

# ***Diálogos con la ciencia:***

## **“Hacia la curación del cáncer infantil: Del ensayo clínico a la medicina individualizada”**

Resumen ejecutivo de la sesión de 16 de marzo de 2016

**Presentó y moderó la sesión: Eduardo López Collazo**, Director Científico del IdiPAZ, Hospital La Paz. Director del Grupo de Inmunidad Innata y Tumorinmunología del centro.

**Ponente: Antonio Pérez Martínez**, Médico Adjunto de la Unidad de Hemato-Oncología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario La Paz.

### Resumen elaborado por Wanda Cazalla, abogada.

El pasado 16 de marzo, Antonio Pérez Martínez compartió, con los asistentes a la sesión titulada “Hacia la curación del cáncer infantil: del ensayo clínico a la medicina individualizada”, su visión personal del cáncer infantil desde una perspectiva clínica-investigadora.

El cáncer en la edad pediátrica constituye una enfermedad rara: afecta a 150 niños entre 1 millón. Por otra parte, aunque se manifiesta en distintos tipos de cáncer, los más frecuentes son la leucemia y los tumores cerebrales.

Algunas **particularidades del cáncer infantil** son las siguientes: representa el 1% de todos los cánceres de adultos; sólo el 20% se da en los países desarrollados (el otro 80% aparece en los países en vías de desarrollo, en los que hay más niños); es muy agresivo, con un crecimiento rápido en un corto periodo de tiempo, y con un porcentaje elevado de metástasis, aunque es muy sensible a la quimioterapia; en los países desarrollados, lidera la causa de mortalidad en la población pediátrica de 1 a 16 años; por otra parte, no es posible la prevención, y el diagnóstico en nuestro medio, no juega un papel importante en la curación, que no obstante se produce en aproximadamente un 70% de los casos; se persigue la curación completa (“total cure”), frente a la cronicidad; y, finalmente, se desconoce todo sobre las causas del cáncer infantil (¿genéticas? ¿inmunológicas? ¿influencia ambiental?), aunque paradójicamente se cura.

Así, a pesar del desconocimiento general sobre el cáncer infantil, se ha producido una evolución en la curación. Esto ha sido posible gracias a la creación de grupos de trabajo multicéntricos en las sociedades científicas, que han desarrollado protocolos de actuación compartiendo la información. Por otra parte, al demostrarse que tras la utilización de tratamientos cortoplacistas la enfermedad volvía a aparecer, se establecieron 4 fases de intensificación (En las leucemias: inducción, consolidación (en LMA) y en LLA además reinducción y mantenimiento). (En los tumores sólidos: neoadyuvancia con quimioterapia, cirugía o radioterapia local y adyuvancia con quimioterapia). La intensidad de los tratamientos generan muchos efectos secundarios, por lo que son necesarios tratamientos de soporte (antibióticos, antivíricos, antifúngicos, transfusión de hemoderivados, estimulantes de la hematopoyesis, soporte nutricional), lo que ha abierto un nuevo campo de desarrollo de la industria farmacéutica.

Actualmente, la curación del cáncer infantil se enfrenta a las siguientes **limitaciones**: se ha alcanzado un techo terapéutico; no se han descrito nuevos quimioterápicos en primera línea desde el siglo pasado; tampoco se han producido avances en la enfermedad metastásica; en algunos grupos de edad el cáncer infantil se presenta con mayor agresividad: adolescentes (porque la intensificación se produce casi como en los adultos) y lactantes (donde el cáncer es generalmente genético); se han descrito nuevos biomarcadores relacionados con la respuesta al tratamiento y con las características genéticas del tumor; además, no es posible la prevención primaria; por su parte, el sistema inmunológico evoluciona, por lo que es difícil conocer el papel que juega; finalmente, la terapia se aborda con un carácter sintomático (la curación) sin tratar el origen: se trata mediante fármacos con actividad antiproliferativa, pero la semilla está ahí. Esto último es un paradigma nuevo en medicina.

Los **ensayos clínicos** en este campo se han hecho esperar. Partiendo de la idea de que los fármacos no se comportan de idéntica forma en adultos y en niños, es imprescindible realizar estudios clínicos específicos en la población pediátrica que permitan caracterizar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos en los niños, evaluar su eficacia en ciertas circunstancias y describir su perfil de seguridad. En este contexto, resulta fundamental el consentimiento informado, así como el asentimiento (por ejemplo al pinchazo).

Hay que tener en cuenta que en pediatría el coste de investigación y desarrollo por ensayo clínico es más elevado que en adultos, debido al empleo de recursos adicionales, consideraciones de seguridad en niños, nuevas formulaciones, entre otros motivos. A esto hay que añadir la dificultad para el reclutamiento de pacientes, la dificultad para encontrar la dosis adecuada y sobre todo que el retorno para la industria farmacéutica es menor, al ser menos prevalente.

Muy recientemente se han identificado determinadas alteraciones **en línea germinal** que son indicativas de una predisposición al cáncer en la edad pediátrica, así como tumores infantiles que son hereditarios. Se están realizando importantes estudios en este campo, y en Estados Unidos incluso existe un proyecto internacional del genoma del cáncer infantil.

La **inmunología** del cáncer infantil va algo por detrás de la genética, pero quizá sea igual de importante. En este sentido, el “crecimiento” y la maduración del sistema inmune durante la edad pediátrica juega un papel fundamental. Se está desarrollando un concepto nuevo según el cual es posible la convivencia de células sanas y el editado inmune.

Son necesarias nuevas infraestructuras médicas y de investigación, y que en los hospitales asistenciales la investigación sea una herramienta para el uso diario, que se pueda incorporar a pacientes estratégicos en todo momento. En Madrid el Hospital La Paz y el Hospital 12 de octubre, apoyado por la Fundación Cris contra el cáncer, se está trabajando en esta línea.

En resumen, los **retos** que tiene por delante el cáncer infantil son los siguientes:

1. Identificar biomarcadores genéticos/inmunológicos pronósticos, modificables mediante intervención y mecanismos de resistencia e inmunoevasión que confieren mala respuesta a los tratamientos.
2. Implementar la medicina personalizada de acuerdo a criterios genéticos e inmunológicos en el cáncer infantil a tiempo real.
3. Incorporar al sistema inmune y sus elementos como nuevos “fármacos” y la ingeniería genética y celular como nuevos procedimientos terapéuticos.
4. En el contexto de estructuras de trabajo transversales, multidisciplinares, de ciencia, con científicos, donde el médico sea un elemento más, en un entorno tecnológico de vanguardia y con objetivo de tiempos reales basados en las necesidades del paciente pediátrico con cáncer.

A continuación se resumen las principales cuestiones abordadas en el **debate** que siguió a la exposición del ponente:

- Se plantea la cuestión de cómo puede contribuir el derecho en la lucha contra el cáncer infantil. Se resalta la importancia de crear foros como Diálogos con la Ciencia en los que el movimiento científico pueda exponer sus inquietudes y donde se analicen sus implicaciones legales. Por ejemplo, es necesario abordar la problemática

asociada a los tratamientos fuera de protocolo y a los ensayos clínicos en niños para evitar que en determinados casos los médicos que innovan se conviertan en proscritos del mundo científico.

- Desde el sector legal se comenta que el “blindaje” de los médicos es difícil, y que, cuando como consecuencia de una actuación médica se produce un daño al paciente y hay una demanda de responsabilidad, la justicia actúa caso por caso revisando que la actuación médica se adecúa a los estándares profesionales. Tampoco se trata de regular todas las posibles situaciones, sino de fomentar el diálogo entre los médicos que intervienen como peritos en el proceso judicial para poder concluir si una actuación médica concreta es adecuada a la situación concreta.
- Se pone de manifiesto que, en general, rigen la desconfianza y el corporativismo por ambos lados (tanto desde el colectivo médico-científico como desde el lado de los abogados-jueces). Es muy difícil encontrar a un médico que diga que otro lo ha hecho mal (por ejemplo, en el caso de las cirugías), y el juez tiene que basar sus decisiones en los informes médicos periciales. Además, en muchos casos es inevitable que en los informes periciales se apliquen sesgos de conocimiento cuando se valoran situaciones que se han producido en el con anterioridad. Para prevenirlo, es necesario documentar muy bien las intervenciones: qué alternativas de tratamiento existen y por qué se elige una concreta, cuál era el estado de la enfermedad en el momento en el que se actuó, cuál era el nivel de conocimiento que existía sobre el problema médico concreto.
- Es necesario que exista un diálogo social, científico y judicial, y desprenderse del corporativismo. También hay que combatir la visión “resultista” que tiene la sociedad de la medicina. Los médicos deben estar en los medios de comunicación y en el debate social, porque la sociedad generalmente no habla de investigación médica, y cuando lo hace es para hablar mal. Hay que ocupar los espacios televisivos, aportar conocimiento y ciencia que nos haga más sabios, herramientas que nos protejan.
- Muchos médicos actúan fuera de las fichas técnicas, lo que pone de manifiesto la necesidad de actualizar las fichas. En España, recetar *off label* no es ilícito, siempre que se cumplan una serie de requisitos, entre ellos que se informe al paciente y que no

existan alternativas. Los jueces españoles no penalizan el *off label*, sino el hecho de que tenga un resultado lesivo. Pero en Alemania los jueces condenan cuando el resultado lesivo se produce por no recetar *off label*. Por su parte, las farmacéuticas son reticentes a actualizar las fichas técnicas porque es un proceso caro. Sin embargo, hay que fomentar la investigación pediátrica y presionar a las altas esferas de la Unión Europea porque se ha malinterpretado la normativa de fomento de la investigación en medicamentos para niños.

- El sistema médico-sanitario en España está basado fundamentalmente en la asistencia, y la investigación es accesoria. Sin embargo es absolutamente necesaria la transversalidad para incorporar el conocimiento científico a la práctica médica diaria. Por ejemplo, el Hospital de la Paz empieza a ser uno de los primeros en España dos años después de la creación del Instituto de Investigación y del comienzo de la interacción con científicos. Existe una necesidad de conocimiento generalizado tras un siglo XX en el que el conocimiento estaba “departamentalizado”. Hemos creado grandes estructuras departamentales, cerradas. Desde la Universidad y desde la organización de las estructuras hospitalarias hay que generar la convicción de que el camino pasa por incorporar a personas con criterios diferentes, no endogámicos, no corporativistas, por incorporar perfiles no exclusivamente sanitarios. También es importante crear escuela, sembrar, transmitir.
- El consentimiento de los menores es un tema conflictivo, por ejemplo en relación con los ensayos clínicos pediátricos. Hay que incorporar a los niños en los Comités de Ética, fomentar que participen en las decisiones sobre si un ensayo debe incluir pinchazos, o si un medicamento ha de tener sabor a fresa. Lo importante es que no tengan discomfort. También habría que potenciar los kits personalizados (por ejemplo, por grupos de edad) de farmacogenética e investigación (según el metabolismo).
- Desde el sector farmacéutico se resalta el hecho de que los ensayos clínicos en menores no han empezado a despegar hasta hace unos pocos años. En España la gente no está mentalizada con los ensayos clínicos, de manera que están hipervigilados. Por su parte, las empresas farmacéuticas están empezando a cambiar: por ejemplo, se están incorporando pediatras a los equipos médicos que están

diseñando los ensayos clínicos para menores. El consentimiento está definido para menores a partir de los 12 años, pero hay niños menores de 12 que por sus experiencias médicas están preparados para consentir (pero la regulación no lo permite). En los hospitales empieza a haber presupuestos para ensayos clínicos, y también se empieza a utilizar alternativas terapéuticas en niños (*off label*).

- Finalmente, se señala que los ensayos clínicos también tienen aspectos negativos, como la imposibilidad de llegar a conclusiones científicas. La terapia génica ha estado parada durante años. Es necesario buscar nuevos modelos.