; Islam et al., 2021). Destacando principalmente los linfomas con una mayor incidencia en el sexo masculino donde el cociente de sexo masculino entre el sexo femenino es de 2,1 (Cañete et al., 2022). En el rango de edad comprendido entre 15-19 años el porcentaje de los cánceres infantiles es mayor en el sexo femenino, independientemente de la nacionalidad de los pacientes (Steliarova et al., 2017).

La incidencia de los tumores infantiles fluctúa en función de la raza existiendo mayor prevalencia en niños/as de raza blanca. En el caso de la leucemia, los casos en raza blanca duplica a lo que se dan en la raza negra. Específicamente, en la leucemia linfoblástica aguda (LLA), cáncer más predominante en la infancia, la raza blanca triplica el porcentaje de incidencia con respecto a la raza negra en edades comprendidas entre los 2-3 años. Del mismo modo, el número de casos de tumores del SNC es superior en la raza blanca que en el resto de los grupos étnicos y raciales (NIH, 2022).

De acuerdo con SEOM (2021), en un estudio de 276.239 casos de cáncer general en España en 2021, los tres cánceres más prevalentes son el de colon y recto con 43.581 (15,78%); próstata con 35.764 (12,95%) y el cáncer de mama con 33.375 (12,08%) (RETI-SEHOP, 1980-2021; SEOM, 2021). Sólo 4.395 son tumores del SNC (1,59%); 10.582 son Linfomas (3,83%) y 6.068 son Leucemias (2,20%).

Basándonos en el estudio que REDECAN (2021) realizó en España a 46.802 hombres y 45.030 mujeres, para el periodo de edad de 45 a 64 años, los tumores más frecuentes fueron los siguientes tumores más en hombres próstata (7.038), pulmón (6.934) y vejiga urinaria (4.764); y en el caso de las mujeres un mayor número de incidencias en cáncer de mama (16.398), pulmón (3.514) y colon (3.348).

En cuanto al cáncer infantil, según la incidencia en España entre el año 2010 al 2021, según RETI-SEHOP (registro central de base hospitalaria para el conjunto de los centros y áreas geográficas de España) en niños/as de 0 a 14 años de edad, los tres tipos de cáncer infantil más frecuentes son las Leucemias, los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) y los Linfomas (Figura 1) constituyendo el 65.4% de todos los cánceres infantiles.

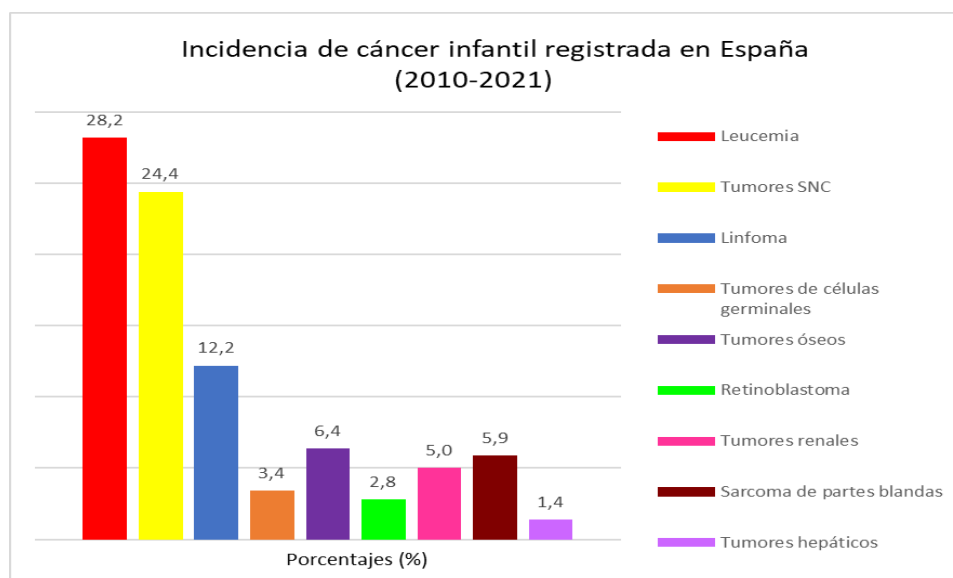


Figura 1. Incidencia del cáncer infantil según el grupo tumoral en España de 2010 a 2021
Fuente: Modificado del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) (pp. 8-11), por Cañete et al., 2022.

La tabla 1 representa los subtipos de cáncer con mayor incidencia en España del periodo 1980-2021, especificando dentro de cada grupo el o los más incidentes y haciendo diferencia por rango de edades.

Tabla 1. Cánceres infantiles con mayor incidencia en España de 1980-2021.

CÁNCERES INFANTILES	N	%	0	1 - 4	5 - 9	10 - 14
LEUCEMIAS	2.490	29,1	40,3	74,2	41,7	32,5
L. Linfoblástica aguda (LLA)	1.943	78	18	62,5	33,5	23,2
Otros	556	22				
SNC	1.976	23,1	40,8	44,6	37,8	31,8
Astrocitomas	789	39,9	13,1	18,5	15,4	12,4
Otros	1187	60,1				
LINFOMAS	1.096	12,8	4,4	12,5	23,7	29,7
Hodgkin (LH)	400	36,5	0,3	1,2	6,5	16,4
No Hodgkin (LNH)	363	33,1	0,8	5	8,4	8,7
Otros	333	33,4				
OTROS	3.009	35				
TODOS LOS TUMORES	8.571	100	265,6	198,1	136,8	141,9

Fuente: Modificado del RETI-SEHOP por Cañete et al., 2022.

El tumor infantil más frecuente es la leucemia, con el 29,1% de todos los casos de cáncer infantil. El tipo de leucemia más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (78.0%) con el mayor número de casos del 62.5 %, en el rango de edad comprendido entre los 1 a 4 años. Por su parte, el segundo tumor infantil más frecuente es el del SNC, con el 23.1%, destacando los astrocitomas como más frecuentes entre los mismos (39.9%). En los diferentes rangos de edad la incidencia del astrocitoma es similar. Y, el tercer cáncer infantil más frecuente en España son los linfomas que suponen el 12.8 % de los casos de cáncer infantil, siendo algo más prevalente a la edad de 10-14 años. El número de casos de los linfomas de Hodgkin y No Hodgkin, los tipos de linfomas más frecuentes (36.5 y 33.1 %, respectivamente), no se diferencia a grandes rasgos, aunque, cabe destacar que existe un mayor impacto en los LH en edades comprendidas entre los 10 a 14 años.

En cuanto al número de casos en bebés de edades menores al año (0), la incidencia de leucemias y cáncer del SNC es similar. Aproximadamente, el 40% de los casos se dan en niños/as de menos de 1 año. Sin embargo, la incidencia de los linfomas en bebés es bastante más baja, aproximadamente del 4%.

Al mismo tiempo, diversas evidencias concluyen que los resultados del cáncer en adultos no se pueden relacionar de manera directa con el cáncer infantil, puesto que existen distinciones histológicas entre ambos, en cuanto a exposición, metabolismo y supervivencia (Ramis, et al., 2022).

1.2.2. SUPERVIVENCIA

Tabla 2. Seguimiento y supervivencia a 5 años del diagnóstico en España (2010-2015) para el cáncer infantil (0-14 años).

CÁNCERES INFANTILES	N	% Seguimiento	% Supervivencia
LEUCEMIAS	6.525	96,2	84 (80-82)
L.linfoblástica aguda (LLA)	5.278	96,7	86 (85-88)
SNC	5.350	96,1	73 (70-75)
Astrocitomas	1.991	97,2	86 (83-89)
LINFOMAS	3.205	94,5	94 (92-96)
Hodgkin (LH)	1.085	93,3	97 (95-99)
No Hodgkin (LNH)	2.120	95,1	92 (89-95)

Fuente: Modificado del RETI-SEHOP por Cañete et al., 2022.

Siguiendo los datos de RETI-SEHOP (2021), se ha recogido en la tabla anterior (Tabla 2), la supervivencia de los tipos de cánceres que venimos mencionando con mayor incidencia en la infancia en España. Se puede observar que existe mayor supervivencia a 5 años de diagnóstico en los linfomas, con una supervivencia del 94% siendo igualmente altos tanto para el LH como para el LNH con un 97% y 92%, respectivamente. El segundo cáncer más prevalente en cuanto a supervivencia sería las leucemias, con 84%, siendo algo más alto este porcentaje para las LLA, con un 86%. Y en tercera posición, los tumores del SNC con un 73%, siendo igualmente este porcentaje más alto para los astrocitomas con un 86%.

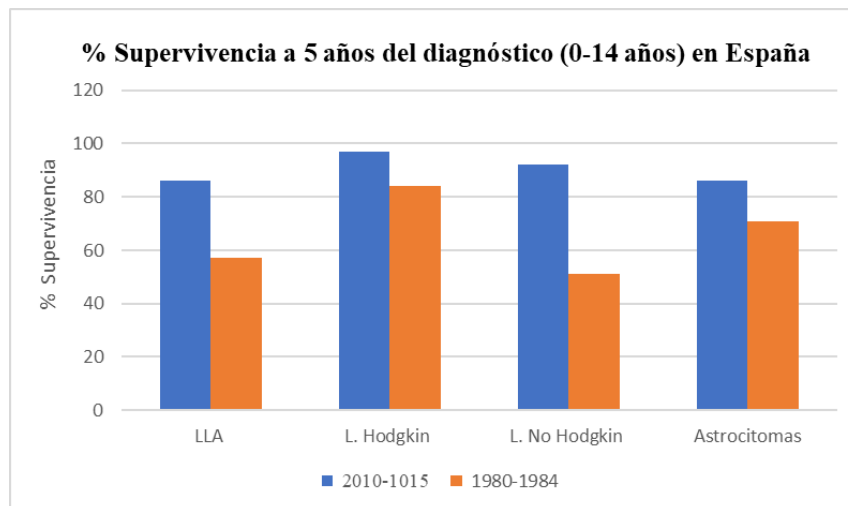


Figura 2. Comparativa del % de supervivencia de cáncer infantil (0-14 años) a 5 años del diagnóstico en España. Fuente: Modificado del RETI-SEHOP por Cañete et al., 2021.

Para valorar cómo ha variado la supervivencia a lo largo de los años, se han comparado los porcentajes de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer infantil en España en el periodo desde 1980-1984 y el periodo 2010-2015. Como bien se puede apreciar en la figura 2, ha habido un incremento en la supervivencia en los cuatro tipos de tumores infantiles más prevalentes. Cabe resaltar la supervivencia del LNH, que ha pasado de ser de un 51% de casos que sobreviven a un 92%, es decir, casi el doble.

Actualmente en 2023, la supervivencia a 5 años en el mundo para el cáncer infantil (0-14 años) es similar a la obtenida en España. Para la LLA la supervivencia es del 92%, para el LH es del 99%, para el LNH es del 91% y para los tumores del SNC la supervivencia es del 72%. Se comprueba así, que el LH es el que tiene una mayor tasa de recuperación mientras que, los tumores del SNC son los que menor supervivencia alcanzan (Siegel et al., 2023).

Estos aumentos en la supervivencia serían consecuencias de la aparición de diferentes modalidades terapéuticas y mejoras en el diagnóstico (Villavecchia, 2022).

1.2.3. MORTALIDAD

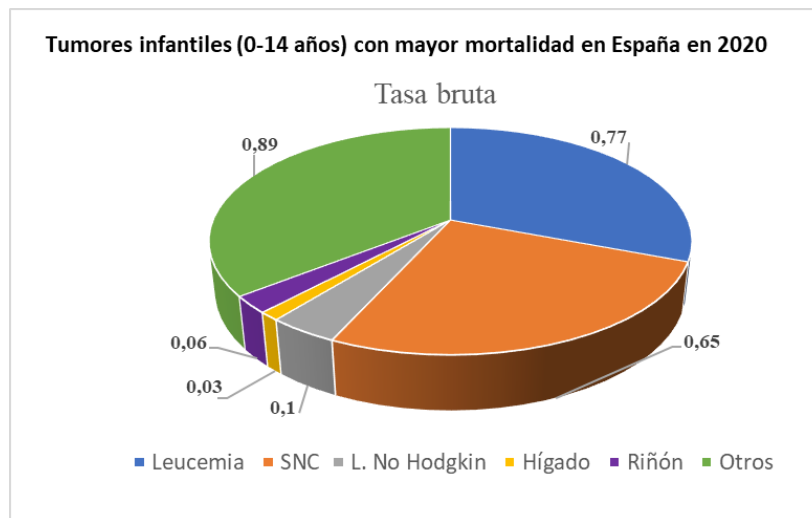


Figura 3. Mortalidad por tumores infantiles en cada 100.000 niños/as de 0 a 14 años en España(2020). Fuente: Modificado de Statista (2021).

Con relación a la mortalidad del cáncer infantil por cada 100,000 niños/as en España en el año 2020, según se muestra en la figura 3, se observa que entre los tipos de cáncer infantil de mayor mortalidad se encuentra la leucemia y el SNC. Seguido, aunque muy por debajo el LNH. Les seguiría la mortalidad del cáncer de riñón y de hígado. Sin embargo, en este diagrama no se incluye el tumor infantil LH, a pesar de ser uno de los más comunes, pero con una mortalidad más baja (Statista, 2021).

1.3. Características generales de los tipos de cáncer infantil más prevalentes.

Pasamos a recoger los tipos de cánceres infantiles con un mayor impacto con respecto al número de incidencias en España (Grau, 2001, cit. por Grau, 2002; NIH, 2021; NIH, 2022; NIH, 2023):

- Leucemia.

Es una enfermedad que tiene lugar en la sangre, a causa de un crecimiento incontrolado de las células hematopoyéticas (leucocitos, eritrocitos y plaquetas), las cuales se forman en la médula ósea. Estas células van a sustituir a las sanas, haciendo que la función de la sangre se dificulte.

Dentro de las leucemias existen dos tipos: agudas (el crecimiento de las células se produce rápidamente) o crónicas (ocurre lentamente). A su vez, se diferencian en linfoblásticas, que se originan en las células madre linfoides conocidas como linfoblastos; y mieloblásticas, tienen su origen en las células madre mieloides conocidas como mieloblastos (Rodríguez et al., 2022).

Fundamentalmente, en la infancia se destaca la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es decir, cáncer de la sangre y la médula ósea. Esta se define como un tumor que se produce como consecuencia de la alteración maligna de una célula madre linfoide inmadura que tiene la habilidad de expandirse y crear un clon de células madre idénticas restringidas en un punto de su proceso de maduración. En la LLA se produce con frecuencia la afectación de sitios extramedulares y puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de los pacientes (Lassaleta, 2016; NIH, 2022; Diaz et al.,

2019).

- Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC).

También llamados tumores del encéfalo y de la médula espinal, debido al crecimiento de células anormales en sus tejidos. Los tumores malignos del encéfalo pueden ser de crecimiento y expansión rápida del encéfalo (tumores de grado alto); o crecimiento y expansión lenta (tumores de grado bajo). Concretamente, el tumor del SNC más abundante en la infancia son los Astrocitomas, que tienen lugar en las células del encéfalo con forma de estrellas conocidos como astrocitos. Un astrocitoma es un tipo de glioma, y se conoce por glioma, aquellos tumores que están formados por células neurogliales (astrocitos). Las células neurogliales se encargan de mantener a las células nerviosas en su posición, así como de transportar hasta ellas tanto oxígeno como nutrientes y protegerlas frente al desarrollo de enfermedades, como infecciones. A su vez, estos tumores también pueden ser de bajo grado o de alto grado. Los de bajo grado se caracterizan por crecer y expandirse en zonas cercanas al encéfalo y en raras ocasiones alcanzan otros tejidos; mientras que los tumores de alto grado suelen proliferar con mayor rapidez y extenderse a otros tejidos del encéfalo. En ocasiones, cuando los tumores ejercen presión en el encéfalo pueden desencadenar el impedimento de las funciones normales de esa parte determinada (ASCO, 2019; NIH, 2022).

- Linfomas.

Son tumores que se localizan en el sistema linfático (parte del sistema de protección del cuerpo frente a infecciones y/o enfermedades). Estos pueden ser Linfoma de Hodgkin (LH) o Linfoma No Hodgkin (LNH). En España, tanto el LH como el LNH muestran porcentajes de incidencia similares en la infancia, aunque el número de casos de LH es ligeramente mayor, no es estadísticamente significativo. La diferencia entre ellos es el tipo específico de linfocito que se encuentre implicado. El LH se puede dividir a su vez en dos grupos: por un lado, estaría el LH clásico, que, por lo general, es el más común entre los adolescentes y, por otro lado, está el LH con predominio linfocítico nodular, con mayor impacto en niños/as menores de 10 años de edad. Ambos LH se detectan por la presencia de células tumorales conocidas como células de Reed-Sternberg, las cuales se caracterizan por la presencia a través del microscopio de dos núcleos. Por su parte, el LNH, también, se clasifica en diferentes tipos en función del aspecto de las células: LNH de células B maduras de crecimiento rápido (que a su vez se subdivide en tres tipos, L. Burkitt, L. difuso de células B grandes y L. mediastínico primario de células B), Linfoma linfoblástico y Linfoma anaplásico de células grandes (NIH, 2023; St. Jude Children's, 2023; Martín y Leonard, 2022).

1.4. Etiología del cáncer infantil.

Este tipo de enfermedad presenta una gran consecuencia para la salud, por ser la segunda causa de muerte entre los niños/as (Villaruel, 2006; Montoya, 2012; Calleja y Gómez, 2009; Alonso-Luna et al., 2023)

La mayoría de los cánceres en adultos son carcinomas, es decir, cánceres originados en las células que cubren o tapizan un órgano interno y, en la mayoría de los casos, dan lugar a tumores sólidos; mientras que los tumores que se producen en la edad pediátrica tienen una mayor predisposición a ser de origen embrionario (Rubio y Rojas, 2021; NIH, s.f.; Calleja y Gómez, 2009; PDQ, 2023).

En comparación con el cáncer en adultos, cuya causa puede ser atribuible a determinados factores ambientales a los que está expuesto el sujeto, no existe un conocimiento exacto del origen de la mayoría de los cánceres que tienen lugar en la infancia (OMS, 2023; Alonso-Luna et al., 2023). Muchos autores coinciden en el hecho de que el cáncer infantil presenta un origen multifactorial (Cabanes et al., 2009; González, 2016; González et al., 2017; Maroto et al., 2018; Calleja y Gómez, 2009; Alonso-Luna et al., 2023)

Específicamente, entre un 4-10% o, en ocasiones, un 18% de los cánceres infantiles son como consecuencia de los factores genéticos (NIH, 2022; OMS, 2023; Calleja y Gómez, 2009).

El aumento del riesgo de cáncer en la edad pediátrica estaría relacionado con modificaciones genéticas (Tabla 3) que tienen lugar en el proceso de formación del óvulo o espermatozoide que como resultado darán lugar al bebé (NIH, 2022).

Tabla 3. Síndromes de predisposición y alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de cada cáncer infantil.

Cáncer infantil	Síndrome de predisposición	Alteraciones genéticas
Leucemia	Anemia de Fanconi, Neurofibromatosis tipo 1, Ataxia-telangiectasia, Li-Fraumeni, Nijmegen, retinoblastoma hereditario	FANCA, FANCB, BRCA, NF1, ATM, TP53, RB1
Linfoma	Neurofibromatosis tipo 1, Ataxia-telangiectasia, Wiskott-Adrich, Bloom, Nijmegen, Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann	NF1, ATM, WASP, BLM, NBS1, TP53, BRCA, (CDKN1C, H19, IGF2, KCNQ1OT1).
Tumores del SNC	Tumor rabdoide, Li-Fraumeni, Noonan, Neoplasia endocrina múltiple tipo 1, Neurofibromatosis tipo 2, ATM, Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni, Von Hippel Lindau, DICER1	SMARCB1, TP53, RAS, MEN1, NF2, ATM, (CDKN1C, H19, IGF2, KCNQ1OT1), TP53, BVS, DICER1

Fuente: Tomado de Alonso-Luna et al., 2023.

La raza es un factor de riesgo a la hora de desarrollar un cáncer infantil, ya que la raza blanca tiene una mayor predisposición al desarrollo de un cáncer infantil con respecto a la raza negra. Más concretamente, los cánceres infantiles son mucho más prevalentes en individuos de ascendencia europea (blancos no hispanos) en comparación con otros grupos ((NIH, 2022; Ostrom et al., 2019)

Se pensaba que los agentes cancerígenos ambientales que pueden ocasionar la aparición de un tumor necesitan de un periodo de tiempo determinado para poder desempeñar su efecto nocivo de modo que no era totalmente determinante en el caso de tumores infantiles, puesto que el efecto aparecería al cabo

de los 5 a 20 años sobre el paciente, sin embargo, los factores ambientales desempeñan un rol en el cáncer infantil fundamental en lo que respecta al periodo prenatal, de gestación y post-natal (Calleja y Gómez, 2009).

Dando respuesta al origen de otro pequeño porcentaje de los casos que ocurren en la edad pediátrica, aunque el impacto sea menor que en la edad adulta (Belson et al., 2007; Connelly and Malkin, 2007; Jurewicz and Hanke, 2006, cit., por Cabanes et al., 2009; Calleja y Gómez, 2009; Alonso-Luna et al., 2023). Es decir, aunque en la adultez sea una de las causas principales la exposición ambiental en los niños/as estas causas influyen de manera más indirecta y tienen mayor relevancia los factores genéticos (Cabanes et al., 2009).

Dentro de los factores ambientales que afectan a los niños/as destacan los siguientes:

- Las enfermedades infecciosas pueden potenciar la aparición de un cáncer infantil, algo que sería de vital importancia en países que se encuentran en desarrollo y en los que la economía es inferior (OMS, 2023). Siendo más específicos una infección por el virus de la influenza durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo más alto de padecer Leucemia aguda (LA). Así como, las infecciones producidas por el herpesvirus durante la etapa postnatal incrementan el riesgo de padecer cánceres infantiles, sobre todo, LLA y L. Burkitt. Además, cabe señalar que un tratamiento con antibióticos para hacer frente a enfermedades infecciosas puede, incrementar el riesgo de padecer cáncer infantil, siendo más concreto, la LLA, el tumor de Wilms y el tumor del SNC (Calleja y Gómez, 2009).
- La dieta es otro de los agentes etiológicos ambientales. Se ha demostrado una relación directa entre el hábito alimenticio de la madre, así como del propio niño/a y la aparición de un tumor. Esto hace que sea fundamental concienciar a la población de llevar a cabo una correcta alimentación y poder prevenir, de esta manera, la obesidad. Este factor afecta fundamentalmente a países desarrollados en los que hay un mayor acceso a "comidas basura". Asimismo, se señala la importancia de combinar la correcta alimentación con la práctica de ejercicio físico (Cabanes, et al., 2009; Bayo, 2017).
- La exposición al humo del tabaco, debido a la inmensa cantidad de sustancias cancerígenas que contiene es otro factor de riesgo (Ortega-García et al., 2010; Bayo, 2017; Braun et al., 2020). Se realizó un estudio en el que se pudo comprobar que el consumo por parte de la madre de diez cigarrillos o más por día durante la gestación incrementaba en un 30% la probabilidad de que la descendencia desarrollase cáncer en la infancia. La exposición afecta tanto de manera prenatal como después de su nacimiento, ya que los acontecimientos que tengan lugar en el embarazo y en los primeros meses de vida del bebé van a influir en el desarrollo del cuerpo humano por la vulnerabilidad en este periodo (Braun et al., 2020). Igualmente, el consumo paterno durante el periodo prenatal también contribuye al riesgo de que el niño/a desarrolle un tumor infantil (Calleja y Gómez, 2009).

- La aparición del cáncer en niños/as y adolescentes tiene relación con la exposición de los mismos o de sus padres a radiación ionizante, siendo esta exposición originaria del 3% de todos los tumores infantiles. Se observó que las madres que se sometieron a una radiografía en el embarazo tenían un riesgo algo más elevado de que su descendencia padeciera LA y tumores del SNC. Lo mismo sucedió con aquellos recién nacidos a los que se les realizó una tomografía computarizada (NIH, 2022; Calleja y Gómez, 2009).
- Existe una mayor incidencia en tumores cerebrales en niños que han estado expuestos a insecticidas o por consumo de carne cruda por la madre durante el embarazo (NIH, 2022). La exposición paterna al ambiente laboral durante las jornadas de trabajo puede aumentar el riesgo de aparición de un tumor en la descendencia, siendo las profesiones de mayor efecto nocivo, los conductores, pintores, soldados, mineros, soldadores, entre otras que aumentan la probabilidad de desarrollar cánceres infantiles como LLA, LMA, tumores del SNC, tumor de Wilms y Hepatoblastoma (Calleja y Gómez, 2009).

1.5. Prevención.

El cáncer infantil es el mayor problema de salud actualmente entre los más pequeños. Esto hace que sea de vital importancia conocer si existen estrategias para prevenirlo.

La prevención es considerada como el mejor tratamiento para enfermedades neoplásicas, puesto que permite intervenir en las primeras fases de la oncogénesis y no cuando ya está clínicamente instaurado, logrando así, evitar una realización de terapia agresiva, mejorando la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Aunque, en pediatría la prevención sea algo más difícil de conseguir (Alonso-Luna et al., 2023). Se establecen tres tipos de prevención antitumoral (Ferris et al., 2004; Ortega et al., 2008; García, 2010; Bayo, 2017):

- Prevención primaria: dirigida a toda la población, como individuos normales asintomáticos y enfocada en eliminar o disminuir la exposición a los carcinógenos biológicos, físicos y químicos. Es la más ventajosa en sanidad, economía y aspectos socioculturales. Incorpora la promoción de la salud, la protección específica de la salud y la quimiopprofilaxis. Por ejemplo, consumir ácido fólico durante el embarazo, amamantar, evitar la exposición al humo, entre otros (Centro para el control y la prevención de enfermedades, 2021; NIH, 2022). Diferentes estudios confirman que amamantar reduce el riesgo de padecer un cáncer pediátrico, si el niño/a recibe durante, al menos, un periodo de 6 meses leche materna, destacando, la posibilidad de disminuir la LLA y LNH. Además, si el periodo de lactancia aumenta a 9,6 meses se ha evidenciado que logramos el efecto de mayor protección para que el niño/a no padezca cáncer infantil (Calleja y Gómez, 2009; Barzdevics y Mellado, 2022)

- Prevención secundaria: dirigida a una población específica, individuos con progresión preneoplásica, aunque aún no tengan síntomas clínicos malignos. Permite reducir el progreso en fases avanzadas de enfermedades tumorales.
- Prevención terciaria: una vez aparece la enfermedad, está dirigida a reducir la morbilidad y mortalidad tumoral. Se basa esencialmente en usar fármacos quimioterapéuticos para impedir que se produzca una recaída y prevenir posibles secuelas. Por ejemplo: la rehabilitación física, psicológica y social.

Asimismo, existe una cuarta prevención caracterizada por actividades sanitarias encargadas de disminuir o eliminar los efectos adversos provocados por intervenciones médicas que se han realizado de manera innecesaria o abusiva, para prevenir perjuicios de etiología evitable (Bayo, 2017).

1.6. Manifestaciones clínicas.

En términos generales, es importante destacar que el cáncer infantil trae consigo variedad de síntomas indicativos de la enfermedad, como fiebre, cefalea intensa, dolores óseos o pérdida de peso, los cuales, se identifican por la familia y aquellos profesionales de atención primaria que tienen contacto con el niño/a de manera directa (OMS, 2023).

Gran parte de los niños/as que poseen cáncer infantil tienen uno o más síntomas físicos, que afectan de manera negativa no solo en los aspectos físicos, sino también, en su estado psicosocial y escolar disminuyendo su calidad de vida. En este caso, cabe destacar una mayor proporción de síntomas físicos en el sexo masculino con respecto al femenino (Lam et al., 2022).

Un signo de sospecha de cáncer infantil es la adenopatía, o inflamación ocasionada en los ganglios linfáticos. Este se caracteriza por presentar un tamaño superior a 3 cm; ser indolora y unilateral; no curarse hasta las dos a tres semanas o incluso progresar siendo tratada; tener textura sólida, firme y con abolladuras; encontrarse en el área supraclavicular, mediastínica o posterior al esternocleidomastoideo (Villaruel, 2006).

Entre las manifestaciones de la LLA, resaltar la fiebre, los hematomas o sangrados; debilidad y sensación de cansancio; palidez; dificultad respiratoria; dolor articular u óseo; adenopatías; disminución o desaparición del apetito; sensación de saciedad en las costillas; así como petequias, que son como manchas redondas pequeñas, de color rojo, marrón o morado que aparecen en la piel por el sangrado (NIH, 2022).

Además, la hepatomegalia es un síntoma muy frecuente en la LLA, afectando concretamente al 50 % de los pacientes. La presencia de hepatopatía hace que el paciente pediátrico tenga cinco veces más riesgo de mortalidad. Asimismo, la LLA se puede presentar de manera conjunta con insuficiencia hepática aguda lo que desencadena una menor efectividad al tratamiento (Bordbar, 2023).

Con respecto a los tumores del SNC, que abarca los tumores del encéfalo y de la médula espinal. La sintomatología va a depender de cada paciente, de la edad del niño/a y del lugar, tamaño y rapidez con

la que crece el tumor. Ambos tumores del SNC, comparten una sintomatología común, algunos de los pacientes pediátricos con este tipo de tumor presentan cierta dificultad de desarrollo como, por ejemplo, a la hora de establecer oraciones al hablar, sentarse, caminar, etc. (NIH, 2022).

Cuando el tumor se encuentra en el encéfalo son significativos síntomas como dolor de cabeza al despertarse o que se disipa después de vomitar; dificultad para hablar, ver o escuchar; frecuentes náuseas y vómitos; dificultad para mantener el equilibrio y problemas para andar; alteración de la personalidad y comportamiento; convulsiones; somnolencia poco usual. En niños/as lactantes puede producirse un aumento del tamaño de la cabeza; y en menor frecuencia, somnolencia (NIH, 2022).

Por otro lado, cuando el tumor se localiza en la médula espinal se manifiestan síntomas como dolor de espalda que puede irradiarse a los brazos y/o a las piernas; dificultad para evacuar y/u orinar; debilidad en las piernas o impedimento para caminar (NIH, 2022).

En el caso del cáncer del SNC más prevalente, los astrocitomas los síntomas más comunes en pediatría son dolores de cabeza; sentimiento de fatiga y desinterés; alteraciones en la visión; cambios en el desarrollo o crecimiento. En los bebés, la única manifestación clínica sería un crecimiento de la cabeza desorbitado como consecuencia de la proliferación del tumor, conocido como macrocefalia (NIH, 2022; ASCO, 2019).

En cuanto a los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, la sintomatología es la misma, dificultad respiratoria, sibilancia; tos; hinchazón en la cabeza, cuello, brazos y/o parte superior del cuerpo; disfagia; adenopatía; fiebre de etiología desconocida; pérdida de peso; dolor o distensión del estómago; sudoración nocturna (NIH, 2023).

En el caso de los LNH destaca principalmente la adenopatía y los problemas relacionados con el aparato respiratorio, mientras que, en el LH resalta fundamentalmente, la fiebre; la sudoración nocturna en abundancia; la disminución del peso y la adenopatía (NIH, 2023).

La sintomatología es muy parecida en la edad pediátrica y adulta, tanto en el caso de la LLA, los tumores del SNC y los Linfomas. Siendo la única diferencia entre los dos rangos de edad, en los tumores del SNC puesto que, en la edad adulta no aparece un aumento del tamaño de la cabeza (NIH, 2021; NIH, 2022; NIH, 2023).

1.7. Diagnóstico.

Aunque los tumores en niños/as son poco frecuentes y el 85% de ellos se presentan con síntomas y signos inespecíficos, es indispensable tenerlos presente, ya que en España se diagnostican al año 1100 nuevos casos en niños/as de 0-14 años (Villarroel, 2006; Acha, 2016).

No existen pruebas concluyentes y firmes que indiquen que el cáncer infantil se pueda prevenir mediante cribado, es decir, pruebas médicas que se realizan en personas aparentemente sanas para detectar una enfermedad antes de la aparición de manifestaciones clínicas (Bayo, 2017; OMS, 2023).

Por ello, muchos autores hacen énfasis en la importancia de establecer un diagnóstico precoz (Villarroel, 2006; Cristiane y Menossi, 2007; González et al., 2017; Bayo, 2017; Herrera et al., 2022; OMS, 2023), puesto que permiten “mejorar las cifras de supervivencia y tener menos secuelas” (Villarroel, 2006, p.1). Ante la sospecha de un niño/a con cáncer es imprescindible realizar una anamnesis, una historia clínica y un examen físico total, para alcanzar y contrastar hechos característicos, ya que gran parte de los errores existentes en el diagnóstico ocurren por la falta de técnicas diagnósticas empleadas (Villarroel, 2006; Washington, 2014). Es decir, el papel del pediatra de Atención Primaria (AP) es reflexionar sobre ello y llevar a cabo una exploración clínica y estudios básicos para diagnosticar lo antes posible o, en su caso, derivarlo a una Unidad de Oncología Pediátrica (UOP) si tuviésemos un diagnóstico asegurado (Acha, 2016).

Debido a la gran variedad de pautas terapéuticas (encargadas de determinar el esquema de distribución de la dosis, el cronograma de las ingestas, el momento propicio para realizarlas y la duración del tratamiento) que existen en la actualidad para el tratamiento del cáncer pediátrico es fundamental que el diagnóstico se establezca correctamente (Acha, 2016; Estrada, 2006).

La dificultad radica en “que los signos y síntomas iniciales, son en muchas ocasiones similares a los de enfermedades banales y se podría retrasar el diagnóstico” (Acha, 2016, p. 199).

Una actuación rápida ante un cáncer infantil implicaría, en primer lugar, el conocimiento de los familiares y/o de los profesionales de atención primaria de la salud, de los síntomas y signos de los pacientes. En segundo lugar, y de vital importancia, es establecer la evaluación clínica, el diagnóstico y determinar el estadio en el que se halla la enfermedad de manera precisa y exacta. Y, por último, comenzar de manera inminente con el tratamiento oportuno (OMS, 2023).

A la hora de identificar o diagnosticar un niño/a con cáncer infantil se debe tener presente, entre otros aspectos, la edad; la ubicación de la masa; o manifestaciones clínicas concretas, por ejemplo, síntomas respiratorios, disfagia, adenopatías periféricas, hepatoesplenomegalia o neuroblastoma (Villarroel, 2006; Fouzia, 2010).

En el momento en el que se presagia la presencia de una neoplasia pediátrica se puede realizar al paciente diversas técnicas, entre las que se encuentra, un análisis de orina exhaustivo, un hemograma, un perfil bioquímico, pruebas con imágenes como radiografías, ecografías, tomografías computarizadas (TC), imágenes por resonancia (IRM) o punción lumbar (Méndez et al., 2004; Villarroel, 2006; St. Jude Children’s, 2023). La prueba que el médico especialista seleccione va a depender de las manifestaciones clínicas, edad y tipo de cáncer sospechoso (St. Jude, 2023).

En caso de leucemia se puede realizar diferentes tipos de técnicas para facilitar el diagnóstico (Fouzia, 2010; American Cancer Society, 2019; Asociación española contra el cáncer, 2021; Mayo clinic, 2023):

- Análisis de sangre (hemograma): no se afirma la presencia del tumor, pero si nos proporciona información relevante. Entre los datos que se obtienen y que proporcionan una ayuda a la hora

de la confirmación son: trombocitopenia permanente (75%), anemia normocítica no regenerativa (88%), etc.

- Mielograma: es una técnica clave que permite la confirmación de leucemia aguda, en caso de infiltración de la médula ósea mayor al 25% de células blásticas; y conocer si los blastos son linfoides o mieloides.
- Biopsia y aspirado de la médula ósea: son pruebas que se realizan al unísono y, de igual manera, nos permite confirmar la presencia de la leucemia o incluso conocer la efectividad al tratamiento en caso de leucemia confirmada y en proceso de curación.
- Punción lumbar: detecta la presencia de células cancerosas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Citometría de flujo e inmunohistoquímica: se lleva a cabo tanto en las células de la médula como en las de la sangre y permite identificar el tipo y subtipo de leucemia.
- Pruebas de los cromosomas: debido a la alteración de estos en algunos tipos de leucemia.

En segundo lugar, se encuentra los tumores del SNC en este tipo de neoplasia maligna se considera esencial la realización de (Vázquez et al., 2021):

- Tomografía computarizada (TC): para determinar la ausencia o presencia del tumor, el tamaño, forma, densidad, localización...
- Resonancia magnética (RM): mejor visualización del daño tumoral.
- Punción lumbar: detección mediante el uso de un examen citológico de células cancerosas en el LCR.
- Marcadores tumorales: búsqueda necesaria de estos tanto en la sangre como en el LCR en algunos tipos de cánceres que se encuentran ubicados en la zona pineal/hipotalámica-hipofisiaria.
- Biopsia/cirugía: algo vital en la mayoría de los casos con la finalidad de confirmar un diagnóstico certero y con el objetivo de reducir el tamaño del mismo para favorecer la eficacia del tratamiento.
- Valoración neuropsicológica: indispensable para saber la alteración presente en el paciente oncológico a causa del tumor.

En tercer lugar, se sitúa los Linfomas, muchos autores coinciden en que la única prueba que nos permite obtener un diagnóstico rotundo es la biopsia, observación al microscopio de un pequeño fragmento de tejido que se ha extraído al paciente con anterioridad. Existen diferentes tipos de biopsia (quirúrgica, con aguja) y otras técnicas como aspiración y biopsia de la médula ósea, y punción lumbar. O bien, se pueden realizar pruebas de laboratorio a partir de la muestra obtenida en la biopsia como son el análisis citogenético y citometría de flujo e inmunohistoquímica, con la finalidad de ayudar a la identificación del subtipo. Aunque estas pruebas pueden ser complementadas con otras técnicas de imagen (ASCO, 2018; ASCO, 2022; American Cancer Society, 2018; American Cancer Society, 2023):

- Radiografía del tórax.
- Tomografía computarizada (TC).
- RM: nos permite conocer el volumen del tumor.
- Ecografía: para poder apreciar los ganglios linfáticos de mayor tamaño.
- Gammagrafía ósea: es una prueba que no se suele realizar a menos que, por resultados anteriores, pueda haber sospecha de la presencia de estos linfomas en los huesos.
- Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): presenta numerosas ventajas a la hora del diagnóstico del linfoma de no Hodgkin en niños entre las que destacan la capacidad para detectar daños pequeños que pudieran ser linfomas o incluso una zona que aparentemente estaba normal en una TC, asegurar la presencia de linfoma en un ganglio linfático agrandado y conocer la efectividad del tratamiento.

1.8. Pronóstico.

A pesar de que el cáncer se considere un conjunto de enfermedades con diferentes pronósticos (Grau, 2002), en los últimos años, se ha notado una gran mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer pediátrico y esto es gracias a los numerosos avances en el diagnóstico y tratamiento en el ámbito de la tecnología médica (Cohen et al., 2016; Lam et al., 2022).

Con respecto a lo anterior y como vimos en la figura 2, se aprecia una mejora de la supervivencia en los últimos años para los cuatro tumores infantiles más incidentes, con un porcentaje en todos ellos cercanos o superior al 90% (LLA, Astrocitomas, LH, LNH), destacando especialmente el aumento de la supervivencia para el LNH (NIH, 2022; Bordbar et al., 2023; RETI-SEHOP, 2021).

Cabe mencionar la gran importancia del país de residencia a la hora del pronóstico de la enfermedad, puesto que la diferencia es abismal en función de los recursos del país, lo que hace que la probabilidad de supervivencia fluctúe. Específicamente, en aquellos países en los que los ingresos son bajos o medianos los niños/as que consiguen sobrevivir no alcanzan el 30%, mientras que como bien hemos mencionado, en los países en los que los recursos son altos, más del 80% de los niños/as que padecen neoplasia maligna se curan (Fernández, 2016; Islam et al., 2021; NIH, 2022; Cao et al., 2022; Lam et al., 2022; OMS, 2023; Bordbard et al., 2023; Alonso-Luna et al., 2023).

Una terapia con diversidad de agentes intensivos y una mejor atención y apoyo, aumenta la posibilidad de supervivencia, alcanzando aproximadamente el 90% después de 5 años (Cao, et al., 2022). Una menor curación (30%) en aquellos pacientes que residen en países con una economía inferior puede deberse a diversos motivos entre los que destaca, un diagnóstico tardío o impreciso, el incumplimiento de las pautas terapéuticas, entre otros (OMS, 2023).

A pesar de que, en algunos ensayos clínicos se han obtenido mejores pronósticos para el sexo femenino con respecto al masculino, la diferencia entre ambos sexos no es estadísticamente significativa.

En cuanto a la edad, en la LLA, los niños/as con edad comprendida entre los 1 a los 10 años presentaban mayores tasas de recuperación sin enfermedad que los lactantes, niños con edades mayores y adolescentes (NIH, 2022).

Aunque el pronóstico de la enfermedad se vea beneficiado por el progreso existente en el propio diagnóstico y tratamiento, es imprescindible que los pacientes tengan un constante contacto con el sistema sanitario durante un tiempo prolongado, ya que los niños/as con procesos oncológicos son considerados enfermos crónicos con repercusiones clínicas y sociales (González, 2005; Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, 2021).

1. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo principal de este trabajo ha sido realizar una revisión sobre la terapia en el cáncer infantil.

Teniendo como objetivos secundarios:

- Revisar la terapia en los cánceres más prevalentes: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Tumores del SNC y Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin. Haciendo mención del tratamiento de cánceres infantiles con menor incidencia.
- Revisar los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en pacientes de cáncer pediátricos en los cánceres infantiles más prevalentes.
- Establecer diferencias del tratamiento en cáncer infantil respecto al tratamiento del cáncer en adultos
- Compilar información sobre el impacto del tratamiento del cáncer infantil, desde el punto de vista fisiológico y psicológico.

2. METODOLOGÍA (MATERIALES Y MÉTODOS)

Esta revisión bibliográfica se ha elaborado mediante la búsqueda de información en diferentes fuentes científicas y autores relevantes en el campo del cáncer infantil, centrándonos fundamentalmente en los cánceres de mayor incidencia en España entre los niños/as de 0-14 años.

Se han utilizado las bases de datos Pubmed, Dialnet, Researchgate, Google académico, Elsevier, BASE (Bielefeld Academic Search Engine). Para facilitar la búsqueda hemos empleado palabras claves como “Acute lymphoblastic leukemia”, “Central nervous system tumors” “hodgkin lymphoma”, “non-hodgkin lymphoma”, “pediatric”, “children”, “childhood”, “child cancer”, “diagnosis”, “incidence”, “pharmacotherapy” ... Asimismo, una vez obtenidos los resultados, se filtró la información para obtener datos actualizados, dándole preferencia a los últimos años.

Además, se ha obtenido información de distintas páginas webs oficiales como OMS (Organización Mundial del Cáncer), NIH (Instituto Nacional del Cáncer), ASCO (American Society of Clinical Oncology), American Cancer Society, Asociación Española contra el cáncer, St. Jude Children’s o Scielo (Scientific electronic library online).

La información referente a los fármacos ha sido obtenida de la guía NCCN (National Comprehensive Cancer Network) individualizada para cada una de las neoplasias malignas complementada con la búsqueda en fuentes de información como Vademecum, BOT PLUS, AEP (Asociación Española de Pediatría) y CIMA.

La información relativa a los fármacos en ensayos clínicos ha sido recopilada mediante la base de datos ClinicalTrials.gov, perteneciente al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América. La búsqueda se realizó de manera independiente para los tres tipos de tumores infantiles empleando como palabras claves “Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatric”, “Central Nervous System Tumors”, “Lymphoma, Non-Hodgkin and hodgkin” utilizando los mismos criterios de filtrado en cada caso: estudios reclutados o completados, en fase III, para pacientes con edad comprendida desde los 0 años hasta los 18 años, en los últimos 5 años hasta la actualidad. Además, se ha complementado la información de los ensayos clínicos con aquellos que han sido publicados durante el transcurso del presente año, utilizando la base de datos de Pubmed.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando se diagnostica alguno de los tumores pediátricos de mayor incidencia, se lleva a cabo una serie de procedimientos farmacológicos y/o, no farmacológicos. Dichos procedimientos se adaptarán a las circunstancias de cada paciente pediátrico. Los principales factores a tener en cuenta son el tipo y tamaño del tumor, la edad, el estado general de salud, si el paciente ha sido tratado con anterioridad y no ha mostrado resultados favorables o si se trata de una recidiva.

Para la información acerca de la terapia en cada cáncer infantil hemos usado la guía NCCN de 2023 (Freedman et al., 2023; McMillian y Pluchino, 2023; Freedman et al., 2023; Schonfeld y Sundar, 2023).

4.1. Farmacoterapia.

Los fármacos que en la actualidad se emplean para el tratamiento del cáncer infantil se clasifican en función del mecanismo de acción, su estructura química y las interacciones que tengan con otros medicamentos. Dentro de la farmacoterapia de los cánceres infantiles más prevalentes se encuentran fármacos pertenecientes a distintos grupos. A continuación, se exponen los fármacos usados en el tratamiento del cáncer infantil en función del grupo en el que se incluyen (American Cancer Society, 2019; Benedí y Gómez del Río, 2006).

4.1.1. QUIMIOTERÁPICOS

Es importante saber que este tipo de medicamentos también pueden afectar a las células sanas, especialmente a dosis más altas.

4.1.1.1. Antimetabolitos

Son un grupo de medicamentos que interfieren en los procesos metabólicos normales de las células, replicando o bloqueando la acción de los metabolitos endógenos al presentar una gran similitud estructural con los compuestos esenciales para el funcionamiento celular. Consiguiendo de esta manera detener la proliferación de células cancerosas (AEP, 2020; AEP, 2021; AEP, 2022; Botplus, s.f). Los usados en los cánceres infantiles más comunes son:

- 5- fluorouracilo (5-FU)
- 6-mercaptipurina (6-MP)
- Citarabina
- Metotrexato
- Tioguanina
- Gemcitabina

4.1.1.2. Agentes alquilantes

Estos funcionan mediante la incorporación de grupos alquilo a las bases nitrogenadas del ADN, provocando daños en la estructura del ADN y obstaculizando su capacidad para replicarse y transcribirse correctamente. Provocando esto, el bloqueo del crecimiento celular y muerte de las células cancerosas. Estos medicamentos ejercen su acción sobre todas las fases del ciclo celular (Botplus, s.f; Vademecum, 2016; Vademecum, 2018; Vademecum, 2021; Vademecum, 2022). Los agentes alquilantes usados en los cánceres infantiles más comunes son:

- Bendamustina
- Carboplatino
- Cisplatino
- Ciclofosfamida
- Ifosfamida
- Dacarbazina
- Temozolomida

4.1.1.3. Nitrosoureas

Son un tipo especial de agentes alquilantes debido a la habilidad que tienen para atravesar la barrera hematoencefálica alcanzando así el cerebro. Son compuestos electrófilos que reaccionan con átomos nucleofílicos en las bases del ADN, dando lugar a alteraciones significativas en los procesos de replicación y transcripción del material genético. Estos agentes ejercen su acción de manera exclusiva durante la fase S del ciclo celular (Botplus, s.f; Vademecum, 2021). En el cáncer infantil se usa:

- Lomustina
- Carmustina

4.1.1.4. Antibióticos citotóxicos. Antraciclinas.

Son un tipo de medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer que tienen propiedades antibióticas. Su eficacia radica en la capacidad para atacar a los tumores cancerosos al provocar daños en el ADN de las células tumorales. Estos medicamentos logran este efecto intercalándose entre las bases del ADN, lo que bloquea la síntesis de ácidos nucleicos. Tienden a actuar preferentemente durante la fase S del ciclo celular, aunque también puede ejercer su acción sobre la fase G2 (AEP, 2021; Botplus, s.f). Entre los antibióticos citotóxicos usados en el tratamiento del cáncer infantil se encuentran:

- Doxorubicina
- Daunorubicina
- Mitoxantrona

4.1.1.5. Inhibidores de la topoisomerasa II

Son un tipo de fármacos que tienen la capacidad de interferir con la actividad de una enzima llamada topoisomerasa II, la cual desempeña un papel esencial en el proceso de separación de las hebras de ADN para su replicación (AEP, 2021). En la farmacoterapia del cáncer infantil se usan los inhibidores de topoisomerasa II:

- Etopósido
- Mitoxantrona

4.1.1.6. Inhibidores de la mitosis.

Son compuestos derivados de productos naturales, como las plantas. Específicamente, en pediatría se emplea los alcaloides de la vinca. Se encargan de interrumpir el ciclo mitótico al ejercer su efecto citotóxico sobre los microtúbulos que conforman el huso mitótico durante la metafase (NIH, s.f.). Tres son los más usados en el cáncer infantil:

- Vinblastina
- Vincristina
- Vinorelbina

4.1.1.7. Asparaginasas

Se encargan de degradar a la enzima asparaginasa mediante hidrólisis. Debido, a la incapacidad de las células cancerosas para producir endógenamente la asparaginasa pues una disminución de los niveles desencadenada la destrucción de las células incapaces de su producción, células tumorales. Son medicamentos extranjeros, usados en nuestro país para las indicaciones aprobadas en el país de origen, LLA y LNH pediátrico (AEP, 2021). Las asparaginasas más comúnmente usadas:

- Pegaspargasa
- L-asparaginasa
- Calaspargasa

- Asparaginasa ERW-rym

4.1.2. CORTICOESTEROIDES

Son medicamentos similares a las hormonas naturales producidas por las glándulas suprarrenales. Presentan acción antiinflamatoria, inmunosupresora y metabólica. Además, se usan para tratar las náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia (AEP, 2021; AEP, 2022). Los corticoides más usados en el tratamiento del cáncer infantil son:

- Prednisona
- Dexametasona
- Hidrocortisona

4.1.3. TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida es un tratamiento del cáncer actúa sobre las proteínas o genes encargados de regular la multiplicación, división y diseminación de células cancerosas, bloqueando el proceso de carcinogénesis y crecimiento celular (NIH, 2022).

4.1.3.1. Inhibidores de quinasas

Son un grupo de fármacos que se les conoce también como inhibidores de cinasas, que se encargan de inhibir a dicha enzima responsables de la señalización celular y el crecimiento tumoral. De modo que, el bloqueo de esta actividad nos permite evitar la multiplicación de las células cancerosas (NIH, s.f; Botplus, s.f; Vademecum, 2021). Los más usados para el cáncer infantil son:

- Dabrafenib
- Trametinib
- Vemurafenib
- Larotrectinib
- Entrectinib

4.1.4. INMUNOTERÁPICOS

Es una terapia que fortalece el sistema inmunitario del paciente oncológico para luchar contra el cáncer (NIH, 2019).

4.1.4.1. Inhibidores de puntos de control inmunitario

Son fármacos que se encargan de bloquear la actividad de PD-1 e impedir la interacción con sus ligandos PD-1 y PDL-2. Potencian principalmente la respuesta de los linfocitos T. Este bloqueo permite fortalecer la respuesta inmunológica frente a las células tumorales, consiguiendo de esta manera reducir el tamaño del tumor o la multiplicación tumoral (American Cancer Society, 2022; Botplus, s.f; Vademecum, 2022). Los inhibidores de punto de control empleados en cáncer infantil son:

- Nivolumab

- Pembrolizumab

4.1.4.2. Anticuerpos monoclonales

Son obtenidos en el laboratorio, y estos se emplean con el objetivo de que se unan específicamente a determinadas moléculas o antígenos del organismo consiguiendo de esta manera favorecer la inmunidad del paciente oncológico pediátrico. Brentuximab vedotin se dirige a una proteína llamada CD30 de las células cancerosas, se une a estas y libera una sustancia tóxica que provoca la destrucción de la célula cancerosa mientras que, rituximab ejerce el mismo efecto, pero bloquea a la proteína CD20 (American Cancer Society, 2022; Vademecum, 2021; Vademecum, 2022). Anticuerpos monoclonales usados en el cáncer infantil:

- Brentuximab vedotin
- Rituximab

4.1.5. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

El método de abordaje farmacológico de la LLA constituye uno de los protocolos más sofisticados y rigurosos en la terapia del cáncer infantil.

4.1.5.1. Quimioterapia (inducción, consolidación y mantenimiento)

Por lo general, el tratamiento empleado en la LLA es la quimioterapia la cual, engloba tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento (Tabla 4)

Inducción

Corresponde al primer tramo de la quimioterapia. La duración de esta etapa oscila entre dos y tres semanas aproximadamente. El objetivo de esta etapa es erradicar de la médula ósea todas las células leucémicas que sean posible, con la finalidad de conseguir disminuir la carga tumoral.

Los regímenes de inducción suelen emplear como base un eje principal que está formado por una combinación de vincristina un corticosteroide y pegaspargasa o, anteriormente, L-asparaginasa con o sin antraciclinas (daunorrubicina y doxorubicina).

En ensayos clínicos aleatorizados (AIEOP-BFM ALL 2000) en los que se observaban las diferencias entre el uso de prednisona o dexametasona para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA, se obtuvo mejores resultados para la dexametasona debido a la capacidad de esta para penetrar en el SNC, ya que, redujo el riesgo de recidiva aislada a nivel extramedular e incrementó las tasas de supervivencia libre de eventos. Sin embargo, se notificaron efectos adversos relacionados con la dexametasona entre los que destaca la infección y la osteonecrosis.

L-asparaginasa fue sustituida por la pegaspargasa al tener una inmunogenicidad reducida y una vida media más larga. Además, de la pegaspargasa existen otros agentes que pueden degradar la enzima asparaginasa como son la calaspargasa y la asparaginasa ERW-rym. Esta última se emplea en aquellas ocasiones en las que el paciente pediátrico es alérgico a alguna de las dos anteriores, ya que, se obtuvieron buenos resultados en el ensayo clínico (NCT0 4145531) en el que se evaluaba la efectividad,

tolerancia y seguridad cuando se administraba a pacientes alérgicos a la asparaginasa derivada de E.coli (Maese et al., 2023).

Consolidación

Esta fase corresponde a la segunda etapa de la quimioterapia y es conocida también como fase de intensificación. Este tramo del tratamiento puede conllevar de cuatro a seis ciclos de terapia y, en algunas ocasiones, puede llegar a alcanzar los ocho meses de duración. Es la que más se ve afectada por el riesgo que presente el tumor pediátrico, por lo tanto, si el riesgo del niño/a es alto se le someterá a una etapa de consolidación más intensiva y, por el contrario, si estuviésemos ante un niño/a con menor riesgo, esta intensidad se vería disminuida. La finalidad de la etapa de consolidación de la quimioterapia es suprimir aquellas células leucémicas que puedan seguir estando presentes después de la etapa de inducción, consiguiendo, de esta forma, una eliminación más completa de la enfermedad.

Las combinaciones que se emplean en la etapa de intensificación pueden ser similares a las que se emplean en la fase anterior, metotrexato en dosis elevadas, citarabina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, tioguanina, vincristina, corticoesteroide y pegaspargasa. Se usan estas combinaciones por los buenos resultados que se obtuvieron en el ensayo clínico COG AALL0331 de SLC (supervivencia sin complicaciones) y SG (supervivencia general) a 6 de 89% y 96%, respectivamente.

Mantenimiento

Corresponde al último periodo de la quimioterapia. Esta fase es conocida como terapia de mantenimiento prolongado o terapia de continuación. El propósito de esta terapia es prevenir la aparición de la enfermedad de nuevo, es decir, que no haya recurrencia. El enfoque terapéutico más comúnmente utilizado tiene una duración de dos a tres años y se centra principalmente en la administración diaria de 6-mercaptopurina y metotrexato de forma semanal, generalmente completados con vincristina y corticosteroides periódicamente. La complementación con vincristina y corticosteroide proporciona una terapia más intensiva y una respuesta más rápida.

La efectividad del tratamiento puede verse afectado por la edad, el sexo y el polimorfismo genético. Asimismo, la falta de adherencia al tratamiento puede conllevar a unos resultados no esperados.

Tabla 4. *Tratamiento para la LLA en niños/as con cáncer.*

Tratamiento para la LLA infantil	
Quimioterapia	Duración
Inducción: vincristina + corticosteroide + pegaspargasa +/- atraciclinaas (daunorrubicina + doxorubicina)	2 - 3 semanas
Consolidación: metotrexato + citarabina + 6-mercaptopurina + ciclofosfamida + tioguanina + vincristina + corticosteroide + pegaspargasa	3 - 6 meses u 8 meses
Mantenimiento: 6-mercaptopurina + metotrexato + vincristina + corticosteroides	2 - 3 años

Fuente: Modificada de Freedman et al., 2023 (-/+ : con o sin adición del fármaco)

4.1.5.2. Profilaxis y tratamiento de la LLA extramedular

Se incluye en todos los regímenes de tratamiento para LLA pediátrica recién diagnosticada. La finalidad de llevar a cabo la profilaxis y/o tratamiento del SNC es erradicar aquellas células leucémicas que se hallan en áreas de difícil acceso para la quimioterapia estándar debido a la barrera hematoencefálica, con el propósito de impedir el surgimiento de la enfermedad en el SNC y evitar posibles recaídas.

La terapia focalizada al SNC emplea terapia intratecal (quimioterapia en la que se inyecta el medicamento directamente en el líquido cefalorraquídeo) que estaría formada por una combinación de metotrexato intratecal, citarabina y corticosteroide; irradiación craneal y/o quimioterapia sistémica, la cual podría ser como resultado de la combinación de dexametasona, metotrexato a dosis elevadas, citarabina a dosis medias/altas y pegaspargasa (NIH, s.f).

4.1.5.3. Trasplante de las células madres hematopoyéticas (TCMH)

El TCMH es un tipo de procedimiento que se encarga de la infusión de estas células madres (células inmaduras capaces de desarrollarse en varios tipos de células sanguíneas como, leucocitos, eritrocitos y plaquetas) que se encuentran en la médula ósea y en la sangre con la finalidad de restaurar el sistema sanguíneo del paciente pediátrico al reemplazar las células madres que estén dañadas o enfermas por células sanas.

Se obtuvieron mejores resultados clínicos para aquellos pacientes pediátricos que padecían LLA de riesgo alto y/o enfermedad recurrente cuando se les sometía a un tratamiento con TCMH independientemente de la procedencia de las células madres (donantes emparentados compatibles, donantes no emparentados compatibles, sangre de cordón umbilical o donantes haploidénticos). Esto se debe a que, cuando se administra quimioterapia en dosis altas para eliminar las células cancerosas, también se puede afectar la capacidad de la médula ósea para producir células madres. En tales casos, el papel del TCMH es crucial, ya que, se encarga de reconstruir el suministro de células madres necesario para el funcionamiento adecuado del organismo (ASCO, 2020; NIH, 2022; American Cancer Society, 2020).

4.1.5.4. Tratamiento de soporte en la LLA

El tratamiento de soporte abarca la atención médica y cuidado que se brinda al paciente con el objetivo de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, centrándose en el manejo de los efectos secundarios de la neoplasia maligna y sus tratamientos, así como en el apoyo emocional y psicológico (SEOM, 2021). El objetivo de este tratamiento es que la terapia alcance el máximo rendimiento posible.

Las medidas de ayuda terapéutica que se empleen a cada paciente pediátrico van a depender de los requerimientos individuales, teniendo en consideración aspectos como la edad y la capacidad funcional. Entre las medidas de apoyo podemos encontrarnos con el uso de antieméticos con el objetivo de prevenir las náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia, transfusiones de hemoderivados en caso de

citopenias críticas, apoyo nutricional para evitar la bajada de peso, cuidado gastroenterológico, alivio del dolor, profilaxis y tratamiento de complicaciones infecciosas y prevención para el síndrome de lisis tumoral.

Asimismo, es crucial tener en cuenta los efectos adversos tanto a corto como a largo plazo de las terapias empleadas en la LLA. En el caso de los esteroides, estos a corto plazo pueden producir una hiperglucemia o ulceraciones peptídicas mientras que, cuando el empleo de estos es durante un largo periodo de tiempo pueden desencadenar necrosis avascular.

4.1.5.5. Tratamiento en ensayos clínicos para la LLA

Dado el grado elevado de toxicidad que presentan los tratamientos de la LLA en los pacientes pediátricos, es necesario seguir investigando nuevas opciones de tratamiento con el objetivo de reducir los efectos perjudiciales en los niños/as.

El Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico que se encuentra en ensayos clínicos en la fase III (NCT03643276). Al ser biespecífico tiene la capacidad de adherirse de manera simultánea a dos proteínas diferentes. Una parte se une a la proteína CD19 de los linfocitos B y otra parte se une a la proteína CD3 de los linfocitos T. Para el uso de este anticuerpo es necesario que el paciente pediátrico presente estas proteínas en las células leucémicas. Cuando se produce esta unión se consigue favorecer el sistema inmunitario del paciente (Vademecum, 2017; Przepiorka et al., 2015)

Tisagenlecleucel también está en fase III del ensayo clínico (NCT0409431) pero no cumple en la actualidad la normativa para comercializarse. Es una terapia inmunológica que emplea células T modificadas genéticamente para mejorar y fortalecer el sistema inmunitario del paciente oncológico frente a las células cancerosas (NIH, 2022; Drugbank, 2022). Además, este mismo fármaco en el ensayo clínico NCT02435849 publicado en marzo 2023, proporcionó resultados favorables con una tasa de remisión del 82% y ausencia de efectos adversos a largo plazo en pacientes pediátricos con LLA recidivante/refractaria (Laetsch et al., 2023).

4.1.6. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL SNC

Las pautas terapéuticas empleadas en los tumores del SNC pediátrico van a depender de las características de cada paciente, pero, por lo general, el tratamiento predominante implica la realización de una cirugía inicial seguida de la administración de una terapia sistémica, la cual puede ir acompañada o no de radioterapia (Tabla 5). Concretamente, nos centraremos en los gliomas difusos de alto grado como los astrocitomas por ser los más incidentes en la población pediátrica.

4.1.6.1. Cirugía

La cirugía quirúrgica desempeña un papel fundamental en el tratamiento inicial de este tipo de tumores infantiles (Tabla 5). La finalidad de la intervención quirúrgica es disminuir de forma segura la compresión provocada por el tumor, lo que implica disminuir su tamaño y aliviar los síntomas relacionados con el aumento de la presión intracraneal. Además, se busca aumentar el porcentaje de

supervivencia, reducir la necesidad de corticosteroides y obtener muestras de tejido suficientes para realizar la clasificación histológica y molecular correspondiente.

4.1.6.2. Quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia incluyen ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y etopósido o bien vincristina, carboplatino y temozolomida (Tabla 5).

Mediante un estudio realizado por Pediatric Oncology Group en el que se evaluaba en 18 niños/as menores de 3 años la efectividad de un tratamiento quimioterapéutico de dos ciclos en el que se combinaba ciclofosfamida y vincristina, después de la intervención quirúrgica, se pudo comprobar que este grupo de la población pediátrica son sensibles a la terapia quimioterapéutica ya que, se obtuvo una respuesta parcial del 60% y una supervivencia libre de progresión a 5 años del 43%.

A partir de los ensayos realizados por Head Start II y III, a 32 niños menores de 6 años tratados con una quimioterapia de inducción que combinaba vincristina, carboplatino y temozolomida seguido de quimioterapia a altas dosis y rescate de células madre, se obtuvo una supervivencia sin complicaciones (SSC) y una supervivencia general (SG) a 5 años del 25% y 36%, respectivamente. Sin embargo, este porcentaje se veía aumentado para aquellos pacientes de menos de 3 años de edad donde la supervivencia era del 44% y 63%, respectivamente. Pero, sobre todo, es de destacar la baja supervivencia esperada para los niños/as de 6 años en adelante donde el porcentaje de SSC es del 0% y la SG a 5 años es de tan solo el 13%.

Empleándose como primera elección la combinación de ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y etopósido al obtenerse un porcentaje de supervivencia general en niños/as más pequeños del 84%.

Tabla 5. Tratamiento para los tumores del SNC en función de la edad pediátrica.

Tratamiento de los tumores del SNC en función de la edad del paciente pediátrico	
Edad	Tratamiento
≥3 años	Cirugía
	Quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + cisplatino + etopósido o vincristina + carboplatino + temozolomida).
	Radioterapia (temozolomida con lomustina).
< 3 años	Cirugía.
	Quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + cisplatino + etopósido o vincristina + carboplatino + temozolomida).

Fuente: Modificada de McMillian y Pluchino, 2023.

4.1.6.3. Radioterapia (RT)

La RT desempeña un papel de vital importancia en el tratamiento complementario de pacientes pediátricos de 3 años o más con gliomas difusos de alto grado. Sin embargo, debido a las complicaciones

cerebrales y el riesgo de deficiencias en el desarrollo que pueden surgir como resultado de la radioterapia, es crucial omitir este tratamiento en niños/as con edad inferior a los 3 años (Tabla 5).

El inicio de la RT se aconseja una vez que el paciente pediátrico se haya recuperado de la resección quirúrgica en el plazo de las 4 a 8 semanas desde la misma. En la mayoría de las ocasiones se emplea radioterapia de intensidad modulada (IMRT), es un tipo de radioterapia avanzada que nos permite administrar la radiación directamente a las células cancerosas con la finalidad de minimizar el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios del tratamiento.

Se prefiere el empleo de temozolomida combinada con lomustina para la RT adyuvante en niños/as de 3 años en adelante puesto que, se pudo comprobar la efectividad a través del ensayo de fase II (COG ACNS0423) llevado a cabo durante 6 ciclos a 108 pacientes pediátricos después de haber sido sometidos a la intervención quirúrgica. Los resultados obtenidos en dicho ensayo clínico tanto para la SSC como para la SG a 3 años han mejorado considerablemente en comparación con los pacientes pediátricos que se les administró únicamente temozolomida en el estudio ACNS0126. No obstante, a pesar de los beneficios observados con la adición de lomustina, las tasas de supervivencias obtenidas aún eran bajas. Por lo tanto, en ciertos casos, la terapia adyuvante puede realizarse exclusivamente con temozolomida.

4.1.6.4. Tratamiento del SNC en caso de recidiva

El tratamiento que se emplee en caso de recurrencia o evolución va a depender de cada paciente pediátrico y de la extensión de la enfermedad. Se considera la cirugía para extraer el tumor localmente recurrente, seguida de una resonancia magnética adicional del cerebro. Sin embargo, hay que tener en cuenta la ubicación del tumor en áreas críticas específicas del cerebro, así como el deterioro funcional, ya que estos factores pueden hacer que se desencadene resultados desfavorables de la intervención quirúrgica.

Los regímenes de tratamiento sistemáticos de elección en caso de enfermedad de recurrencia son: Si BRAFV600E mutado: dabrafenib/trametinib y vemurafenib. Si TRK-fusión positiva: larotrectinib y entrectinib. Si es un tumor hipermutante: nivolumab y pembrolizumab.

Para aquellos pacientes pediátricos que presenten un estado funcional comprometido se recomienda que se les sometan a cuidados paliativos, los regímenes terapéuticos recomendados para ello son etopósido oral, bevacizumab o cualquier otro biosimilar que se encuentre aprobado su uso, o lomustina o carmustina.

4.1.6.5. Tratamientos en ensayos clínicos para cánceres del SNC pediátrico

Con la finalidad de obtener unos resultados más favorables derivados del tratamiento terapéutico de los tumores del SNC pediátrico es de utilidad seguir llevando a cabo investigaciones para obtener nuevas alternativas, destacando los siguientes fármacos que se encuentran en estudio en la actualidad.

Tozuleristida. En fase III del ensayo clínico (NCT03579602). Se evalúa la capacidad de este fármaco para unirse al tejido canceroso y emitir fluorescencia, para permitir una intervención quirúrgica más segura en el plazo de 1-36 h desde la administración.

En la fase III del ensayo clínico (NCT03243461) se está llevando a cabo una investigación para evaluar la efectividad de la combinación de ácido valproico, radioquimioterapia y terapia de mantenimiento con temozolomida en el tratamiento de pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y 18 años, que padecen astrocitoma de grado III, glioblastoma de grado IV o histoma difuso de grado IV; comparándose este enfoque terapéutico con el uso exclusivo de temozolomida como tratamiento.

4.1.7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN

Ambos linfomas presentan como tratamiento de primera línea la quimioterapia, aunque en algunas ocasiones, la cirugía también puede formar parte de la terapia inicial. Así como, en el LH infantil, la radioterapia también puede ser necesaria.

4.1.7.1. Quimioterapia del LH y LNH

En el caso de los Linfomas de Hodgkin existen diferentes combinaciones de medicamentos que pueden ser empleados en función de la gravedad del linfoma, así como de las circunstancias individuales de cada paciente pediátrico.

Concretamente, existen 6 combinaciones que son empleadas en caso de LH pediátrico. Todos los medicamentos que conforman los regímenes se administran por vía intravenosa a excepción de la prednisona, la cual será utilizada por vía oral.

Tabla 6. *Combinaciones para el tratamiento del LH en niños/as con cáncer.*

Combinaciones para el tratamiento del LH infantil	
Combinaciones	Duración
AVPC: doxorubicina + vincristina + prednisona + ciclofosfamida.	3 ciclos de 21 días
Bv-AVE-PC: brentuximab vedotin + doxorubicina + vincristina + etopósido + prednisona + ciclofosfamida.	5 ciclos de 21 días
ABVE-PC: doxorubicina + bleomicina + vincristina + prednisona + ciclofosfamida.	4-5 ciclos de 21 días
OEPA-COPDAC. OEPA: vincristina + etopósido + prednisona + doxorubicina. COPDAC: ciclofosfamida + vincristina + prednisona + dacarbazina.	OEPA: 2 ciclos de 28 días. COPDAC: 2-3 ciclos de 28 días
AEPA-CAPDAC. AEPA: brentuximab vedotin + etopósido + prednisona + doxorubicina. CAPDAC: ciclofosfamida + brentuximab vedotin + prednisona + dacarbazina.	AEPA: 2 ciclos de 28 días. CAPDAC: 4 ciclos de 21 días
CVbP ± Rituximab: ciclofosfamida + vinblastina + prednisona + rituximab.	3 ciclos de 14-21 días

Fuente: Modificada de Freedman et al., 2023.

En el caso de los Linfomas no Hodgkin, la terapia que se emplee va a depender del nivel de gravedad del paciente.

Existen 4 niveles de calificación en función de la gravedad: el grupo A corresponde a aquellos pacientes pediátricos con enfermedad en estadio I completamente reseçada (resección quirúrgica exitosa) o en estadio II abdominal, el grupo B de bajo riesgo se produce cuando la enfermedad está en estadio I sin resección, en estadio II no abdominal, o en estadio III con baja concentración de lactato deshidrogenasa (LDH), el grupo B de alto riesgo en pacientes con enfermedad en estadio III con LDH elevada o en estadio IV del SNC con afección de la médula ósea y el grupo C la enfermedad se encuentra con cualquier afección del SNC y/o con más de un 25% de células de linfoma en la médula ósea. Para cada uno de estos niveles de afectación hay una combinación quimioterapéutica de elección.

Tabla 7. Combinaciones en función de la gravedad para el tratamiento del LNH en niños/as con cáncer.

Combinaciones para el tratamiento del LNH infantil en función de la gravedad	
Nivel de gravedad	Combinación
Grupo A	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona + doxorubicina + metotrexato intratecal + citarabina intratecal + hidrocortisona intratecal.
Grupo B de bajo riesgo	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona + doxorubicina + metotrexato intratecal + citarabina intratecal + hidrocortisona intratecal +/- rituximab.
Grupo B de alto riesgo	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona + rituximab + doxorubicina + metotrexato + citarabina.
Grupo C	Rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona + doxorubicina + leucovorina + metotrexato intratecal + citarabina + hidrocortisona + etopósido.

Fuente: Modificada de Schonfeld y Sundar, 2023.

4.1.7.2. Radioterapia (RT) del LH Y LNH

En función de las circunstancias clínicas individuales del paciente pediátrico, la quimioterapia puede ir combinada con la radioterapia con la finalidad de obtener mejores resultados en los LH. Principalmente, se emplea radioterapia avanzada con el objetivo de conservar órganos importantes que se encuentran en alto riesgo especialmente en aquella población infantil en la que se trata con intención curativa o que tienen una perspectiva de vida prolongada después de la terapia. Sin embargo, la radioterapia rara vez es empleada en caso de LNH pediátricos.

4.1.7.3. Tratamiento en caso de recidiva del LH y LNH

En los linfomas, la tasa de recurrencia es baja, se encuentra en un rango de aproximadamente el 5-10%. En los LH pediátrico recurrente existe la terapia de reinducción seguida de una terapia de consolidación y una terapia de mantenimiento que se llevará a cabo con brentuximab vedotin, solo para aquellos pacientes que se consideren de alto riesgo. Tanto en la terapia de inducción como en la de consolidación existen diferentes opciones que serán seleccionadas de manera individualizada.

La terapia de inducción suele estar conformada por brentuximab vedotina acompañado de bendamustina o gemcitabina o nivolumab. O bien puede estar formada por dexametasona, citarabina y cisplatino; gemcitabina y vinorelbina; ifosfamida, vinorelbina con o sin gemcitabina.

La terapia de consolidación por su parte puede constar de las siguientes asociaciones bortezomib, ifosfamida y vinorelbina; etopósido, prednisona, ifosfamida y cisplatino; gemcitabina, dexametasona y cisplatino; ifosfamida, carboplatino y etopósido; o bien se puede emplear fármacos en monoterapia como nivolumab; pembrolizumab.

En los LNH pediátricos recurrente existen dos regímenes de primera elección, el primero de ellos conformado por rituximab, citarabina en dosis altas, etopósido, metotrexato e hidrocortisona. Y el segundo es una asociación de rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido, mesna, metotrexato e hidrocortisona.

4.1.7.4. Tratamientos en ensayos clínicos de los linfomas

A pesar de que los linfomas sean los tumores pediátricos con mejor pronóstico en la actualidad, se siguen realizando investigaciones con el objetivo de mejorar aún más los resultados obtenidos. Destacando los siguientes fármacos:

Alectinib. En fase II/III del ensayo clínico (NCT05770037) se evalúa la efectividad de este fármaco para tratar los linfomas pediátricos y de adultos, y ya está aprobado su uso en la actualidad para el cáncer de pulmón en adultos. Es un potente inhibidor de la tirosina quinasa (Vademecum, 2020).

En la fase III del ensayo clínico (NCT05466318) se evalúa la efectividad de tratar a pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin de alto riesgo con un régimen terapéutico conformado por kidamide, cladribina, gemcitabina, busulfano, carmustina, etopósido, citarabina, melfalán en asociación con un trasplante autólogo de CMH.

4.1.8. DIFERENCIA CON EL TRATAMIENTO EN ADULTOS

En la LLA los regímenes terapéuticos son similares en pediatría y en adultos. Sin embargo, en adultos, la dosis de quimioterapia no mielosupresora es más baja y la quimioterapia intratecal menos intensiva. Además, los protocolos de adultos utilizan con mayor frecuencia TCMH alogénicas (Adult Treatment Editorial Board, PDQ, 2023).

En los tumores del SNC el protocolo es el mismo (cirugía, radioterapia y quimioterapia). No obstante, la radioterapia en adultos se emplea en dosis más elevadas y la quimioterapia localizada en adultos emplea una oblea de carmustina como régimen de primera elección (PDQ, 2023).

En el LH existen también 6 combinaciones en adultos, pero son diferentes a las pediátricas (ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. AVD: doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina. BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona. GVD: Gemcitabina, vinorelbina y doxorrubicina liposomal. ICE: Ifosfamida, carboplatino

y etopósido. MOPP: Mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) y al igual que en pediatría puede ir en asociación de radioterapia (PDQ, 2023).

En el LNH se emplea en tanto en la adultez como en la infancia, diferentes combinaciones en función de la gravedad del paciente, pero, en la edad adulta la quimioterapia es más intensiva y puede asociarse a radioterapia a diferencia de la población pediátrica (PDQ, 2023).

4.1.9. TRATAMIENTO PARA OTROS TUMORES DE MENOR INCIDENCIA

Los fármacos empleados para otros tipos de cáncer infantil menos prevalentes presentan una gran similitud con los anteriormente mencionados, la diferencia entre cada uno de ellos va a depender del nivel de afectación y gravedad del paciente.

Concretamente para los tumores óseos que ocupan el cuarto lugar de incidencia en niños/as los fármacos quimioterapéuticos autorizados para pediatría son dosis altas de metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósido, y carboplatino. Siendo necesario una amputación previa en ciertas ocasiones (NIH, 2023).

Por su parte para el sarcoma de partes blandas que se encuentra en quinto lugar en cuanto a incidencia en la población infantil, los fármacos empleados en la quimioterapia pueden ser diversos y van a depender de la situación clínica del paciente, podemos encontrar los siguientes: ifosfamida, doxorubicina, dacarbazina, trabectedina, cisplatino, metotrexato en dosis altas. En este tipo de tumor se suele someter al paciente a cirugía y en algunas situaciones es necesario llevar a cabo más de una intervención quirúrgica (NIH, 2023).

Y en el caso de los tumores renales que se encuentran en sexta posición en número de casos en España, y al igual que la leucemia, de los de más alta mortalidad dentro de los cánceres infantiles (Figura 3), los regímenes terapéuticos empleados incluyen vincristina, dactinomicina, doxorubicina y ciclofosfamida. Así como se puede complementar con la realización de una cirugía en el riñón, aunque la conservación de este durante la cirugía resulta algo controvertido y va a depender del caso clínico de cada paciente pediátrico (NIH, 2023).

4.2. Impacto de la farmacoterapia en niños/as

En los últimos años, ha habido un notable avance en el desarrollo de terapias curativas para los cánceres infantiles, obteniéndose actualmente una expectativa de supervivencia superior para aquellos niños/as que tienen acceso a las últimas terapias. Sin embargo, debido a la temprana edad a la que se somete a esta población al tratamiento y a la intensidad de los mismos, los pacientes pediátricos que superan el cáncer durante su infancia se enfrentan a desafíos de salud únicos y complejos en la edad adulta, que se les conoce como efectos a largo plazo o efectos tardíos.

Este grupo de la población son mucho más sensibles debido a que están en un periodo de crecimiento y maduración de los órganos. Además, se siguen empleando en gran medida antineoplásicos con elevada toxicidad como primera elección de tratamiento, como las antraciclinas, ifosfamida, vincristina y

derivados de platino (Latoch et al., 2022; PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2022; Brackmann et al., 2022; Signorelli et al., 2023; American Cancer Society, 2017; CHOC, 2023).

En la tabla 8 se muestran los posibles efectos tardíos más comunes para los tres tipos de cáncer infantil con mayor número de casos. A pesar de que en esta tabla se recojan los más habituales, existen diversidad de efectos a largo plazo, ya que depende de las circunstancias individuales de cada paciente pediátrico, así como, del tratamiento recibido (Latoch et al., 2022; Signorelli et al., 2023; American Cancer Society, 2017; PDQ, 2022)

Tabla 8. Porcentaje de efectos a largo plazo que se observan en los supervivientes de los tumores infantiles.

Efectos tardíos	Supervivientes		
	Leucemia	Linfomas	Tumores del SNC
Fatiga	37.8%	49.3%	56.1%
Dificultad de memoria/aprendizaje	37.0%	23.3%	63.6%
Problemas emocionales	31.5%	41.1%	43.9%
Problemas hormonales	18.1%	21.9%	54.5%
Problemas de inmunidad	30.0%	46.6%	31.8%
Problemas de visión/audición	15.2%	19.2%	56.1%
Dolores	23.0%	23.3%	37.9%
Problemas de fertilidad	9.6%	23.3%	30.3%
Problemas de tiroides	12.7%	9.6%	37.9%
Problemas de corazón	12.2%	15.1%	13.6%

Fuente: Modificada de Signorelli et al., 2023.

Se puede observar cómo, la probabilidad de desarrollar un efecto a largo plazo es superior en el caso de haber sobrevivido a un tumor infantil del SNC. Así como, que el efecto más habitual en todos los pacientes que sobreviven a alguna de estas tres neoplasias malignas pediátricas es la fatiga, solo superada en los tumores del SNC por los problemas relacionados con la memoria y el aprendizaje.

Además, varios estudios coinciden en el hecho de que cuanto más completo sea el tratamiento empleado, el porcentaje de desarrollar problemas es superior, es decir, un paciente pediátrico que haya recibido exclusivamente quimioterapia tendrá una menor probabilidad de desarrollar efectos a largo plazo que aquel niño/a que reciba quimioterapia complementada con radioterapia y cirugía. Concretamente, en el caso de que haya problemas de estatura, aunque no sea un efecto adverso muy común, el porcentaje esperado para todos los pacientes pediátricos que reciben únicamente quimioterapia es de 5.73% mientras que, para los que recibieron un régimen completo de quimioterapia, radioterapia y cirugía el porcentaje es del 15.20% (Latoch et al., 2022; CHOC, 2023).

Asimismo, los niños/as que padecen cáncer infantil y que reciben tratamiento anticanceroso presentan una mayor probabilidad de desarrollar un nuevo cáncer en el futuro. El riesgo de desarrollar un cáncer futuro no es igual en todos los pacientes pediátrico, depende del tumor pasado con anterioridad, del tratamiento recibido y la edad del paciente en el cáncer anterior (American Cancer Society, 2017).

4.3. Impacto psicológico y apoyo emocional.

El padecimiento de cáncer infantil supone un trauma para el niño/a afectado como para su entorno (Islam et al., 2021; Santamaría et al., 2022). Este informe médico supone una experiencia inesperada y desgarradora para los familiares cercanos que perdura durante toda la trayectoria del mismo, fundamentalmente para los padres/madres y hermanos/as, que desencadena una montaña rusa de emociones intensas, entre las que se incluye tristeza abrumadora, injusticia, pánico, confusión, sentimiento de incredulidad, shock emocional e indignación (Yélamos et al., 2006; Espada y Grau, 2012; Arenas et al., 2016; Cruz, 2019; Islam et al., 2021; Naveen et al., 2022; Santamaría et al., 2022; Lam et al., 2022; Santamaría et al., 2022). Además, estos padres/madres, como familiares cercanos, pueden sentir que han fracasado en su responsabilidad de proteger a sus hijos/as, o que no fueron capaces de diferenciar estos síntomas y signos que, en un principio, reconocieron como banales y asociaron a otra patología de menor impacto en la salud de su niño/a (Méndez et al., 2004; Espada y Grau, 2012; Arenas et al., 2016).

Asimismo, los niños/as que son víctimas de esta enfermedad presentan una amplia gama de emociones (Méndez et al., 2004). Sin embargo, el impacto emocional de recibir el diagnóstico y las estrategias que el niño/a emplea para hacer frente a la enfermedad, dependerán del desarrollo individual de cada niño/a (Méndez et al., 2004). También las sensaciones del niño/a pueden estar influenciadas por lo que perciben de sus padres/madres al comunicarles la noticia (Yélamos et al., 2006; Navarro 2004 cit por Arenas et al., 2016; NIH, 2016; Lam et al., 2022).

Como cuidadores principales, los padres/madres invierten mucho tiempo en las actividades diarias y en el cuidado de los síntomas de sus hijos/as enfermos/as. Este compromiso puede conllevar niveles elevados de estrés para ellos y un manejo inadecuado, puede impactar negativamente en la calidad de vida tanto de estos como del niño/a. Además, la severidad de los síntomas y signos reportados por el niño/a puede agravar el nivel de estrés que presenten los padres/madres, por lo general, las madres presentan niveles de estrés mayores. Por lo tanto, si logran gestionar adecuadamente sus emociones y, especialmente, el estrés, podrán cuidar mejor de las necesidades médicas que requiera su hijo/a (Espada y Grau, 2012; Islam et al., 2021; Lam et al., 2022).

De manera que, el momento del diagnóstico es una oportunidad crucial para la intervención psicológica (Espada y Grau, 2012; Arenas et al., 2016).

La intervención psicológica es fundamental en el caso de la aplicación de cuidados paliativos en pacientes pediátricos con cáncer, así como en sus progenitores. El propósito de estos cuidados es mejorar la calidad de vida del niño/a y proporcionar apoyo a la familia (Naveen et al., 2022; OMS, 2023).

4. CONCLUSIONES

1. El cáncer infantil es el problema de salud más prevalente en la población pediátrica, al ser la segunda causa de muerte.
2. En la actualidad, no se tiene certeza sobre las causas exactas del cáncer infantil, aunque, se cree que se debe en su mayoría a factores genéticos. Los factores ambientales también influyen en el origen de estos cánceres, pero tienen menor impacto que en el cáncer de adultos. Por lo tanto, la prevención del cáncer infantil no juega un papel tan importante como en los adultos.
3. Los cánceres más prevalentes en la edad adulta son diferentes a los cánceres más prevalentes en la infancia en España. En la infancia los más prevalentes son la LLA, los tumores del SNC y el LH y LNH, mientras que, en la edad adulta son el cáncer de colon y recto, el cáncer de próstata y el cáncer de mama. Actualmente, los cánceres infantiles con mayor tasa de mortalidad son las leucemias y los tumores del SNC.
4. La supervivencia de los cánceres infantiles ha incrementado en los últimos años tanto en España como a nivel mundial debido en gran parte a los avances en el diagnóstico y en el tratamiento.
5. El diagnóstico de los cánceres infantiles es complejo debido a que la sintomatología del cáncer infantil puede considerarse banal, o asociarse a otra patología de menor riesgo para la salud al presentar unos síntomas similares.
6. En la LLA el principal tratamiento es la quimioterapia, al igual que en el LH y LNH. En los tumores del SNC la terapia de primera elección es la cirugía. Los regímenes terapéuticos usados en adultos son similares a los que se emplea en el cáncer infantil, la mayor diferencia es en cuanto a dosificación e intensificación.
7. En el tratamiento de la LLA, la quimioterapia se lleva a cabo en tres etapas (inducción, consolidación y mantenimiento) que constan de combinaciones de diversos fármacos fundamentalmente quimioterápicos y corticoesteroides.
8. En el tratamiento de los tumores del SNC, se usa la cirugía como primer elemento. Se puede complementar con quimioterapia y en caso de niños/as mayores de 3 años con radioterapia.
9. El tratamiento que se emplea para el LH y el LNH no es el mismo, a pesar de que en ambos se utilicen diversas combinaciones conformadas principalmente por quimioterápicos y corticoesteroides en asociación o no de inmunoterápicos.
10. La terapia empleada en los cánceres infantiles produce numerosos efectos tardíos de diversas índoles, ocasionando también afectación psicológica. Siendo necesario el apoyo emocional, tanto de los padres como del paciente pediátrico.
11. A pesar de los numerosos avances que existen en la actualidad sigue siendo necesario la realización de ensayos clínicos para desarrollar nuevos fármacos que disminuyan la mortalidad por cáncer infantil y los efectos adversos asociados al tratamiento.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Acha, T. (2016). Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga. *Actualización en pediatría*, 199-208.
- Adamczewska-Wawrzynowicz, K., Wiącek, A., Kozłowska, A., Mikosza, K., Szeffler, L., Dudlik, W., Dey, S., Varghese, N., & Derwich, K. (2023). Modern treatment strategies in pediatric oncology and hematology. *Discover. Oncology*, 14(1), 98
- Alonso-Luna, O., Mercado-Celis, G. E., Melendez-Zajgla, J., Zapata-Tarres, M., & Mendoza-Caamal, E. (2023). The genetic era of childhood cancer: Identification of high-risk patients and germline sequencing approaches. *Annals of human genetics*, 87(3), 81–90.
- American Cancer Society. How Chemotherapy Drugs Work. 2019 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [How Does Chemo Work? | Types of Chemotherapy \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work)
- American Cancer Society. How Stem Cell and Bone Marrow Transplants Are Used to Treat Cancer. 2020 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/stem-cell-transplant/why-stem-cell-transplants-are-used.html>
- American Cancer Society. Immunotherapy for Hodgkin Lymphoma. 2022 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/treating/monoclonal-antibodies.html>
- American Cancer Society. Late Effects of Childhood Cancer Treatment. 2017 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [Late Effects of Childhood Cancer Treatment | ACS](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/late-effects-of-childhood-cancer-treatment)
- American Cancer Society. Tests for Childhood Leukemia. 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: [Tests for Childhood Leukemia | Diagnosing Leukemia in Children \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/diagnosing/diagnosing-childhood-leukemia)
- American Cancer Society. Tests for Hodgkin Lymphoma. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: [de Hodgkin Lymphoma Diagnosis | Tests for Hodgkin Lymphoma \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/diagnosing/diagnosing-hodgkin-lymphoma)
- American Cancer Society. Tests for Non-Hodgkin Lymphoma in Children. 2023 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: [Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma Testing \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/diagnosing/diagnosing-non-hodgkin-lymphoma)
- American Society of Clinical Oncology, ASCO. Astrocytoma - Childhood: Introduction. Conocimiento para triunfar sobre el cáncer: cancer.net. 2019 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: [Astrocytoma - Childhood: Introduction | Cancer.Net](https://www.cancer.net/childhood/astrocytoma)
- American Society of Clinical Oncology, ASCO. Astrocytoma - Childhood: Symptoms and Signs. Conocimiento para triunfar sobre el cáncer: Cancer.Net. 2019 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: [Astrocytoma - Childhood: Symptoms and Signs | Cancer.Net](https://www.cancer.net/childhood/astrocytoma)
- American Society of Clinical Oncology, ASCO. Lymphoma - Non-Hodgkin - Childhood: Diagnosis. Conocimiento para triunfar sobre el cáncer: Cancer.Net. 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: [Lymphoma - Non-Hodgkin - Childhood: Diagnosis | Cancer.Net](https://www.cancer.net/childhood/lymphoma)
- American Society of Clinical Oncology, ASCO. What is a Bone Marrow Transplant (Stem Cell Transplant)? Conocimiento para triunfar sobre el cáncer: Cancer.Net. 2020 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [https://www.cancer.net/childhood/bone-marrow-transplant/what-bone-marrow-transplant-stem-cell-transplant](https://www.cancer.net/childhood/bone-marrow-transplant)
- Arenas, A., Torrado, E., y Garrido, M. (2016). Colegio oficial de psicología de Andalucía Occidental. *Apuntes de psicología*, 34(2-3), 213-220.

- Asociación española contra el cáncer. Cómo detectar la leucemia: pruebas diagnósticas. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/diagnostico>
- Asociación Española de Pediatría, AEP. 2020 [en línea]. [Consultado de marzo - julio 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/aep>
- Asociación Española de Pediatría, AEP. 2021 [en línea]. [Consultado de marzo - julio 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/aep>
- Asociación Española de Pediatría, AEP. 2022 [en línea]. [Consultado de marzo - julio 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/aep>
- Astigarraga, I. (2015). Avances y retos en la lucha contra el cáncer infantil. *Anales de Pediatría*, 82(2): 57-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.001>
- Bayo, J. (2017). Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. Sociedad Española de Oncología Médica. [Archivo PDF]. <https://seom.org/manual-prevencion/232/>
- Benedí, J. y Gómez del Río, M.A. (2006). Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia profesional*, 20(2), 60-65.
- Bordbar, M., Nazila, M., Karimi, M., Shahriari, M., Zareifar, S., Zekavat, O.R., Haghpanah, S., et Mottaghipisheh, H. (2023). The survival of childhood leukemia: An 8-year single-center experience. [Archivo PDF]. [10.1002/cmr2.1784](https://doi.org/10.1002/cmr2.1784)
- Bot Plus Web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. s.f. [en línea]. [Consultado en junio de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Brackmann, L. K., Foraita, R., Schwarz, H., Galetzka, D., Zahnreich, S., Hankeln, T., Löbrich, M., Poplawski, A., Grabow, D., Blettner, M., Schmidberger, H., & Marron, M. (2022). Late health effects and changes in lifestyle factors after cancer in childhood with and without subsequent second primary cancers - the KiKme case-control study. *Frontiers in oncology*, 12, 1037276.
- Braun, M., Klingelhöfer, D., Oremek, G.M., Quarcoo, D., et y Groneberg, D.A. (2020). *Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children—An Overview in Research Insights of the Last Few Years*, 17 (9), 1-25.
- Cabanes, A., Pérez, B., Aragonés, N., Pollán, M., y López, G. (2009). La situación del cáncer en España 1975-2006. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. Centro nacional de epidemiología. Madrid: Instituto de salud Carlos III. [Archivo PDF]. <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/5285>
- Cañete, A., Pardo, E., Muñoz, A., Valero, S., Porta, S., Barreda, M.S., Peris, R. (2022). Cáncer infantil en España. Estadística 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). [Archivo PDF]. https://www.fevillavecchia.es/informe-reti-sehop_63561.pdf
- Cao, S.C., Legerstee, J.S., Bellinghen, M.V., Lemiere, J., Sleurs, C., Segers, H., Danckaerts, M et Dieckx, B. (2022). Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis. *Psychooncology*, 32(4), 492-505.
- Carpio, G., Lafuente, V.H., y Salas, B.T. (2011). Análisis clínico-epidemiológico de la presentación y diagnóstico del cáncer pediátrico en Cochabamba, estudio multi-institucional en los hospitales pediátricos: HNMAV Y CPAP. *Revista Médico-Científica Luz y Vida*, 2(1): 34-48.
- CHOC. Side Effects of Chemotherapy and Radiation in Children. 2023 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: [Side Effects of Chemotherapy and Radiation in Children \(choc.org\)](https://www.choc.org)

- Crespo, M., y Puyol, P.J. (1996). Pediatría y sus áreas específicas. Guía de formación de especialistas. [Archivo PDF]. https://www.aeped.es/sites/default/files/Pediatrica_y_sus_Areas_especificas.pdf
- Cristiane, A., Menossi, M.J., y García, R.A. (2007). The diagnostic itinerary cancer in children. *Revista latino-americana* 15(5) 155-162.
- Cruz, M. (2019). Experiencias de padres de hijos con diagnóstico de cáncer en un hospital infantil de Villahermosa Tabasco. *Horizonte sanitario*, 19(1), 79-87.
- Delgado, R. I., y Rodríguez, E. (2022). Evidencia del ejercicio en el tratamiento de la fatiga relacionada al cáncer infantil. Revisión temática. *Revista de Salud Pública*, 24(3), 1-7.
- Díaz, C. I. E., Peñafiel, L. V., Peñafiel, G. C., Herrera, M. H., Gutierrez, E. M., Paredes, Á. E. C., ... & Jara, D. S. (2019). Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 38(6), 762-771.
- Drugbank (2022). *Tisagenlecleucel: uses, interactions, mechanism of action*. Recuperado el 24 de junio de [Tisagenlecleucel: usos, interacciones, mecanismo de acción | DrugBank en línea](#)
- Espada, M. C. y Grau, C. (2012) Estrategias de afrontamiento en padres de niños con cáncer. *Psicooncología*, 9(1), 25-40.
- Estrada, M. (2006). Pauta posológica y su cumplimiento. *Ámbito farmacéutico. Dispensación activa*, 25(10), 96-102.
- Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. (2021). [Archivo PDF]. <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
- Fernández, R. (2016). La oncología pediátrica: pasado, presente y futuro. [Archivo PDF]. <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403316302004>
- Ferrís, J., Tortajada, I., Ortega, J.A., y López, B. (2004). La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *Anales de Pediatría*, 61(1), 1-4.
- Fonseca, M.A., Rojas, J.C., Cubillos, P.A., Moreno, L.J., Carreño, S.P. (2019). Concepto de sobrecarga del cuidador del niño con cáncer: revisión integrativa. *Revista Ciencia y Cuidado*, 16(2), 120-131.
- Fouzia, M. (2010). Diagnóstico precoz del cáncer en el niño. Manual de formación para los médicos del primer nivel de atención. [Archivo PDF]. https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/al-paciente/03092012_DIAGNOSTICO_PRECOZ_DEL_CANCER_EN_EL_NINO.pdf
- Fragkandrea, I., Nixon, J. A. y Panagopoulou, P. (2013). Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition. *American Family Physician*, 88(3), 185–192.
- Freedman, D., Lyons, M., & Stehman, K. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2023 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>
- Freedman, D., Lyons, M., & Stehman, K. Pediatric Hodgkin Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2023 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1498>
- García, J.L. (2010). Prevención de cáncer en la infancia. Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN). [Archivo PDF]. https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/eventos-inen/23072010_PREVENCION_CANCER_INFANCIA.pdf
- Gómez, E. Las actuales etapas de la vida del ser humano. La alegría de saber cómo han aumentado estos periodos y la necesidad de aprender a disfrutar de ellos. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.gomezalvarezsalinas.com/etapas-de-la-vida/>

- González, M., Hernández, I., Carnicero, P., Gómez, J.E., y Ramos, R. (2017). Detección y derivación precoz del cáncer en la infancia. *Canarias Pediátrica, Resúmenes de ponencias*, 41(3).
- González, P. (2005). Experiencias y necesidades percibidas por los niños y adolescentes con cáncer y por sus familias. *Nure Investigación*, 2(16).
- González-Meneses, A. (2016). Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. *Pediatría integral*, XX(6): 359-366.
- Grau, C. (2002). Impacto psicosocial del cáncer infantil en la familia. *Educación, Desarrollo y Diversidad*, 5(2), 87-106.
- Islam, M., Farjana, S., Efa, S. S. (2021). *Impact of childhood cancer on the family: evidence from Bangladesh. Heliyon*, 7(2), 1-8.
- Laetsch, T. W., Maude, S. L., Rives, S., Hiramatsu, H., Bittencourt, H., Bader, P., Baruchel, A., Boyer, M., De Moerloose, B., Qayed, M., Buechner, J., Pulsipher, M. A., Myers, G. D., Stefanski, H. E., Martin, P. L., Nemecek, E., Peters, C., Yanik, G., Khaw, S. L., Davis, K. L., ... Grupp, S. A. (2023). Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Eliana Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41(9), 1664–1669.
- Lam, W., Li, S.F., Yi, Y.Z., Ho, K.Y., Lam, K.K.W., Leung, D.Y.P., Chan, K.Y.Y., Ho, J.M.C., Chan, S.C.W., Wang, H.X., Zhou, L., Yin, Y., et Wong, F. K.Y. (2022). *Symptom Burden of Children with Cancer and Parental Quality of Life: The Mediating Role of Parental Stress*, 19(16), 1-11.
- Lassaletta, A. (2016). Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, XX(6): 380-389.
- Latoch, E., Zubowska, M., Młynarski, W., Stachowicz-Stencel, T., Stefanowicz, J., Sławińska, D., Kowalczyk, J., Skalska-Sadowska, J., Wachowiak, J., Badowska, W., Czajńska-Deptuła, A., Dembowska-Bagińska, B., Garus, K., Skoczeń, S., Pobudejska-Pieniżek, A., Szczepański, T., Machnik, K., Panasiuk, A., Sęga-Pondel, D., Malesza, I., ... Krawczuk-Rybak, M. (2022). Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years - A multicenter, nationwide study. *Cancer epidemiology*, 80, 1-10.
- López-Abente, G., Pollán, M., Aragonés, N., y Pérez, B. (2005). La situación del cáncer en España. Ministerio de sanidad y consumo. Planificación sanitaria. [Archivo PDF]. https://www.sanidad.gob.es/bibliotecaPub/repositorio/libros/17390_situacion_del_cancer_en_Espana.pdf
- Maese, L., Loh, M. L., Choi, M. R., Lin, T., Aoki, E., Zanette, M., Agarwal, S., Iannone, R., Silverman, J. A., Silverman, L. B., Raetz, E. A., & Rau, R. E. (2023). Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood*, 141(7), 704–712.
- Mansilla, M. E. (2000). Etapas del desarrollo humano. *Revista de investigación en psicología*, 3(2), 105-116.
- Maroto, V. N., Veas, H. V., Ordoñez, A. D., y Loza, D. O. (2018) Patologías y manifestaciones bucodentales producidas por cáncer y tratamientos en niños. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 2(3). 95-110.
- Martín, P., Leonard, J. P. Linfoma de Hodgkin. Manual MSD. 2022 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-hodgkin>
- Martín, P., Leonard, J. P. Linfoma no Hodgkin. Manual MSD. 2022 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfomas-no-hodgkin>

- Mayo clinic. Leucemia: diagnóstico y tratamiento. 2023 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/leukemia/diagnosis-treatment/drc-20374378>
- McMillian, N., & Pluchino, L. A. Pediatric Central Nervous System Cancers. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509>
- Melero, L. (2018). Aspectos preventivos en oncología infantil para una educación de calidad. *Revista internacional de apoyo a la inclusión, logopedia, sociedad y multiculturalidad*, 4 (3), 156-164.
- Méndez, X., Orgilés, M., López, S., y Espada, J. P. (2004). Atención psicológica en el cáncer infantil. *Psicooncología*, 1(1), 139-154.
- Ministerio de salud y protección social. Ciclo de vida. (s.f.) [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: [Páginas - Ciclo de Vida \(minsalud.gov.co\)](https://www.minsalud.gov.co/Paginas-Ciclo-de-Vida)
- Mullen, C. J. R., Barr, R. D., & Franco, E. L. (2021). Timeliness of diagnosis and treatment: the challenge of childhood cancers. *British journal of cancer*, 125(12), 1612–1620.
- National Cancer Institute, NIH. 2016 [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: [Comprehensive Cancer Information - NCI](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509)
- National Cancer Institute, NIH. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: [Comprehensive Cancer Information - NCI](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509)
- National Cancer Institute, NIH. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: [Comprehensive Cancer Information - NCI](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509)
- National Cancer Institute, NIH. 2023 [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: [Comprehensive Cancer Information - NCI](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509)
- National Cancer Institute, NIH. s.f. [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: [Comprehensive Cancer Information - NCI](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1509)
- Organización mundial de la salud, OMS. El cáncer infantil. 2023 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Organización mundial de la salud, OMS. El cáncer infantil. 2023 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Ortega-García, J. A., Martín, M., López-Fernández, M. T., Fuster-Soler, J. L., Donat-Colomer, J., López-Ibor, B., Claudio, L., & Ferrís-Tortajada, J. (2010). Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. *Journal of paediatrics and child health*, 46(6), 291–295.
- Ostrom, Q. T., Adel Fahmideh, M., Cote, D. J., Muskens, I. S., Schraw, J. M., Scheurer, M. E., & Bondy, M. L. (2019). Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-oncology*, 21(11), 1357–1375.
- Pacheco, M., y Madero, L. (2003). Servicio de Oncohematología. Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid. *Psicooncología*, 0 (1), pp. 107-116.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).

- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2022). Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Patient Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US).
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2023). Childhood Cancer Genomics (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- Pérez, N., y Palmero, M. (2009). Factores de riesgo del cáncer infantil. Revisión bibliográfica. *MediCiego*, 15(1).
- Pérez, N., y Palmero, M. (2009). Factores de riesgo del cáncer infantil: revisión bibliográfica. *Medicego*, 15(1).
- Przepiorka, D., Ko, C. W., Deisseroth, A., Yancey, C. L., Candau-Chacon, R., Chiu, H. J., ... & Pazdur, R. (2015). FDA approval: blinatumomab. *Clinical Cancer Research*, 21(18), 4035-4039.
- Pulumati, A., Pulumati, A., Dwarakanath, B. S., Verma, A., & Papineni, R. V. L. (2023). Technological advancements in cancer diagnostics: Improvements and limitations. *Cancer reports (Hoboken, N.J.)*, 6(2), e1764.
- Real Academia Española. (2022). Infancia. En *Diccionario de la lengua española*. Recuperado el 14 de marzo, 2023, de <https://dle.rae.es/infancia>
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (2021). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. [Archivo PDF]. <https://stage.redecan.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>
- Rodríguez, R., Ramírez, E.L., y Pérez, Y. (2022). Actualización clínica sobre leucemias agudas en edades pediátricas. *Revista científico-estudiantil, Progaleno*, 5(2), 110-123.
- Rubio, A., y De Rojas, T. (2021). Avances en el tratamiento del cáncer infantil. *Pediatría integral*, XXV(7), 367-371.
- Salins, N., Hughes, S., Preston, N. (2022). Palliative care in paediatric oncology: an update. *Current Oncology Reports*, 24(2), 175-186.
- Santamaría, A., Rozo, A.N., Trujillo, M.C., y Carreño. S.P. (2022). El hermano del niño con cáncer merece ser visible: scoping review. *Revista latinoamericana de Bioética*, 22 (1), 45-64.
- Schonfeld, R., & Sundar, H. Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2023 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1504>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1), 17-48.
- Signorelli, C., Wakefield, C. E., McLoone, J. K., Johnston, K. A., Mertens, A. C., Osborn, M., Cohn, R. J., & ANZCHOG SurvivorshSOip Study Group. (2023). Childhood Cancer Survivors' Reported Late Effects, Motivations for Seeking Survivorship Care, and Patterns of Attendance. *The oncologist*, 28(5), 276-286.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (2021). Las cifras del cáncer en España 2021. [Archivo PDF]. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cuidados continuos: cuidados de soporte y paliación. 2021 [en línea]. [Consultado en junio 2023]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/cuidados-de-soporte?showall=1&showall=1>

- St. Jude Children's. Childhood Cancer Symptoms and Diagnosis. Research hospital. 2023 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: [Childhood Cancer Diagnosis: Tests, Exams & More - Together by St. Jude™ \(stjude.org\)](#)
- St. Jude Children's. Hodgkin Lymphoma. Research hospital. 2023 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: [Hodgkin Lymphoma in Children and Teens - Together by St. Jude™ \(stjude.org\)](#)
- Statista. Tipos de cáncer infantil con más muertes por cada 100.000 niños menores de 15 años en España en 2020. Salud e industria farmacéutica. 2021 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1206566/tipos-de-cancer-infantil-con-mayor-mortalidad-en-espana/#:~:text=Con%20una%20tasa%20bruta%20de,de%20mortalidad%20de%202%2C5.>
- Steliarova, E., Colombet, M., Ries, L., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Young Shin, H., Stiller, C.A., y los colaboradores de ICC-3 contributors. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology* 18(6), 719-731.
- Tinoco, A. (2019). Definición de cáncer: una Controversia científica entre el paradigma ortodoxo y el crítico en oncología. *Revista Colombiana de Filosofía de la Ciencia*, 19(38), 11-52.
- Vademecum-Su fuente de conocimiento farmacológico. 2023 [en línea]. [Consultado en marzo-julio 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
- Vázquez, F., Carceller, E., y Lassaletta, A. (2021). Tumores cerebrales en niños. *Pediatría integral* XXV(7), 357-366.
- Villarroel, M. (2006). Diagnóstico precoz del cáncer infantil. *Revista Médico Clínica, Condes*, 17(2), 60-65.
- Villavecchia, E. (2022). La supervivencia del cáncer infantil alcanza el 82%. Fundación de oncología infantil. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: https://www.fevillavecchia.es/es/la-supervivencia-del-c%C3%A1ncer-infantil-alcanza-el-82-_63574#:~:text=Seg%C3%BAAn%20los%20datos%20de%20su,cinco%20a%C3%B1os%20de%20del%20diagn%C3%B3stico
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr, & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), 1546–1558.
- Washington, D. C. (2014). Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez. Organización panamericana de la salud. [Archivo PDF]. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34851/9789275318461-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Yélamos, C., Fernández, B., y Pascual, C., (2006). Cáncer infantil. Guía de apoyo para padres. Asociación española contra el cáncer. [Archivo PDF]. [3050_d_guia_padres_cancer_infantil_AECC.pdf \(observatoriodelainfancia.es\)](3050_d_guia_padres_cancer_infantil_AECC.pdf)