

TUMORES RAROS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

RARE TUMORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

DRA. MILENA VILLARROEL C. (1) (2), DR. GUILLERMO L CHANTADA, MD, PHD (3)

(1) Departamento de Pediatría, Oncología, Clínica Las Condes.

(2) Jefe Unidad Oncología Hospital Luis Calvo Mackenna.

(3) Coordinador Instituto de Investigación Hospital JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

(4) Investigador Asociado, Servicio de Hemato-oncología Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Email: milenavillarroel@clinalascondes.cl

RESUMEN

Los tumores infrecuentes están definidos como cánceres pediátricos con una incidencia anual <2 casos por millón. Aunque son percibidos como raros, constituyen el 15% de todos los cánceres en menores de 20 años y 30% de todos los tumores de pacientes entre 15 y 19 años.

Se han desarrollado proyectos cooperativos nacionales e internacionales pediátricos con el fin de mejorar el manejo clínico y la investigación básica en estos tumores. Revisamos los procesos desarrollados y las dificultades que se han enfrentado, como bajas tasas de registro y participación en bancos de tumores y estudios clínicos. Esta experiencia inicial ha permitido desarrollar estrategias alternativas que permitirían implementar una iniciativa similar para América Latina.

La experiencia demuestra la factibilidad de cooperación multidisciplinaria a nivel nacional y sugiere que se pueden realizar estudios internacionales, que aumenten nuestro entendimiento de la biología de estos tumores, mejorando los resultados de tratamiento de niños y adolescentes con cánceres infrecuentes.

Palabras clave: Tumores raros en pediatría, manejo multidisciplinario, manejo clínico, investigación básica, proyecto TREP.

SUMMARY

Although perceived as rare, infrequent tumors, defined as childhood solid malignancies with an annual incidence < 2/million and not considered in other clinical trials, account for 15% of all cancers in patients younger than age 20 and for 30% of all tumors in patients ages 15 to 19.

National and international cooperative projects on rare paediatric tumours have been developed to improve the clinical management and basic research on these tumors. We reviewed the process developed and the problems it had to face, as low rates of registration, low levels of participation in tumor banking, and clinical trials. This initial experience has allowed to develop alternative strategies that could help to launch a latinamerican initiative.

Experience demonstrates the feasibility of a national multidisciplinary cooperation and suggests that international studies can be performed, increasing our knowledge to understand the biology and improving the treatment results of young patients with rare cancers.

Key words: Pediatric rare tumours, multidisciplinary approach, clinical management, basic research, TREP proyect.

INTRODUCCIÓN

Un tumor "raro" es un término relativo, porque el cáncer infantil es una enfermedad con una prevalencia de 15 por 100.000 niños y adolescentes hasta 18 años, menor de los 50 casos por 100.000, cifra bajo la cual una enfermedad se considera como infrecuente. Anualmente la incidencia de cáncer es de 1 por 7000 en niños y adolescentes menores de 15 años (1). Se estima que en Estados Unidos se diagnostican 12.400 casos nuevos de cáncer en niños y adolescentes hasta los 20 años (1, 2), 1.800 en Italia (3) y 500 casos nuevos en niños y adolescentes menores de 15 años en Chile (Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas, PINDA, Ministerio de Salud). El cáncer infantil, como grupo, sería entonces una enfermedad rara por definición. En la práctica sin embargo, consideramos como raros sólo a tumores que no suelen presentarse en edad pediátrica o que tienen histologías de aparición ocasional, con muy pocos niños y adolescentes afectados; y que no están incluidos en protocolos de tratamiento como el resto de cánceres de la infancia. Así definidos estos tumores, son difíciles de estudiar por baja incidencia y aparición esporádica, y para los cuales no existe una aproximación clínica común (2, 3).

Los tumores llamados "raros" así definidos en oncología pediátrica, cuando son vistos en su conjunto, corresponden al 15% de todos los cánceres en pacientes menores de 20 años, y al 30% de los que se presentan entre los 15 y 19 años, incluidos hoy en el grupo que se conoce como adolescente y adulto joven o AYA por sus siglas en inglés (*Adolescent and Young Adult*). Estas cifras no son menores considerando que en este grupo etario el cáncer es la primera causa de mortalidad asociada a enfermedad, y que la identificación de estos pacientes y su posterior inclusión en estudios clínicos es baja. La incidencia de cáncer en este grupo etario dobla la incidencia observada en los niños, pero la supervivencia libre de eventos a 5 años no ha mejorado de la misma forma que la de los pacientes pediátricos (2, 4, 5).

Los tumores raros pediátricos son heterogéneos y algunos subtipos afectan a menos de 1 por millón de niños, por lo que usualmente no son parte de estudios clínicos, aún cuando tienen biología y clínica diferentes de cánceres pediátricos que han sido estudiados exhaustivamente en protocolos cooperativos a través de los años. Para estos tipos de cáncer no han habido estudios sistemáticos, por lo que es difícil saber cuál es la incidencia real, cómo están siendo tratados y cómo responden los niños a tratamientos que generalmente son diseñados para adultos. Es así como estos pacientes no tienen acceso a tratamiento basado en la evidencia, y sus familias no disponen de información acerca de la historia natural de la enfermedad, pronóstico y evolución. Existen entonces, varios desafíos para estudiar estos tumores raros, ya que se requiere

de gran número de casos para tener estudios con resultados significativos; de protocolos uniformes de tratamiento para análisis de supervivencia y factores pronósticos; de seguimiento a largo plazo de niños afectados, especialmente los portadores de mutaciones constitucionales; y de recolección de material biológico (3).

El estudio de estos tumores debe ser hecho en el contexto de esfuerzos colaborativos, como lo ha hecho en el 2002 el *Children's Oncology Group* (COG) que reúne a las instituciones que tratan virtualmente a todos los niños con cáncer en Estados Unidos y que recoge el legado de dos grupos pediátricos cooperativos que lo antecedieron, el *Pediatric Oncology Group* (POG) y el *Children's Cancer Study Group* (2) o como lo hizo en el 2000 el grupo cooperativo nacional italiano a través de su proyecto TREP (*Tumori Rari in Età Pediatrica*) (3). Estas iniciativas ofrecieron por primera vez la oportunidad única de superar los obstáculos que han limitado el estudio de estas enfermedades infrecuentes, constituyéndose en un recurso invaluable para estudiar estos tumores

El concepto de formar una nueva organización para desarrollar estudios clínicos pediátricos en Sudamérica resultó del deseo de incrementar la colaboración entre esta región y el COG, constituyéndose en Montevideo en marzo de 2008 el Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica (GALOP) con miembros de Argentina, Brasil, Chile y Uruguay. Entre las proyecciones de GALOP que consolida la colaboración internacional en Sudamérica, está su rol vital para responder a preguntas biológicas y de tratamiento de tumores pediátricos seleccionados, como ha ocurrido con la participación de instituciones latinoamericanas en carcinoma adrenocortical, el protocolo de Sarcoma de Ewing y el protocolo de retinoblastoma.

Claramente la cooperación internacional es lo que puede mejorar la calidad de los estudios de estos tumores raros, algo planteado frecuentemente en el pasado, que con la estructura que tenemos hoy, puede ser abordado de manera más efectiva. Una iniciativa de esta naturaleza en el contexto de GALOP, pueden superar los obstáculos asociados con el bajo número de pacientes, tratamiento irregular, falta de información de seguimiento y disponibilidad de material biológico para estudio; generando información invaluable acerca de la historia natural de estos tumores y creando oportunidades para investigación traslacional que den como resultado un mejor tratamiento para estos cánceres.

DEFINICIONES

Entendiendo que todo cáncer en la infancia es en sí raro, la definición de "raro" para nuestro propósito comprende aque-

llos tumores de histologías infrecuentes, con una incidencia anual de menos de 2 por millón de niños y adolescentes hasta los 18 años, que no están incluidos en protocolos; para los cuales existe poco conocimiento y no hay una aproximación clínica común. Esta definición excluye los tumores que tienen protocolos propios como tumores de células germinales, los tumores hepáticos (tratados en protocolo SIOPEL), retinoblastoma, tumores rabdoideos renales (en *Wilms study*; EURHAB); variedades infrecuentes de sarcomas de partes blandas (incluidos en protocolos NRSTS) (2, 3).

En el contexto de la población pediátrica debemos considerar como de interés para esta iniciativa, tumores generalmente clasificados como "otras neoplasias malignas epiteliales y melanomas" en la *International Classification of Childhood Cancer (Surveillance Epidemiology and End Results SEER)*. Estos tumores son de baja frecuencia en menores de cinco años (excepto por adenocarcinoma suprarrenal), tienen mayor incidencia en adultos, tienen origen epitelial más que mesenquimático (más frecuente en cánceres pediátricos); o bien son raros en cuanto a su presentación clínica, por ejemplo localización o hallazgos patológicos particulares (6).

El proyecto italiano TREP evaluó los registros de tumores infrecuentes hechos por los centros italianos (3), y el comité de Tumores Raros de COG publicó estadísticas de los diagnósticos asociados a muestras recolectadas (2), lo que permite dar una idea muy general, aunque incompleta, de la incidencia relativa de los distintos tumores infrecuentes, como se muestra en la tabla 1.

Si consideramos la incidencia relativa de tumores infrecuentes de ambas fuentes, SEER y TREP, debiera incluirse en una iniciativa de este tipo, los siguientes tumores:

- Melanoma
- Cáncer de tiroides
- Carcinoma adrenocortical
- Carcinoma nasofaríngeo
- Cáncer de colon

Con menor incidencia:

- Tumores pulmonares (blastoma pleuropulmonar)
- Tumores neuroendocrinos (carcinoides)
- Carcinoma renal
- Tumores pancreáticos exocrinos (pancreatoblastoma)
- Tumores gonadales no células germinales (ovario/testículo)
- Feocromocitoma y paraganglioma
- Tumores de glándulas salivales
- Otros: cáncer de mama, carcinoma del tracto gastrointestinal, carcinoma del timo.

REGISTROS

La participación activa en el registro de estos tumores ofrece información invaluable referente a incidencia y permite la planificación de estudios epidemiológicos, biológicos y terapéuticos como ha demostrado la experiencia de grupos COG y TREP (2, 3). Al analizar sus resultados estos grupos han podido determinar que en el caso del COG, el SEER registró en el período de enero 2002 a diciembre 2007, 686 pacientes con diagnósticos de tumores raros de 9.756 pacientes esperados, sólo un 7%. El porcentaje de registro también variaba por patología, sólo el 5% de melanomas y carcinomas tiroideos fueron registrados, versus un tercio de los carcinomas nasofaríngeos y dos tercios de los carcinomas adrenocorticales (6). A su vez, dentro de cada patología la edad al diagnóstico influía en el registro, es así como se registraba en EE.UU. el 26% de los carcinomas en el grupo etario de 0 a 14 años, versus sólo el 6,3% en el grupo de 15 a 19 años (2, 5).

En el proyecto TREP se estimó en base a 12 registros poblacionales de cáncer en Italia una incidencia esperada de tumores raros pediátricos de 100 a 140 casos por año, enrolando 50 casos anuales. El registro también variaba por diagnóstico, es así como se enrolaron todos los casos esperados de carcinoma renal, un cuarto de los casos esperados de melanoma, un tercio de los de carcinoma tiroideo y 60% de los carcinomas nasofaríngeos (3).

El mayor registro de pacientes jóvenes con cánceres que preferentemente se presentan en adultos (carcinoma nasofaríngeo, adenocarcinoma colon) ocurre porque son referidos a centros pediátricos, sin embargo, varios de estos tumores se tratan sólo con cirugía y por lo tanto el tratamiento puede hacerse fuera de los programas de cáncer pediátrico, de forma tal que los tratantes pueden no estar informados acerca de la posibilidad de acceder a registros y a estudios clínicos en desarrollo en centros pediátricos. La mayor latencia entre diagnóstico y tratamiento en adolescentes y adultos jóvenes se traduce en una menor sobrevivencia de estos pacientes con tumores infrecuentes (2, 4, 5).

Este análisis es importante para planificar las mejores estrategias con el fin de aumentar el registro de estos pacientes.

MUESTRAS BIOLÓGICAS

En Estados Unidos se estima que en el período comprendido entre 2003 y 2007, se almacenaron 517 muestras de tumores pediátricos, de las cuales sólo un 11% correspondía a tumores que pueden ser considerados como infrecuentes. Si se suma el bajo registro de estos casos en iniciativas colaborativas y la baja participación con muestras de tumores infrecuentes almacenadas en bancos de tumores, se puede esperar capturar sólo

TABLA 1. NÚMERO Y TIPO DE CÁNCERES INFRECIENTES EN INICIATIVAS DE TUMORES RAROS PEDIÁTRICOS

DIAGNÓSTICO	REGISTRO CASOS TREP ENERO 2000 - DICIEMBRE 2005 (3)	MUESTRAS BIOLÓGICAS PROTOCOLO ABTR 01B1 COG (2)
Carcinoma tiroides	65	8
Carcinoma Nasofaríngeo	28	2
Tumores gonadales no germinales	28	
Carcinoma Adrenocortical	16	8
Tumores carcinoídes	48	
Carcinoma renal	19	
Feocromocitoma/paraganglioma	12	
Tumores pulmonares (blastoma pleuropulmonar)	11	5
Tumores pancreáticos	12	4
Melanoma	36	2
Tumor desmoplásico células redondas pequeñas (DSRCT)		5
Tumores glándulas salivales	3	
Carcinoma timo	3	
Carcinoma gastrointestinal	6	13
Adenocarcinoma		6
Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)		3
Otros	10	
Total	297 (49 casos/ año)	56

Ref (2 y 3).

un 1% de todos los especímenes de pacientes con cánceres infrecuentes (2). La importancia del registro y recolección de estas muestras queda de manifiesto en los resultados obtenidos por el *International Pediatric Adrenocortical Carcinoma Tumor Registry* el cual en base a más de 250 pacientes regis-

trados, incluyendo sus características clínicas y muestras biológicas, ha podido describir la historia natural y la evolución clínica de esta enfermedad, junto a la identificación de una mutación germinal en p53 (R337H) y R175L que contribuye a la patogénesis de este tumor (7).

INICIATIVA PARA TUMORES RAROS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES PARA AMÉRICA LATINA

Del análisis precedente queda claro que sólo la cooperación multicéntrica y multinacional permite identificar un número de pacientes con cánceres infrecuentes que brinde la posibilidad de estudiarlos, caracterizarlos y diseñar estrategias de tratamiento que mejoren los resultados individuales y permitan hacer recomendaciones generales. En este contexto utilizar como plataforma al grupo GALOP, para diseñar e implementar una iniciativa para el registro y estudio de los tumores raros de niños y adolescentes latinoamericanos es tan factible como muy necesario. La experiencia del COG y del grupo italiano han reportado éxitos y dificultades (2,3), las que deben ser consideradas en este diseño.

OBJETIVOS

1. Crear conciencia de la presentación de estos tumores en niños y adolescentes, y de la posibilidad que sean registrados y manejados en instituciones en red, permitiendo generar conocimiento para su tratamiento.
2. Registrar y recolectar información demográfica y clínica, acerca de estos tumores.
3. Desarrollar en base a conocimientos existentes, recomendaciones para diagnóstico y tratamiento, que pueda ayudar médicos y pacientes a enfrentar condiciones clínicas específicas.
4. Adquisición de muestras biológicas de tumores infrecuentes.
5. Establecer redes colaborativas a nivel:
 - Local, en cada país.
 - Regional: GALOP, Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica (SLAOP)
 - Internacional: COG, TREP
6. Participar en estudios clínicos en colaboración con grupos cooperativos existentes, por ejemplo de adultos, o en colaboraciones internacionales para histologías seleccionadas; y/o participar de estrategias nuevas que den información clínica, terapéutica y biológica de alto nivel.
7. Desarrollo de protocolos para tratamiento e investigación básica en estos tumores, que permitan aumentar la eficacia de los tratamientos disminuyendo morbilidad, secuelas y efectos tardíos.

ORGANIZACIÓN

1. Diseño

Marco organizacional para facilitar el estudio de tumores infrecuentes, desarrollo de registros, bancos de muestras de tumor. Dado que estos tumores además de poco frecuentes se presentan dispersos en tiempo y espacio (en centros dife-

rentes), se propone no adoptar una estrategia centralizada, derivando todo a un centro, sino descentralizada, en red, conectando múltiples centros con distinta capacidad resolutive entre sí. El desarrollo de una estructura que podría aumentar el enrolamiento en estudios clínicos de pacientes con neoplasias que no ha sido sujeto de evaluación organizada ni prospectiva ni retrospectiva. Creemos que esto es más factible si se considera aprovechar tanto los mecanismos existentes en los países e instituciones participantes, como de los grupos cooperativos ya en funcionamiento, en los siguientes niveles:

- Nacional: PINDA, Registro Poblacional de Cáncer Infantil, Sociedad Chilena de Cirugía Pediátrica, Sociedad Chilena de Cancerología.
- Regional: GALOP, SLAOP
- Internacional:
 - *Children's Oncology Group (COG)*
 - TREP.
 - *Cure4kids. Oncopedia. St Jude Children's Research Hospital*

2. Formación de Equipos Multidisciplinarios Locales y en Red

En el manejo de los cánceres infrecuentes, la colaboración entre los pediatras oncólogos, cirujanos pediátricos y patólogos es fundamental y deberán formarse equipos con este fin. Los cirujanos pediátricos tienen un rol fundamental tanto en el diagnóstico, ya que son los que reciben a la mayoría de estos pacientes, como en el tratamiento.

Los cirujanos pediátricos pertenecientes a los grupos conformados para el manejo de tumores raros en países/instituciones GALOP deben establecer tanto una colaboración entre sí, aprovechando la estructura del grupo, como con cirujanos de adultos con más experiencia en el manejo de algunos de estos tumores.

3. Registro

Se propone que el registro se haga a nivel centralizado en cada país recogiendo datos demográficos y clínicos de diagnóstico, tratamiento y evolución para países/instituciones de GALOP, con miras a crear un registro que utilice el sistema de captura de datos en la web, como el existente para Sarcoma de Ewing o retinoblastoma. Debemos potenciar un sistema eficiente de colección de datos compartido por todas las instituciones participantes.

La implementación de un registro, si bien es fundamental, puede no ser factible de implementar en el corto plazo, por lo que se realizan reuniones mensuales para discusión de casos clínicos,

utilizando la plataforma educacional del *St Jude Research Children's Hospital*, a través de Cure4kids (www.cure4kids.org). Esto permite difundir la iniciativa y que las instituciones participantes comiencen a diseñar estructuras que apoyen el desarrollo de una organización más compleja.

4. Recomendaciones de tratamiento

Estas deberán desarrollarse por diagnóstico en equipos multidisciplinarios compuestos por oncólogos pediatras, cirujanos, patólogos, radiólogos y radioterapeutas, identificando una/unas instituciones dedicadas a un tumor específico que actúen como expertos tanto para la elaboración de las recomendaciones, como para contacto en caso de dudas en el manejo de pacientes afectados por ese tumor. Estos equipos deberán establecer colaboraciones con otros especialistas como oncólogos de adultos, cirujanos de adultos, endocrinólogos, dermatólogos según el caso.

Los coordinadores del grupo de trabajo (una o dos personas) deben desarrollar un documento que resuma la evidencia y conocimiento publicado para ese diagnóstico, y debe ser revisado y aprobado a nivel local por las instancias científicas correspondientes, incluyendo expertos externos como sociedades de especialistas de adultos y luego por el Comité Científico GALOP. Todos los documentos así obtenidos serán ampliamente difundidos.

Los coordinadores de cada grupo de trabajo serán responsables de reevaluar estas recomendaciones periódicamente en base a nueva evidencia e información obtenida, y de actuar como una red de expertos para consulta y/o referencia de centros de oncología pediátrica que no pueden dar el manejo multidisciplinario requerido para estos pacientes.

5. Revisión histológica

Debe implementarse una revisión centralizada de los tumores aquí definidos a nivel local (país / instituciones de un país). Por razones de tiempo, carga de trabajo, recursos y restricciones regulatorias no es factible pensar en enviar todas las muestras de un tumor específico al centro que elabore las recomendaciones, o que tenga a los patólogos más expertos. Debe por lo tanto identificarse patólogos a nivel local que tengan y/o desarrollen experiencia en el estudio histológico de estos tumores, que funcionen como panel de expertos, con el fin de que la revisión histológica esté disponible para todos los pacientes con estos tumores.

Los patólogos así identificados en cada país/instituciones, deben organizarse en un panel de patólogos expertos a nivel supranacional, de GALOP, con el fin de revisar los casos ya sea vía remota o en reuniones periódicas en los distintos centros.

6. Muestras biológicas

La recolección y almacenamiento de muestras biológicas de estos tumores debe hacerse en el contexto de **bancos de tumores en desarrollo en los países/instituciones miembros de GALOP**, aprovechando iniciativas en estudios de Sarcoma de Ewing y Retinoblastoma.

Se reconoce que la recolección de material biológico pone una carga adicional al proyecto, pero debe recalarse que este es un punto central en esta iniciativa, ya que las estrategias terapéuticas para cánceres "huérfanos" de protocolos, pueden resultar sólo de colaboraciones internacionales, para estudios que permitan definir características epidemiológicas y comprender la biología de estos tumores.

Una forma de comenzar el desarrollo de estudios de estos tumores es seleccionar o priorizar aquellos tumores raros que tiene una pregunta biológica o clínica en la cual ya hay centros trabajando en ellos en muchas partes del mundo, de tal forma de impulsar cooperación a gran escala para diseñar investigación traslacional.

7. Educación

Se estimulará la amplia difusión de esta iniciativa para registro de pacientes, para conocimiento de la existencia de centros de referencia con equipos multidisciplinarios con experiencia en el manejo determinados tumores infrecuentes, de centros de revisión histológica por parte de un panel de patólogos expertos en tumores con histologías seleccionadas y de recomendaciones para el tratamiento de éstos.

Esta difusión se hará a través de sociedades científicas tanto pediátricas como de adultos a nivel local, nacional e internacional (GALOP, SLAOP, Oncopedia). Debe estimularse las publicaciones tanto de casos clínicos, revisiones de temas y recomendaciones; como evaluaciones de la iniciativa desde el punto de vista de organización y funcionamiento.

DIFICULTADES ESPERADAS Y ESTRATEGIAS

En las iniciativas de Tumores Raros que ya han evaluado y comunicado sus resultados, como las de COG, TREP, Registro Internacional de Carcinoma Adrenocortical (2, 3, 6), se han identificado los obstáculos que comprometen su éxito y se han diseñado estrategias para superarlos:

1. Tasas de registro por debajo de lo esperado. Para mejorar registro se plantea:
 - Establecer alianzas con registros hospitalarios y poblacionales, que permitan identificar pacientes más allá de los que se registren directamente en centros que participen de esta iniciativa.

- Recomendaciones de tratamiento brindadas por expertos, que estimulen a los tratantes a registrar sus pacientes, para tener acceso a apoyo diagnóstico y clínico que permita el mejor manejo de estos casos infrecuentes.
- Centros de referencia o consulta para diagnóstico y tratamiento, que permitan enviar antecedentes, muestras biológicas para diagnóstico y contactar expertos o constituir equipos para el manejo del caso en particular.
- Colaboración con grupos de especialistas de adultos para pesquisar mayor número de pacientes del grupo de adolescentes y adultos jóvenes.

2. Envío subóptimo de muestras biológicas puede mejorarse a través de la constitución de bancos de tumores con la normativa y logística adecuada; y con implementación de protocolos de investigación clínica que comprendan la recolección de muestras para estudio presente y futuro.

3. Dificultades de acceso de niños a tratamientos estandarizados para tumores de rara presentación en edad pediátrica, pueden ser subsanados a través de protocolos cooperativos con grupos de especialistas de adultos. Ej: melanoma.

EVALUACIÓN

Se propone revisar registros en forma centralizada de todos los pacientes hasta 18 años con diagnóstico de cáncer pediátrico definido para efectos de esta iniciativa como "raro". El registro se hará incluyendo evaluación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. La información será recolectada localmente, y cada centro de registro local referirá la información a nivel "central", quedando por definir si para estos efectos será enviado al centro que efectúe las recomendaciones y actúe como experto, al menos inicialmente; para en una etapa posterior, ser incorporado a una base de datos central GALOP, como la utilizada para sarcoma de Ewing y retinoblastoma.

El otro punto es la edad de inclusión. Puede que algunas instituciones pediátricas participantes no puedan tratar pacientes mayores de 15 años, sin embargo, es su desafío establecer contactos y colaboraciones con centros de adultos que vean a los pacientes entre 15 y 18 años, por la alta incidencia de

estos tumores en este grupo etario.

Los datos así obtenidos deberán ser revisados en forma periódica para comprobar que estén completos y que sean consistentes.

Se plantea así mismo revisar resultados en forma periódica con el fin de:

- Comparar el registro obtenido contra el esperado según registros poblacionales de cáncer.
- Obtener datos demográficos de la población incluida.
- Estimar porcentaje tratado según recomendaciones.
- Obtener datos de cantidad de muestras biológicas recolectadas.
- Identificar falencias y diseñar estrategias de mejora.

CONCLUSIONES

Debido a su baja incidencia los tumores infrecuentes no podrán beneficiarse de las conclusiones de protocolos randomizados, como ha ocurrido con otros cánceres pediátricos, ni siquiera en el contexto de cooperación internacional. Las investigaciones clínicas de alto costo tanto económico como logístico no parecerían entonces justificadas. ¿Cómo abordar entonces el problema? Pareciera que recolectar información a nivel multicéntrico y multinacional permitiría identificar preguntas biológicas y clínicas significativas para priorizar esfuerzos, como ocurrió en el caso del carcinoma adrenocortical.

Los grupos cooperativos que han desarrollado iniciativas para registro, estudio y manejo de estos tumores infrecuentes, han experimentado dificultades como bajas tasas de registro y almacenamiento de muestras biológicas; pero esto ha permitido a su vez desarrollar estrategias para solucionarlas que son muy útiles para grupos como el nuestro que está comenzando a desarrollar esta iniciativa.

Existe suficiente fundamento para inspirar, justificar y guiar una iniciativa latinoamericana que busca generar información acerca de la historia natural de estos tumores infrecuentes, creando oportunidades para investigación traslacional. Esto dará como resultado un mejor tratamiento para estos tumores, garantizando acceso oportuno a tratamientos de calidad para todo niño y adolescente con cáncer.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Fifth ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-13.
2. Pappo, A.S., Krailo, M., Chen, Z., Rodriguez-Galindo, C., Reaman, G., 2010. Infrequent tumor initiative of the Children's Oncology Group: initial lessons learned and their impact on future plans. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5011-5016.
3. Ferrari, A., Bisogno, G., De Salvo, G.L., et al. The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 654-659.
4. International Classification of Childhood Cancer subgroup XI of the SEER database. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf
5. Bleyer WA. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:1-10.
6. Liu L, Krailo M, Reaman GH, et al. Childhood cancer patients' access to cooperative group cancer programs: a population-based study. *Cancer.* 2003;97:1339-1345.
7. Ribeiro, R.C., Pinto E., Zambetti G., et al. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; 351: 37-43.