

Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal

S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente*

Centro de Salud Miguel Servet. Alcorcón, Madrid.

*Centro de Salud Somosaguas. Pozuelo de Alarcón, Madrid



Resumen

La supervivencia del cáncer infantil ha mejorado de forma significativa en los últimos años. Este descenso de la mortalidad ha sido consecuencia de la aplicación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La investigación y el desarrollo de medidas de soporte han contribuido, también de manera significativa, a esta mejora. En este artículo se han revisado los distintos tratamientos empleados en la actualidad en el cáncer infantil, y algunos de los tratamientos en desarrollo. El objetivo de la investigación de las nuevas terapias se dirige, de un lado, a mejorar la supervivencia de los pacientes y, de otro, a minimizar la toxicidad a corto y, en especial, en la población pediátrica a largo plazo.

Abstract

Child cancer survival has significantly improved in recent years. This decrease in mortality is due to the application of new and better diagnostic and therapeutic procedures. Research and development of support measures have also contributed significantly to this improvement. This article reviews the different treatments used at present in childhood cancer and some of the developing treatments. The objective of the research of new therapies is aimed, on the one hand, to improve patient survival and, on the other, to minimize short-term toxicity, and especially in the pediatric population in the long term.

Palabras clave: Terapia multimodal; Quimioterapia adyuvante; Radioterapia; Inmunoterapia; Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Key words: Multimodal therapy; Adjuvant chemotherapy; Radiotherapy; Immunotherapy; Hematopoietic stem cell transplantation.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 540-551

Cáncer en pediatría: incidencia y supervivencia

El tratamiento del cáncer en la infancia nos plantea nuevos retos, como aplicar terapias menos tóxicas en tumores con mejores supervivencias y plantear nuevas estrategias en pacientes con un elevado riesgo de recaída, manteniendo siempre el objetivo riesgo/beneficio y mejorando su supervivencia.

El cáncer es una enfermedad relativamente infrecuente en la infancia. Cada año, entre 1 y 2 por cada 10.000 menores de 14 años son diagnosticados de cáncer en Estados Unidos. España se sitúa en el contexto europeo occidental, con unas cifras de incidencia similares a las europeas que, en número de casos, significa 900 nuevos diagnósticos anuales (de 0 a 14 años). Sin embargo, el cáncer sigue

siendo la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad en el periodo comprendido entre el año y los 14 años de vida. El pronóstico de los niños diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa desde los años 60. Durante este periodo, la supervivencia estimada a los 5 años del diagnóstico era inferior al 30%. Desde entonces, se ha producido un incremento progresivo en las cifras de supervivencia

de los tumores en la edad pediátrica. Según los datos publicados por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP), referidos al periodo 2000-2004, en España la supervivencia a los 3 y 5 años del diagnóstico es próxima al 80%, resultados que sitúan a España en el nivel de los de Estados Unidos y Europa (Fig. 1)⁽¹⁾.

El descenso de la mortalidad por tumores en la infancia ha sido consecuencia de la investigación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias de soporte.

Según el RNTI-SEHOP, el cáncer infantil más frecuente es la leucemia aguda (25,8%). Le siguen en frecuencia los tumores del sistema nervioso central (19,8%), linfomas (13,3%), tumores óseos (10,5%) y tumores renales (6,2%). Existen otros tumores menos frecuentes, como el retinoblastoma, los tumores hepáticos o los tumores de células germinales (Fig. 2). La frecuencia de cada uno de ellos varía según el grupo de edad de los niños. Así, en los menores de 5 años el tumor más frecuente es la leucemia, le siguen los tumores del sistema nervioso central y los neuroblastomas. Esta última entidad es, prácticamente, inexistente en mayores de 14 años, donde los linfomas pueden, en algunas series, llegar a ser el tumor más frecuente (Tabla I).

El incremento de supervivencia más evidente se ha producido en la leucemia aguda linfoblástica, una enfermedad prácticamente incurable en los años 60 y que, en la actualidad, tiene supervivencias a los 5 años del diagnóstico cercanas al 85%. Sin embargo, la supervivencia de la leucemia mieloide aguda sigue sin superar el 50% a pesar de los esfuerzos realizados para elaborar nuevas estrategias terapéuticas. La mortalidad de los tumores sólidos también se ha reducido en los últimos 20 años, de forma significativa, es el caso del tumor de Wilms cuya supervivencia ha pasado del 33 al 92% en la última década. El pronóstico de los tumores del SNC y tumores óseos también ha experimentado una clara mejoría, situándose actualmente en el 68 y 65%, respectivamente.

El tratamiento del cáncer infantil tiene, como objetivo principal, desarrollar estrategias que minimicen la toxicidad

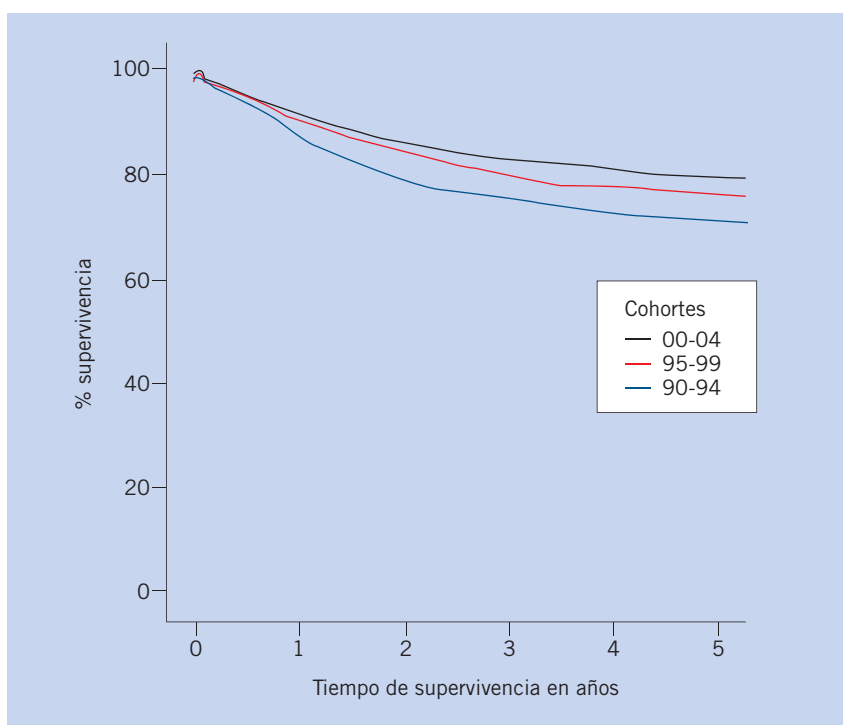


Figura 1. Supervivencia a los 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años. Número de casos: 3.058.

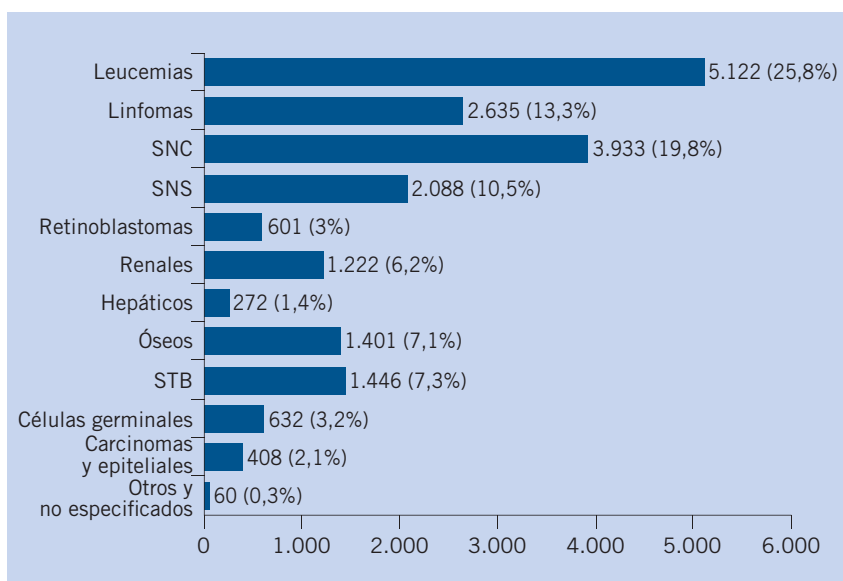


Figura 2. Porcentajes de casos registrados por grupo diagnóstico. 0-14 años periodo 1980-2010. Excluidos, no clasificables de la ICC.

terapéutica, reduciendo la morbimortalidad. En las últimas décadas, se ha producido una evolución de los sistemas de estadiaje tumoral incorporando, no solo características clínicas y/o quirúrgicas, sino también biológicas, en la toma de decisiones terapéuticas. En la mayoría de los tumores sólidos infantiles, el tra-

tamiento multimodal del cáncer asocia cirugía y radioterapia para conseguir el control local del tumor y la quimioterapia para erradicar la enfermedad sistémica. Los avances conseguidos en el tratamiento de los tumores infantiles se deben, en gran medida, a los estudios y ensayos clínicos realizados por

los distintos grupos cooperativos multidisciplinarios, junto con los mejores conocimientos de farmacocinética, farmacogenética y resistencia a drogas y la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Quimioterapia en el tratamiento del cáncer infantil

Los protocolos de quimioterapia incluyen la asociación de quimioterápicos con diferentes mecanismos de acción para obtener mejor respuesta tumoral. Los ensayos clínicos constituyen la piedra angular del tratamiento a la hora de incorporar nuevas terapias en los esquemas actuales.

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa⁽²⁾. Este incremento tan impactante de la supervivencia en el cáncer es consecuencia directa de la incorporación de los fármacos antitumorales a los antiguos esquemas terapéuticos basados exclusivamente en el abordaje del tumor primario con cirugía y/o radioterapia (Tabla II).

Entre los principios básicos que rigen el uso de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores infantiles se incluyen: la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción, lo que se conoce como *quimioterapia combinada*, la administración de quimioterapia antes del desarrollo de metástasis clínicamente evidentes y el uso de los fármacos a la máxima dosis tolerada. Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable; por lo que, las terapias de soporte, como la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el tratamiento antibiótico de las distintas infecciones secundarias constituyen un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes⁽³⁾.

Quimioterapia combinada

Con la quimioterapia combinada se administran, de forma simultánea y secuencial, asociaciones de agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción en intervalos de tiempo adecuados. En comparación con las pautas

Tabla I. Casos registrados por grupo diagnóstico y edad. 0-14 años. 1990-2010. Excluidos no clasificables ICC

Grupos diagnósticos	Grupos de edad								Total
	0		1-4		5-9		10-14		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Leucemias	22	6,8	142	43,8	105	32,4	55	17	324
Linfomas	1	0,3	52	17	112	36,7	140	45,9	305
SNC	51	9,2	168	30,4	218	39,4	116	21	553
SNS	129	39,3	155	47,3	34	10,4	10	3	328
Retinoblastomas	39	45,3	46	53,5	1	1,2	0	0	86
Renales	36	18,8	107	56	38	19,9	10	5,2	191
Hepáticos	14	35,9	21	53,8	2	5,1	2	5,1	39
Óseos	2	0,9	13	5,9	61	27,6	145	65,6	221
STB	16	7,8	71	34,6	72	35,1	46	22,4	205
Células germinales	20	18,9	32	30,2	22	20,8	32	30,2	106
Carcinomas y epiteliales	4	9,3	6	14	7	16,3	26	60,5	43
Otros y no especificados	0	0	3	37,5	2	25	3	37,5	8
Total	334	13,9	816	33,9	674	28	585	24,3	2.409

Tabla II. Estrategias terapéuticas en el tratamiento de los principales tumores infantiles

Diagnóstico	Quimioterapia	Tratamiento intratecal	Cirugía	Radioterapia
LLA	X	X	–	+/- SNC
LMA	X	X	–	–
NHL	X	–	–	X
Enf. Hodgkin	X	–	X	X
Neuroblastoma	X	–	X	–
T. Wilms	X	–	X	–
Osteosarcoma	X	–	X	–
S. Ewing	X	–	X	X
Tumores SNC	+/-	X	X	X

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda. NHL: linfoma no Hodgkin; SNC: afectación del sistema nervioso central.

de tratamiento basadas en la administración de un único fármaco, la combinación de distintas drogas ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolonga la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tu-

morens recién diagnosticados. Resulta imposible predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral y puede prevenir o retrasar la aparición de resistencias adquiridas en tumores inicialmente respondedores. Los fármacos seleccionados deben presentar actividad individual frente al tumor específico, escasa

Tabla III. Efectos de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia de pacientes pediátricos con cáncer

Tumor	T. adyuvante	Supervivencia (%)	
		-T. adyuvante	+T. adyuvante
T. Wilms	Vincristina, actinomicina +- doxorubicina	40	90
S. Ewing	Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida	5	50-60
Linfoma	CHOP, COMP, LASA2-L2	<10	50-90
Rabdomiosarcoma	Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida	10-20	65
Osteosarcoma	HDMTX, doxorubicina, cisplatino, BCD	15	65
Astrocitoma	Prednisona, vincristina, lomustina	20	45

(+): con quimioterapia adyuvante; (-): sin quimioterapia adyuvante; C: ciclofosfamida; H: doxorubicina; O: vincristina; M: metotrexate; P: prednisona; HDMTX: altas dosis de metotrexate; B: bleomicina; D: actinomicina; LASA2-L2: protocolo de 10 fármacos. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38: 249.

superposición de efectos tóxicos y actividad sinérgica o aditiva, es decir, que no presenten resistencias cruzadas.

Quimioterapia adyuvante

La *quimioterapia adyuvante* consiste en administrar quimioterapia sistémica tras el control local del tumor primario mediante cirugía y/o radioterapia en pacientes con alto riesgo de recaída metastásica, como los que presentan tumores de gran volumen (Tabla III). La finalidad de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad microscópica presente al diagnóstico que no se elimina con el tratamiento convencional. Se ha demostrado eficaz en los tumores pediátricos más frecuentes, incluyendo: tumor de Wilms, linfomas, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma (Tabla II). Desde el punto de vista experimental, varios factores pueden justificar la eficacia y, por tanto, el uso de la quimioterapia adyuvante en los niños. En primer lugar, las células que constituyen la enfermedad microscópica se encuentran en fase de división celular activa, lo cual las hace susceptibles al efecto de los citostáticos. En segundo lugar, las posibilidades de que surjan clones quimiorresistentes son menores debido al escaso número de células que conforman las micrometástasis. Clínicamente, se ha podido demostrar la correlación entre una baja carga tumoral y la eficacia de la quimioterapia. Niños con tumores de gran volumen o diseminados tienen menor probabilidad de curación que otros pacientes pediátricos con el mismo tipo de tumor y menor carga tumoral⁽³⁾.

La selección de los fármacos adecuados y los tiempos de administración óptimos son consideraciones básicas a la hora de diseñar los regímenes de quimioterapia adyuvante eficaz.

La quimioterapia adyuvante debe iniciarse de forma precoz tras el tratamiento local del tumor; ya que, un excesivo retraso para permitir al paciente la recuperación de una intervención quirúrgica o de la radioterapia, puede comprometer sus posibilidades de curación. En aquellas circunstancias en las que se prevé un posible retraso en la administración de la quimioterapia adyuvante por las posibles interacciones entre los fármacos y la cirugía o la radioterapia, puede recurrirse a la administración de los quimioterápicos antes del tratamiento local definitivo. La administración de quimioterapia como tratamiento inicial en tumores localmente avanzados se conoce como *quimioterapia neoadyuvante*, favorece el control local de la enfermedad ya que reduce el tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/radioterápico posterior, también disminuye las posibilidades de complicaciones derivadas de estos procedimientos, como hemorragias o diseminación tumoral intraoperatoria. Además, permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la enfermedad microscópica metastásica.

Quimioterapia de rescate

El fracaso de los protocolos de terapia combinada reduce las posibilidades de éxito en el tratamiento del tumor. En caso de recidiva de la enfermedad,

se debe emplear una segunda línea de tratamiento compuesta por fármacos con diferente mecanismo de acción a los empleados con anterioridad. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo obtener una nueva remisión completa de la enfermedad. Los esquemas de quimioterapia encaminados a erradicar de nuevo la enfermedad se conocen con el nombre de *quimioterapias de rescate*. Los resultados terapéuticos de este tipo de tratamientos son peores de modo general a los obtenidos con los esquemas iniciales.

Resistencia a fármacos

El principal motivo de fracaso terapéutico en el cáncer infantil es la *resistencia a citostáticos*. Los mecanismos de quimiorresistencia tienen un papel fundamental a la hora de seleccionar los fármacos que se incluyen en los distintos regímenes de quimioterapia y en los tratamientos de segunda línea (quimioterapia de rescate)⁽⁴⁾. Esta resistencia puede existir desde el inicio del tratamiento en tumores expuestos a quimioterapia por primera vez o bien puede adquirirse a lo largo de la terapia. Por otro lado, la resistencia puede ser específica para un solo agente o inespecífica, afectando de forma simultánea a distintas clases de quimioterápicos, es lo que se conoce como *resistencia a múltiples drogas*. La resistencia a múltiples drogas tiene un origen genético y se relaciona con la amplificación de determinados genes en las células tumorales resistentes. El mecanismo mejor conocido consiste en un aumento de la eliminación del fármaco fuera de la célula con la consecuente disminución

de su concentración intracelular. La glicoproteína transportadora de membrana P (gp-P), codificada por el gen *mdr-1*, actúa como bomba de flujo y transporte fuera de la célula de los fármacos. La expresión aumentada del gen *mdr-1* o de la proteína por él codificada, se correlaciona con el nivel de resistencia al tratamiento, con la respuesta inicial a la quimioterapia y con la supervivencia. Algunos estudios realizados en neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, leucemia linfoblástica aguda y retinoblastoma, sugieren una correlación entre la expresión de niveles elevados de gp-P o del gen *mdr-1* y la resistencia a múltiples fármacos⁽⁴⁾. Esto implicaría una menor probabilidad de supervivencia y una duración menor de la remisión. Sin embargo, el significado clínico de la expresión de la gp-P en los tumores infantiles es, aún hoy, controvertido.

Se ha intentado actuar sobre los mecanismos de resistencia a múltiples drogas mediante distintos quimiosensibilizantes. Existen ensayos clínicos con verapamilo y ciclosporina, pero los efectos tóxicos de estos fármacos impiden usar dosis óptimas que bloqueen la gp-P. Actualmente, se están desarrollando nuevos agentes, como el valsopodar, inhibidor selectivo de la gp-P, que se encuentra en fases iniciales de ensayos clínicos en niños. No obstante, hay que tener en cuenta que la gp-P se expresa en tejidos sanos, como las células del túbulo renal o hígado, y esto podría interferir en el proceso de eliminación del fármaco aumentando su toxicidad también en ellos.

Nuevos fármacos en oncología

En los últimos años no han aparecido muchas nuevas moléculas en el campo de la oncología, aunque algunas de ellas han resultado realmente innovadoras, como veremos más adelante. Los esfuerzos para mejorar el arsenal terapéutico de los especialistas en oncología se han dirigido, principalmente, a la modificación de agentes ya conocidos para alterar sus perfiles farmacocinéticos, y su distribución tisular y de este modo mejorar su eficacia y/o disminuir sus toxicidades. El desarrollo de todos estos fármacos se ha realizado, como en el resto de las especialidades, a través de ensayos clínicos. En muchos casos, estos ensayos se han realizado en los niños

tras haberse demostrado su eficacia y su menor toxicidad en adultos. Los ensayos clínicos se desarrollan en fases, siendo distinto en cada una de ellas el objetivo del estudio⁽³⁾.

- En la *fase I* se estudian las toxicidades asociadas a un fármaco y se determina la dosis máxima tolerable (DMT).
- La *fase II* investiga en pequeñas cohortes de pacientes con diferentes tipos de tumores la DMT para determinar si el fármaco es activo frente a esos tumores.
- En la *fase III* se estudia la actividad del fármaco en comparación con otros tratamientos en uso.

Cuando los ensayos clínicos se realizan para evaluar un régimen de tratamiento multimodal, las fases I y II se combinan, denominándose en estos casos *estudio piloto*.

Modificaciones de fármacos convencionales

Las modificaciones más extendidas en fármacos previamente utilizados en oncología son de dos tipos:

- La asociación de un polietilén glicol a la molécula ya conocida modifica sus características y, de modo general, se reconoce que prolonga su vida media. Este mecanismo se conoce como pegilación de un fármaco.
- La encapsulación de la molécula en un liposoma disminuye la toxicidad de la misma. Las llamadas formas liposómicas de distintos fármacos han demostrado, al menos, igual eficacia que el fármaco original con menor toxicidad.

Son varios los fármacos tradicionales que han sido modificados por alguna de estas vías. Revisaremos algunos ejemplos en los siguientes párrafos.

La doxorubicina es una antraciclina que forma parte de los protocolos de tratamiento de numerosos tumores infantiles. La toxicidad sobre las mucosas y la cardiotoxicidad son los principales efectos secundarios que limitan la dosis a emplear. La doxorubicina liposomal (Myocet[®]) es una nueva formulación de la doxorubicina, en la que una molécula de doxorubicina se encapsula en un liposoma⁽⁵⁾. En adultos ha demostrado, al menos, igual eficacia a la forma no liposomal, siendo menor su toxicidad

cardiaca. Sin embargo, en niños todavía no hay estudios aleatorizados, aunque en algunas series ha demostrado igual eficacia a la forma convencional. Otro fármaco muy empleado en oncología que ha disminuido drásticamente su toxicidad tras encapsularse en un liposoma, es la anfotericina B. La toxicidad renal de la anfotericina B limitaba su uso en gran número de pacientes. Sin embargo, en los últimos años, la forma liposomal ha demostrado igual eficacia antifúngica que la molécula base con menor toxicidad, no solo durante su infusión (fiebre, escalofríos), sino también a nivel renal.

Otros fármacos se han modificado pegilándose, es el caso de la asparraginasa y el factor de crecimiento granulocitario o filgrastim (G-CSF). La asociación de un polietilén glicol a asparraginasa ha demostrado disminuir la inmunogenicidad de la proteína y aumentar su vida media. Esto ha permitido una administración menos frecuente sin disminuir su actividad enzimática. El fármaco así obtenido se ha denominado pegaspargasa. Ésta, además, tiene menor toxicidad que la asparraginasa obtenida de *Escherichia coli* o especies de *Erwinia*⁽⁶⁾. Otra molécula modificada mediante pegilación ha sido el filgrastim. El filgrastim se emplea en hemato-oncología para disminuir la toxicidad hematológica de los ciclos de quimioterapia. Su uso se ha extendido en los últimos años en casi todos los protocolos de tratamiento en que se emplean altas dosis de quimioterapia. La pegilación del fármaco base ha permitido modificar su perfil farmacocinético, siendo de este modo necesaria su administración en una sola ocasión por ciclo en vez de administrarse diariamente, como requiere la molécula convencional.

Los análogos de los nucleósidos son empleados de forma generalizada en el tratamiento de las leucemias, algunos de estos análogos se han conseguido modificar para mejorar su perfil terapéutico y reducir su toxicidad. El Depocyte[®] es una formulación de citarabina encapsulada en una matriz lipídica que, cuando se administra por vía intratecal, mantiene niveles en líquido cefalorraquídeo durante más tiempo que la citarabina, consiguiendo buenos resultados en el tratamiento de las meningitis carcino-

matosas. La clofarabina con dos grupos halógenos que estabilizan la molécula presenta menos toxicidad neurológica que otros análogos de los nucleósidos, como la fludarabina y la cladribina.

Terapias moleculares dirigidas

Las nuevas tecnologías han permitido identificar y describir nuevas moléculas diana en la terapia contra el cáncer cuya aplicación en pediatría tendrá una gran relevancia en el futuro.

Las terapias moleculares dirigidas han supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer desde que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en adultos, en 2001, el uso del inhibidor específico de la tirosin quinasa, el *imatinib*, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Los inhibidores moleculares son fármacos que destruyen la célula tumoral actuando contra moléculas específicas implicadas en su división y crecimiento y, por lo tanto, en su supervivencia⁽⁷⁾. Su principal diferencia con otros agentes citotóxicos radica en su capacidad para actuar exclusivamente sobre células neoplásicas sin afectar a las células sanas. Esto permitiría un efecto antitumoral con una toxicidad mínima. No obstante, existen una serie de aspectos que hay que tener en cuenta cuando hablamos de la toxicidad de las terapias moleculares. Aunque estos agentes no produzcan la típica mielosupresión y toxicidad digestiva/mucositis de los citotóxicos convencionales, sí tienen toxicidad indirecta secundaria a su mecanismo de acción, como veremos más adelante en el caso de los anticuerpos monoclonales.

Aplicar estas nuevas terapias plantea dificultades a la hora de incorporarlas en los protocolos de tratamiento con quimioterapia convencional, no hay que olvidar que la combinación de distintos fármacos puede tener efectos sinérgicos, aditivos o antagonistas. Existen diferentes tipos de moléculas que pueden usarse en las terapias dirigidas.

Anticuerpos monoclonales

A mediados de los años 70, Kohler y Milstein desarrollaron por primera vez métodos para generar anticuerpos monoclonales; desde entonces, numerosos anticuerpos monoclonales están

aprobados en el tratamiento del cáncer y se están incorporando a los protocolos infantiles. Inicialmente, se emplearon anticuerpos murinos. Tras fusionar células B de ratón con células tumorales no secretoras de mieloma, crearon células denominadas hibridomas capaces de generar un anticuerpo específico denominado anticuerpo monoclonal (Mab). El uso de estos anticuerpos murinos estaba limitado por la respuesta negativa que el sistema inmunológico desarrollaba contra ellos con la formación de anticuerpos anti-anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) producían reacciones alérgicas graves y, en algunos casos, podían llegar a neutralizar los anticuerpos monoclonales. Para minimizar la formación de los HAMA, se han usado técnicas de ingeniería genética, creando anticuerpos *humanizados*. Estos anticuerpos monoclonales humanizados resultan menos inmunógenos y, por tanto, presentan menos toxicidad⁽⁸⁾.

Una vez que el anticuerpo monoclonal se une a su molécula específica, puede actuar de distintas formas: citotoxicidad mediada por complemento, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, bloqueando las señales celulares, lo que provoca apoptosis celular... También, pueden asociarse a sustancias como radionucleidos u otros agentes de elevada toxicidad para conseguir depositarlos directamente en la célula tumoral. Esto plantea la necesidad de identificar anticuerpos con suficiente especificidad y afinidad por las células tumorales, que no se expresen en células sanas del individuo. Este objetivo es complicado, ya que gran número de antígenos son compartidos por las células tumorales y los tejidos normales. Para solventar el problema de la toxicidad derivada de la presencia de antígenos en células sanas y tumorales, se han buscado algunas soluciones, como emplear anticuerpos que compartan sus antígenos diana con órganos o tejidos cuya toxicidad no comprometa la vida de los pacientes. Por ello es necesario cuantificar la expresión de un antígeno concreto en los distintos tejidos humanos. Un ejemplo de la importancia de la identificación de estos antígenos lo constituye el desarrollo de anticuerpos anti-CD10 (antígeno CALLA común de la leucemia linfoblástica agu-

da). Este antígeno, no solo se expresa en las células tumorales, sino también en las células del túbulo renal. Su uso lesionaría de modo irreversible el túbulo renal haciendo, por tanto, imposible su desarrollo en clínica humana.

La terapia con anticuerpos monoclonales se ha ensayado como terapia única con escasos resultados. Sin embargo, los últimos ensayos han estudiado su uso en combinación con quimioterápicos clásicos. El objetivo de estos ensayos es el control de la enfermedad por la quimioterapia convencional y la eliminación de la enfermedad mínima residual por los anticuerpos monoclonales. Este tipo de aproximación terapéutica se encuentra bastante desarrollada en los adultos y su uso en pediatría no está aún muy extendido. Su utilidad es muy discutida en la actualidad, ya que dependerá de la expresión del antígeno diana en la célula progenitora tumoral indiferenciada y la capacidad de actuar sobre ella y no solo sobre sus descendientes diferenciadas que sí expresan ese antígeno. Un ejemplo lo encontraríamos en la leucemia mieloide aguda (LMA), en la que el antígeno diana CD33 no está presente en la célula madre leucémica en muchos subtipos de LMA. Sin embargo, en algunos subtipos de LMA, como la leucemia promielocítica, el CD33 es un excelente antígeno puesto que está presente en las células madre tumorales, lo que permitiría su erradicación. El uso del ácido transretinoico en la LM3 se basa en este principio.

Otros ejemplos de anticuerpos monoclonales empleados en clínica en la actualidad son anti-GD2 en casos de neuroblastoma⁽⁷⁾. Anticuerpos anti-CD19 o CD-20 en el caso de neoplasias linfoides. También se están desarrollando anticuerpos contra MRD-1 o MRP que puedan eliminar células tumorales con sobreexpresión de estas proteínas, actuando de este modo sobre los mecanismos de resistencia a quimioterápicos.

La radioterapia

Las nuevas tecnologías aplicadas a la radioterapia y el mejor conocimiento de las interacciones entre la radioterapia y la quimioterapia actual, han permitido difundir el uso de la radioterapia en los últimos 10 años.

La radioterapia constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia en el tratamiento del cáncer en todos los grupos de edad. No obstante, su aplicación en la infancia requiere una especial atención debido a sus potenciales efectos sobre los tejidos en fase de crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. En los últimos años, se han producido importantes avances tecnológicos en el empleo de esta modalidad terapéutica, que permiten radiar de forma precisa el tumor, disminuyendo los daños a los tejidos periféricos.

Las bases biológicas de la radioterapia se fundamentan en las diferentes respuestas del tejido sano y tumoral a las radiaciones ionizantes en función de la dosis y los tiempos de administración. La dosis de radiación se administra de forma fraccionada en distintas sesiones durante un periodo de tiempo variable que oscila entre 3-6 semanas en la mayoría de los casos, esto se conoce como *fraccionamiento de la dosis*. El fraccionamiento de la dosis total de radiación proporciona suficiente tiempo a las células normales para reparar los daños subletales ocasionados por la radiación sin permitir que lo hagan las tumorales. El acúmulo de lesiones subletales en la célula neoplásica provoca un daño letal en ésta. La relación tiempo/dosis de la radioterapia se define por: la *dosis total* de radiación (medida en Grays), el número de “*fracciones*” necesarias para administrar la dosis total, la *dosis por fracción* y la *duración* total del tratamiento.

Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radiosensibilidad del tumor (Tabla IV). La existencia de enfermedades asociadas y el uso de otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia y la cirugía, también son definitivas a la hora de planificar la radioterapia.

Esquemas de fraccionamiento

En la mayoría de los centros el *fraccionamiento convencional* consiste en administrar entre 180 y 200 cGy por fracción una vez al día durante 5 días a la semana hasta completar dosis totales de radiación entre 50-75 Gy. En niños, tanto la dosis por fracción como

	Nº dosis/día	Dosis total	Dosis/fracción
Fraccionamiento convencional	1	50-75 Gy	180-200 cGy
Hiperfraccionamiento	2	75-80 Gy	75-80 cGy
Fraccionamiento acelerado	2	50-70 Gy	150-180 cGy

la dosis total de radiación, se ajustan de forma individualizada al tipo de tumor. Tumores muy radiosensibles, como los linfomas Hodgkin, la leucemia aguda y los germinomas reciben dosis mínimas por fracción de 150 cGy.

Diferentes estudios realizados en la década de los años 70 y 80 mostraron que reduciendo la dosis por fracción se pueden alcanzar dosis acumuladas de radiación superiores, minimizando así los efectos a largo plazo sobre los tejidos normales y manteniendo el control del tumor. Con el *hiperfraccionamiento* se administra una dosis por fracción reducida que permite programar dos sesiones de tratamiento al día, separadas por 6 horas o más; de esa forma, se asegura el tiempo suficiente para que las células sanas reparen el daño subletal producido por las radiaciones.

El *fraccionamiento acelerado* también emplea dos fracciones diarias de dosis convencional (150-180 cGy por fracción) pero sin incrementar la dosis total de radiación. Este esquema de fraccionamiento consigue reducir el tiempo de tratamiento, lo cual es útil en tumores con una elevada capacidad de crecimiento y reparación de daño subletal. En general, se emplea poco en pediatría.

La radioterapia también se usa con fines paliativos en los tumores infantiles. Se ha demostrado eficaz en el tratamiento del dolor que no responde a analgésicos, narcóticos u otros procedimientos. Las pautas de tratamiento son variables en función de la expectativa de vida del paciente, desde una sola sesión hasta tratamientos durante varias semanas.

Por último, no hay que olvidar la aplicación de la radioterapia en situaciones de urgencia oncológica, como los síndromes de compresión medular o el síndrome de vena cava superior, entre otros.

Modalidades de radioterapia

El objetivo fundamental de la radioterapia es aumentar la dosis de radiación

Tabla V. Dosis generales de radiación en los tumores pediátricos más frecuentes

Tumor	Dosis de radiación (Gy)
Enfermedad de Hodgkin	
– Radioterapia aislada	36-40
– Radioterapia combinada	15-25
Rabdomiosarcoma	
	40-55
Neuroblastoma	
– Menor de 12 meses	15
– Mayor de 12 meses	20-35
LLA (SNC)	
	18-24
Meduloblastoma	
– Craneoespinal	23-40
– Fosa posterior	54-55
S. Ewing	
	45-60

sobre el tumor y minimizar la que absorben los tejidos normales periféricos. Los avances tecnológicos y mejor conocimiento biológico de los mecanismos de lesión y reparación de las células de tejido normal y las células tumorales han permitido obtener importantes mejoras en este sentido⁽⁹⁾.

En los últimos años, se están desarrollando sistemas que permiten reducir la dosis de radiación sobre los tejidos u órganos sanos. Entre estas nuevas modalidades de radiación se encuentran la radioterapia con intensidad modulada, la radiación con protones y la braquiterapia.

La radioterapia de intensidad modulada (RTIM) se inicia a mediados de los años 90, la dosis de radiación que se deposita en cada zona se calcula en un sistema de tres dimensiones (3D), lo cual permite delimitar el tejido sano y tumoral de forma muy precisa⁽¹⁰⁾. Pueden incluso crearse zonas cóncavas de distribución de la dosis, lo cual es muy útil en determinadas localizaciones como

en algunos tumores de tejidos blandos para evitar radiar la médula espinal o la cabeza del húmero. Su papel también es fundamental cuando queremos evitar sobre radiar determinadas estructuras de importancia próximas al tumor, como la cóclea en el tratamiento de los tumores de fosa posterior, como el meduloblastoma. Los pacientes con meduloblastoma reciben tratamiento con platino, un quimioterápico con importante ototoxicidad, junto con radiación cráneo-espinal. Los niños desarrollan importantes pérdidas auditivas como toxicidad de dicho esquema terapéutico. La radioterapia convencional administra dosis uniformes de radiación a lo largo de la fosa posterior y de las estructuras auditivas; con la integración de las nuevas técnicas se consigue reducir hasta un 65% las dosis de radiación sobre la cóclea y, consecuentemente, disminuir la ototoxicidad. Entre los sistemas usados para administrar la RTIM, se incluyen la tomoterapia y el *ciberknife*.

La braquiterapia es una modalidad de radioterapia que consiste en colocar sustancias radioactivas en contacto directo con el tejido tumoral con la finalidad de depositar dosis muy elevadas de radiación en el tumor. En la población infantil, la braquiterapia puede presentar ventajas sobre la radiación externa en determinados tumores, como los rhabdomyosarcomas pélvicos (uterinos vaginales o perirectales), los retinoblastomas (cuando el tumor es de pequeño tamaño, unilateral y con mínimo riesgo de enfermedad multifocal) o en los sarcomas de tejidos blandos de las extremidades inferiores, reduciendo las dosis de radiación en los cartílagos de crecimiento. Sin embargo, su uso no está muy extendido, ya que, desde el punto de vista práctico, la indicación de braquiterapia se limita a lechos tumorales cuyo diámetro mayor no es superior a los 5-10 cm.

La radioterapia con haces de protones es de gran interés en el tratamiento del cáncer en niños, principalmente en los tumores del sistema central. Los protones son partículas pesadas que no eliminan su energía según van penetrando en los tejidos, como ocurre con los fotones, su máximo pico de radiación se libera cuando se para la partícula en el interior de los tejidos, propiedad

que permite calcular la energía del haz de protones y cuál será su trayectoria y profundidad. Esta técnica reduce de forma significativa la dispersión de la radiación en los tejidos sanos.

Otro de los grandes avances en la radioterapia oncológica se produce en los años 80 con introducción de la tomografía computarizada (TC), que realiza reconstrucciones tridimensionales del área clínica a irradiar. Con la terapia conformal tridimensional (TC3D) se consiguen imágenes con TC o resonancia magnética nuclear (RMN) que permiten al radioterapeuta delimitar de forma precisa el área del tumor y las zonas de diseminación microscópica, evitando estructuras vitales y tejidos normales, definen el tumor desde un punto de vista estructural pero no funcional. Debido a la gran definición de la radioterapia de intensidad modulada, el riesgo de no irradiar zonas de enfermedad microscópica es muy elevado. Este problema se intenta obviar mediante las técnicas de imagen funcionales y no solo estructurales, como la tomografía de emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética espectroscópica (RMS).

La radiocirugía estereotáctica es una alternativa a la cirugía invasiva. Funciona igual que otras modalidades de radioterapia, no elimina el tumor sino que distorsiona el ADN de las células tumorales y, como resultado, no pueden reproducirse. Puede realizarse en una sola sesión, aunque en muchos casos es preciso un tratamiento fraccionado denominado radioterapia estereotáctica.

Finalmente, hay que mencionar la radioterapia metabólica con I131 meta-yodo-bencilguanidina (MIG) y la radioinmunoterapia. Marcando MIBG con I131 pueden administrarse dosis elevadas de radiación en las células del neuroblastoma. Existen estudios experimentales en niños diagnosticados de neuroblastomas refractarios con enfermedad progresiva con resultados esperanzadores a expensas de una toxicidad aceptable.

Toxicidad de la radioterapia

La toxicidad de la radioterapia sobre los tejidos normales puede observarse durante el tratamiento o años después.

Los efectos secundarios de la radioterapia dependen de los parámetros del

tratamiento (dosis de radiación total, esquemas de fraccionamiento, dosis por fracción), de factores intrínsecos del huésped (estado nutricional, hipoxemia y factores genéticos celulares que predisponen al daño por radiación) y de la asociación de otros tratamientos de forma simultánea (cirugía y/o quimioterapia).

Según el momento de aparición, se agrupan en: *agudos*, aquellos que tienen lugar durante o inmediatamente después de la radiación y que pueden modificarse con la intensidad de la dosis; *subagudos*, los efectos adversos que tienen lugar entre los 3 y 9 meses del tratamiento; y, finalmente, *efectos tardíos*, los que aparecen de forma característica al año de recibir la radioterapia.

- *Toxicidad aguda*: los efectos secundarios agudos son considerados normales y esperables. Aparecen en tejidos con un elevado índice de proliferación celular, como los epitelios, el aparato digestivo y las células hematopoyéticas. Los cambios en los epitelios pueden objetivarse de forma inmediata tras la exposición a la radiación. El eritema cutáneo y la sialoadenitis se manifiestan a las pocas horas, y son más frecuentes en la radiación corporal total que en la radioterapia local. La alopecia aparece en la tercera semana de la radiación craneal y la recuperación parcial o total del pelo se produce a los 3 meses del tratamiento, dependiendo de las dosis de radiación que recibe la zona tratada. La afectación de las mucosas presenta características similares a las lesiones de la piel, se manifiesta como un intenso enanema que, en ocasiones, se complica al sobreinfectarse por *Candida*; cuando las lesiones se extienden a la hipofaringe y esófago, el niño puede presentar distintos grados de odinofagia. Los efectos secundarios sistémicos (náuseas, vómitos, astenia y anorexia) ocurren a los días de iniciar el tratamiento y su frecuencia e intensidad también dependen de la superficie y localización de la zona irradiada. La toxicidad medular es variable, la radiación local provoca una linfopenia precoz. Al final de la segunda semana de tratamiento descienden los recuentos de neu-

trófilos de forma poco llamativa, en los procedimientos con superficies radiadas de gran tamaño (radiación cráneo-espinal, torácica o abdominal extensa); sin embargo, en aquellos procedimientos en los que se irradia la médula (pelvis) ósea, las cifras de neutrófilos disminuyen de forma importante. El número de plaquetas baja entre la segunda y tercera semana de tratamiento de forma similar a los neutrófilos.

La quimioterapia asociada a radiación puede aumentar, acelerar o retrasar la aparición de toxicidad aguda en los tejidos normales, especialmente cuando se administra actinomicina D, metotrexate o cisplatino. El cisplatino a bajas dosis administrado junto con la radiación produce un efecto sinérgico conocido como *radiosensibilización*. Por el contrario, la radioterapia también puede alterar el metabolismo de los citostáticos, aumentando su toxicidad; un ejemplo sería el de la radiación craneal, que asociada a la administración de metotrexate sistémico, puede producir un cuadro de leucoencefalopatía necrotizante en los pacientes pediátricos.

- **Toxicidad subaguda y tardía:** se manifiesta después de 3 meses de la radiación. Los efectos a largo plazo pueden aparecer hasta años después del tratamiento. Estos efectos tardíos son irreversibles y progresivos, y se deben principalmente a la acción de citocinas y factores de crecimiento que se liberan en la zona radiada y que provocan la lesión del endotelio vascular y las células parenquimatosas del tejido radiado. Incluyen cuadros de fibrosis progresiva pulmonar intersticial, pericarditis, disfunción tiroidea e hipofisaria, nefritis y obstrucción intestinal, entre otros. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de la radioterapia en la infancia es su efecto sobre los tejidos en crecimiento y desarrollo. Se han objetivado secuelas neurológicas y cognitivas en los niños con tumores del sistema nervioso central irradiados a edades tempranas. La toxicidad subaguda sobre el sistema nervioso central produce la destrucción progresiva de la sustancia blan-

ca junto con cambios en los astrocitos responsables del mantenimiento de la barrera hematoencefálica. Clínicamente, la toxicidad subaguda de la radioterapia craneal se traduce en el denominado “síndrome de somnolencia” (somnolencia, anorexia y febrícula), que típicamente aparece a las 4-8 semanas de la radiación en la leucemia aguda linfoblástica o en los tumores primarios del SNC. De forma paralela, durante las 4-8 semanas (aunque puede prolongarse hasta 12 meses), la radiación puede empeorar de forma transitoria los síntomas propios de la enfermedad como consecuencia de la necrosis tumoral que produce el tratamiento, estos casos responden al tratamiento con esteroides. Los efectos tardíos sobre el SNC son secundarios a la necrosis celular focal, que aparece a los 6-24 meses de la radiación. Se producen cuando la dosis total es mayor de 60 Gy o en dosis por fracción superiores a los 240-300 cGy y la probabilidad de estas lesiones es mayor en niños menores de 5 años. Los *efectos neurocognitivos* provocados por la radioterapia están claramente descritos en la literatura, el grado de afectación del coeficiente intelectual depende de la dosis y la edad del niño y suele manifestarse a los 2-5 años de la radioterapia. El descenso del CI es secundario al déficit de atención y la alteración en los procesos de memoria y pueden contribuir a él las secuelas neurológicas de la neurocirugía. Este descenso del CI afecta principalmente a los niños entre 3-5 años, por lo que muchos protocolos de tratamiento no incluyen la radiación craneal en niños menores de esa edad. También, se ha comprobado un efecto sobre el crecimiento óseo por alteración de los cartílagos epifisarios. La magnitud de dicho retraso dependerá de la edad en el momento de la radiación y de la dosis administrada. Dosis superiores a 20 Gy tienen un efecto significativo en el crecimiento óseo.

Por último, el desarrollo de tumores secundarios está documentado hasta en un 5,8% de los supervivientes de cánceres infantiles que recibieron radioterapia

durante el tratamiento de su proceso. Los tumores secundarios a radiación más frecuentes son el cáncer de mama, los sarcomas de tejidos blandos, como el osteosarcoma y los carcinomas de piel y tiroides, que se desarrollan entre 9 y 16 años después de la radiación⁽¹¹⁾.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es un componente esencial en el tratamiento multimodal del cáncer en pediatría. Su papel en el estadiaje tumoral es definitivo en la mayoría de los tumores sólidos. La biopsia y el grado de resección van a condicionar la actitud terapéutica posterior en muchas ocasiones.

Antes de la aplicación de la radioterapia y quimioterapia, la cirugía constituía el único tratamiento posible de los tumores sólidos; no obstante, solo un pequeño porcentaje de pacientes con tumores localizados se curaban.

Actualmente, la cirugía en el cáncer infantil sigue siendo imprescindible para el diagnóstico y tratamiento de los tumores en la infancia, aunque la mayoría de los casos precisan un abordaje multimodal.

El papel de la cirugía en el diagnóstico de los tumores infantiles es doble. Por un lado, las distintas neoplasias precisan en la mayoría de los casos realizar una *biopsia*. La biopsia permite obtener material para realizar un diagnóstico histopatológico del tumor, y también para llevar a cabo estudios genéticos, bioquímicos o inmunológicos con los que se ha podido conocer mejor la biología de los tumores infantiles, y aplicarlos a la búsqueda de tratamientos más específicos y eficaces. Sin olvidar que la biopsia es un procedimiento con riesgos, beneficios, limitaciones y consecuencias que deben ser explicadas al paciente (si la edad lo indica) y a su familia⁽¹²⁾.

La segunda aplicación de la cirugía en el diagnóstico consiste en realizar el *estadiaje del tumor*. El cirujano tiene un papel fundamental en la asignación de un estadio. En la mayoría de los tumores sólidos, la extensión de la enfermedad residual tras la resección, y la afectación de ganglios son factores pronósticos. Los esquemas de tratamiento actuales se basan en el estadio del tumor para determinar cuestiones como la exten-

sión de la radioterapia o la intensidad de la quimioterapia, entre otros. Existen datos que corroboran que la incidencia de recaídas en pacientes mal clasificados es superior en algunos tumores⁽¹³⁾.

El papel tradicional de la cirugía en el tratamiento del cáncer ha sido el de la *resección tumoral*. Sin embargo, las indicaciones quirúrgicas varían de unos tumores a otros. A continuación, exponemos las peculiaridades del tratamiento quirúrgico de algunos de los procesos neoplásicos más frecuentes en la infancia.

El tratamiento quirúrgico del tumor de Wilms es controvertido, los dos principales grupos cooperativos recomiendan esquemas de tratamiento opuestos, por un lado la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (SIOP) recomienda administrar quimioterapia neoadyuvante y, posteriormente, realizar la resección quirúrgica del tumor. La finalidad de la quimioterapia neoadyuvante empleada en los esquemas de la SIOP es reducir, por un lado, el tamaño tumoral y, por otro, la posibilidad de complicaciones asociadas a la cirugía, como la hemorragia o la diseminación tumoral. Por otro lado está el Grupo de Estudio del Tumor de Wilms (NWTSG), que recomienda realizar una nefrectomía radical sin quimioterapia neoadyuvante previa alegando la necesidad de obtener un diagnóstico histopatológico y correcto estadiaje del tumor desde el principio.

En el neuroblastoma, el papel de la cirugía es variable en función de la localización y extensión del tumor. Los tumores en estadios precoces con marcadores biológicos favorables se benefician de la resección quirúrgica sin asociar otras modalidades de tratamiento. En el resto de tumores, el tamaño tumoral o la localización hacen que la resección completa inicial sea poco probable o muy compleja quirúrgicamente, por lo que precisan quimioterapia neoadyuvante.

Los rhabdomiomas son tumores de origen mesenquimal que se localizan con mayor frecuencia en el cuello (35%), el tracto genitourinario (25%) y las extremidades (19%). Suelen extirparse aquellos cuya extensión es limitada y la localización accesible quirúrgicamente; en el resto de los pacientes la quimioterapia y la radioterapia son el tratamiento de elección.

El papel de la cirugía en el tratamiento de los linfomas, como la enfermedad de Hodgkin, se limita, en la mayoría de los casos, a establecer el diagnóstico mediante la biopsia. En épocas pasadas, el estadiaje de estos tumores se realizaba mediante laparotomía abdominal y esplenectomía. Con la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen, la mayoría de los esquemas contemplan un estadiaje clínico y no quirúrgico de los linfomas.

Finalmente, la cirugía también tiene un papel importante en la *terapia de soporte*. La colocación de accesos vasculares venosos ha facilitado de forma significativa el tratamiento de los niños con cáncer. La mayoría de estos pacientes reciben tratamientos de quimioterapia prolongados y, a través de estos accesos vasculares, se extraen muestras de sangre para analítica, se administran hemoderivados, fluidos y antibióticos, así como la quimioterapia. Los catéteres pueden ser temporales o permanentes, externos o internos.

- *Catéteres externos temporales*, implantados periféricamente, su principal ventaja radica en que se pueden colocar con sedación y retirar con anestesia local.
- *Catéteres externos permanentes (tipo Hickman o Broviac)*, son tunelizados en el tejido subcutáneo, reduciendo el riesgo de infección respecto a los anteriores. Pueden tener una o dos luces y precisan anestesia general para colocarlos y retirarlos.
- *Catéteres internos permanentes, implantables con reservorio cutáneo (portacaths subcutáneos)*. Tienen algunas ventajas, como un menor riesgo de infección, mejor calidad de vida del paciente y mínimo dolor en su manipulación. Requieren anestesia general para colocarlos y retirarlos.

Las complicaciones de un acceso venoso central pueden ser mecánicas, infecciosas o relacionadas con la infusión. Las complicaciones infecciosas son las más frecuentes y están en relación directa con el descenso del recuento de neutrófilos en pacientes sometidos a quimioterapia. Entre las complicaciones mecánicas, se incluyen el neumotórax, el sangrado por desgarro venoso o le-

sión arterial, el taponamiento cardiaco y la trombosis.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos puede considerarse un procedimiento habitual, tanto en el tratamiento de enfermedades hematológicas, como en el de tumores sólidos.

La reconstitución de la hematopoyesis mediante la infusión de progenitores o células madre hematopoyéticas es un procedimiento terapéutico usado en el tratamiento de múltiples enfermedades malignas infantiles. En los últimos años, se han producido una serie de avances clave que han permitido difundir su aplicación y mejorar sus resultados. En primera instancia, se ha profundizado en el conocimiento de la histocompatibilidad en el trasplante alogénico y se han desarrollado métodos que permiten seleccionar mejor a los donantes. También, se han identificado nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, como la sangre del cordón umbilical o la sangre periférica que se usan junto con la médula ósea. Finalmente, han mejorado el conocimiento y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped y las medidas de soporte durante el periodo de inmunosupresión postrasplante que se produce en estos procedimientos.

Trasplante autólogo

El origen del trasplante *autólogo* se remonta a la necesidad de administrar dosis elevadas de quimioterapia en pacientes pediátricos con tumores quimiosensibles para mejorar su supervivencia; sin embargo, la toxicidad hematológica secundaria (neutropenia, anemia y trombopenia) es un factor que limita el uso de dosis altas de estos fármacos. Este problema puede obviarse recogiendo células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente en las fases iniciales del tratamiento, conservándolas en frío e infundiéndolas tras administrar altas dosis de quimioterapia con el fin de restituir la hematopoyesis en el niño. Este procedimiento se emplea durante el tratamiento de algunos tumores sólidos de alto riesgo en la infancia, como: el neuroblastoma, los sarcomas de Ewing o los tumores del SNC, entre otros. La

supervivencia del neuroblastoma de alto riesgo no supera el 20%. Los esfuerzos para mejorar estos datos, incluyen una quimioterapia de inducción intensificada y una consolidación con altas dosis de antineoplásicos y rescate con trasplante autólogo de progenitores⁽¹⁴⁾. También se han obtenido resultados preliminares muy prometedores en niños de corta edad con tumores del SNC para evitar la radioterapia; sin embargo, estos resultados están muy condicionados por el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la respuesta a la quimioterapia convencional. Su uso como consolidación del tratamiento en la leucemia aguda mieloblástica aguda es muy discutido.

Trasplante alogénico

La infusión de progenitores de un donante sano diferente del receptor, habitualmente un hermano con *HLA idéntico*, pero también un donante no emparentado, se conoce como trasplante alogénico. El criterio principal a la hora de seleccionar a un donante para un trasplante alogénico es el grado de histocompatibilidad: cuanto mayores sean las diferencias en el HLA, mayor será la probabilidad de rechazo y de enfermedad injerto contra huésped. Este procedimiento es de primera elección en algunas enfermedades no malignas (aplasia medular, enfermedades congénitas, como anemia de Fanconi o inmunodeficiencias, y hemoglobinopatías, como drepanocitosis o talasemias graves). Además de en algunas enfermedades malignas hematológicas (leucemia mieloblástica, síndromes mielodisplásicos, y leucemia linfoblástica en segunda remisión completa tras recaída temprana medular). El empleo de donantes no familiares (*no emparentados*) se encuentra más restringido, y sus indicaciones deben ser, en la mayoría de los casos, discutidas en base a casos concretos. Clásicamente, los resultados obtenidos con donantes voluntarios no emparentados eran inferiores a los obtenidos tras un trasplante de un donante familiar compatible, pero en los últimos años han mejorado de forma significativa, por lo que su uso se está extendiendo y sus indicaciones, ampliándose.

Los *donantes haploidénticos* familiares suponen una nueva posibilidad en el trasplante alogénico. Donante y receptor

son familiares y, aunque no son exactamente idénticos, comparten la mitad de los genes que codifican el HLA. El principal problema del uso de estos donantes es el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Sin embargo, el tiempo necesario para localizar a estos donantes es corto en comparación con los donantes no emparentados, lo cual supone una ventaja frente al donante no emparentado⁽¹⁵⁾.

Fuentes de progenitores hematopoyéticos

Inicialmente, los progenitores hematopoyéticos se obtenían de la médula ósea, en un acto quirúrgico consistente en la punción directa de las crestas ilíacas. En la década de los noventa se extendió el uso de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica. Este procedimiento consiste en la administración de fármacos (factores estimulantes de colonias granulocíticas, G-CSF) que consiguen aumentar el número de progenitores en la sangre circulante, para más tarde ser extraídos mediante *leucoaféresis*. El peso del donante es un factor limitante en el uso de esta fuente debido al riesgo de hipovolemia. Aunque algunos autores han publicado sus resultados en niños de bajo peso, recomiendan que se realice en centros con amplia experiencia. Este tipo de progenitores consiguen una recuperación hematopoyética más rápida que los obtenidos de médula ósea, aunque con mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. En las últimas décadas se está extendiendo, especialmente en las unidades de pediatría, el uso de progenitores obtenidos desde sangre del cordón umbilical⁽¹⁶⁾. Estos parecen tener una recuperación más lenta de la funcionalidad hematopoyética, pero con menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda. Una de sus principales limitaciones es el peso de los niños más mayores, en los que los progenitores obtenidos del cordón no serían suficientes.

Para finalizar, no debemos olvidar que un 20% aproximadamente de los niños diagnosticados de cáncer fallecen. Proporcionar unos cuidados paliativos de calidad es un objetivo prioritario de su tratamiento cuando la curación del cáncer no es una opción. Los cuidados

del niño con cáncer en fases avanzadas deben ser abordados por un equipo multidisciplinario que cubra las necesidades físicas y emocionales del niño y su familia.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Peris Bonet R, et al. Cáncer infantil en España. 30 años de estadísticas 1980-2010. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de Valencia; 2011.
- 2.*** Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). *Hematológica (ed esp)*. 1998; 83: 128-50.
- 3.*** Adamson P, Bagatell R, Balis FN, Blaney SM. General principles of chemotherapy. En: Pizzo PA, Pooplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; p. 279-355.
- 4.* Chan H DeBoer G, Haddad G, Gallie BL, Ling V. Multidrug resistance in pediatric malignancies. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1995; 9: 275-317.
- 5.* Muñoz A, Maldonado M, Pardo N, Fernández JM, Vela E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLD) for advanced sarcomas in children: preliminary results. *Pediatr Blood and Cancer*. 2004; 43: 152-5.
- 6.* Avramis V, Sencer S, Periclou, A Sather H, Brostrom B, Cohen L et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a Children's Cancer Group Study. *Blood*. 2002; 99: 1986-94.
- 7.** Arci J, Cripe T. Emerging cancer-targeted therapies. *Pediatr Clin N Am*. 2002; 49: 1339-68.
- 8.*** Bernstein ML. Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology. *Cancer*. 2011; 117(10 Supl): 2268-74.
- 9.** Swift P. Novel Techniques in the delivery of radiation in pediatric oncology. *Pediatr Clin N Am*. 2002; 49: 1107-29.
- 10.*** Sterzing F, Stoiber E, Nill S, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and Adolescents - a single institution's experience and a review of the literature. *Radiat Oncol*. 2009; 4: 37.
- 11.*** Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. 2010; 174(6): 840-50.

- 12.*** Weldom CB, Jaksic T, Shamberger RC. General principles of surgery. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; p. 386-405.
- 13.* Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg*. 1999; 229(2): 292-7.
- 14.*** Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and Allogeneic Cellular Therapies for High-Risk Pediatric Solid Tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(1): 47-66.
- 15.** González-Vicent, Molina B, Andión M, et al. Allogeneic hematopoietic trans-

plantation using haploidentical donor vs. unrelated cord blood donor in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol*. 2011; 87(1): 46-53.

- 16.** Kurtzberg J. Update on umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(1): 22-9.

Bibliografía recomendada

- Madero López L, Muñoz Villa A. Quimioterapia del cáncer pediátrico. *Hematología y oncología pediátricas*. Ergon; 1997. p. 275-308.

Es una excelente revisión de la quimioterapia aplicada a la infancia. Incluye una relación de

los principales fármacos y sus efectos secundarios. Sencillo y bastante completo. Pendiente de actualizar.

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th edition. Section 3. Principles of multimodal therapy. p. 279-508.

El texto más completo y avanzado sobre el tratamiento del cáncer en la infancia. En inglés, se puede acceder *on-line*.

- www.cure4kids.org. Página web del *St. Jude Children's Research Hospital*.

Acceso gratuito a las sesiones impartidas en dicho centro con los últimos avances en oncología y revisiones sistemáticas, muy interesante.

Caso clínico

Anamnesis

Lactante de 20 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés para el caso, que acude a urgencias remitida desde otro centro para valoración de una masa abdominal. En el último mes, la paciente se encuentra irritable y cansada. Al realizar un análisis de sangre se objetiva una hemoglobina de 7,7 g/dl. En las últimas 48 horas refiere aumento del perímetro abdominal.

Exploración física

Tº: 36,6°C, TA: 144/96, FC: 157 lpm, peso: 9,700 kg.

Regular estado general, impresiona de enfermedad grave. Palidez mucocutánea intensa. Redistribución vascular abdominal y abdomen distendido, tenso con gran masa abdominal de consistencia pétreo en hemiabdomen derecho que cruza la línea media. Genitales con labios mayores violáceos y congestivos. En la auscultación cardiopulmonar la paciente presenta taquicardia y en la exploración neurológica destaca la irritabilidad.

Exploraciones complementarias al ingreso

- RMN abdominal: gran masa abdominal compatible con neuroblastoma que cruza ampliamente línea media englobando múltiples estructuras vasculares arteriales. No se identifica vena cava inferior abdominal.
- Catecolaminas realizadas en orina de 24 horas: positivas.
- Biopsia de la tumoración: tumor de células redondas azules sin signos histológicos de diferenciación celular. No concluyente.
- Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG): gran masa en hemiabdomen derecho que evidencia depósito de MIBG, no se objetivan depósitos a distancia excepto dudosos en columna distal.

- Estudios de extensión: negativos.
- Análisis MYCN DNA: se detecta amplificación MYCN.

Evolución clínica y tratamiento

La paciente es diagnosticada de neuroblastoma abdominal suprarrenal estadio III con amplificación de N-myc. Recibe los siguientes tratamientos:

- De mayo a julio de 2010, quimioterapia según protocolo SIOP. NBL-1 según esquema COJEC (ciclofosfamida, etopósido, vincristina, carboplatino y cisplatino).
- En agosto de 2010, se realiza cirugía del tumor primario con resección completa.
- En octubre de 2010, se administran altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.
- En enero de 2011, recibe radioterapia abdominal sobre el tumor primario, con acelerador lineal con fotones, fraccionada a 5 dosis semanales de 1,5 Gy por fracción hasta una dosis total de 21 Gy. La radiación se realiza con sedación por la edad del paciente.
- En febrero de 2011, tras finalizar la radioterapia, inicia tratamiento con antiG2 e interleucina 2, presentando como complicación una reacción anafiláctica, por lo que se decide suspender su administración. A continuación, recibe tratamiento con ácido 13-cis-retinoico hasta octubre de 2011.

En octubre de 2011, a los 3 años de vida, reingresa por un cuadro con hipertensión intracraneal y sospecha de recaída tumoral que se confirma con técnicas de imagen y biopsia. Para el tratamiento de las lesiones intracraneales se administra radioterapia craneoespinal (21 Gy) y quimioterapia concomitante (etopósido + topotecan). Actualmente, la paciente recibe tratamiento sistémico de rescate con doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®) y temozolamida.