

# Avances en el tratamiento del cáncer infantil

A. Rubio San Simón\*, T. de Rojas de Pablo\*\*

\*Unidad de Ensayos Clínicos, Servicio de Oncología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. \*\*Unidad de OncoGenómica Infantil, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid



## Resumen

A pesar de la reducción de la mortalidad del cáncer infantil, un número significativo de niños continúan falleciendo por este motivo y, muchos de los que sobreviven, presentan toxicidades derivadas del tratamiento. Existe por ello una necesidad urgente de nuevos fármacos para niños con cáncer, que permita eliminar la enfermedad refractaria y reducir las secuelas. La mejor herramienta para evaluar la seguridad y eficacia de los nuevos tratamientos son los ensayos clínicos, cuya complejidad hace necesario que se realicen en unidades altamente especializadas. Algunos ejemplos de nuevos tratamientos que ya han demostrado seguridad y eficacia en cáncer infantil son: 1) inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda (p. ej., anticuerpos monoclonales y receptores de antígeno quimérico de células T); y 2) fármacos dirigidos contra alteraciones genéticas presentes en algunos linfomas y tumores sólidos (inhibidores de *NTRK*, de *BRAFV600* o de *ALK*). A pesar del éxito de estos tratamientos, el desarrollo de nuevas terapias en cáncer pediátrico se enfrenta a importantes barreras que es necesario abordar en los próximos años, como son el tamaño muestral reducido de los subgrupos moleculares a estudiar o la falta de modelos de laboratorio que permitan un adecuado estudio de su biología.

## Abstract

Despite the reduction in childhood cancer mortality, a significant number of children will pass away due to their disease. Furthermore, most survivors suffer long-term treatment-related side effects. Because of that, there is an urgent need for innovative treatments in paediatric oncology, in order to eliminate resistant disease and to reduce treatment toxicity. The best tool for evaluating the safety and efficacy of new treatments is by conducting clinical trials, which need to be carried out in highly specialized units due to their complexity. Some examples of new treatments that have already demonstrated safety and efficacy in childhood cancer are: 1) Immunotherapy strategies in acute lymphoblastic leukaemia (e.g. monoclonal antibodies and chimeric T-cell antigen receptors); and 2) Drugs directed against genetic abnormalities in certain lymphomas and solid tumours (e.g. *NTRK* inhibitors, *BRAFV600* inhibitors, and *ALK* inhibitors). Despite the success of these treatments, the development of new therapies in paediatric cancer faces important barriers that must be addressed in the coming years, such as the reduced sample size of molecular subgroups or the lack of laboratory models that allow an adequate study of their biology.

**Palabras clave:** Cáncer infantil; Ensayos clínicos; Desarrollo de fármacos; Terapias dirigidas; Inmunoterapia.

**Key words:** Childhood cancer; Clinical trials; Drug development; Targeted therapies; Immunotherapy.

## Introducción

Existe una necesidad no cubierta de nuevos fármacos en Oncología pediátrica que permita hacer frente a las enfermedades resistentes y disminuir la carga de toxicidad.

A pesar de un descenso de la mortalidad por cáncer infantil en las últimas décadas, el cáncer sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad en niños a partir del primer

año de vida en países desarrollados (doi: 10.1056/NEJMSr1804754, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575483/>). Además, el mayor número de supervivientes ha aumentado la carga de la toxicidad a largo plazo<sup>(1)</sup>. Por ello, existe una necesidad de desarrollo de nuevos tratamientos en cáncer infantil, que sean capaces de eliminar la enfermedad refractaria y de reducir las secuelas a largo plazo.

En los últimos años, se ha producido una revolución en el desarrollo de nuevos

tratamientos oncológicos, que pretende hacer frente a todas las características biológicas (“hallmarks”) del cáncer<sup>(2)</sup>, incluyendo: fármacos contra las vías de señalización intracelular, inhibidores del ciclo celular, anti-angiogénicos o la inmunoterapia, entre otros (Fig. 1). Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos frente a tumores infantiles ha sido inferior al de los adultos por varias razones<sup>(3)</sup>:

1. La baja frecuencia de cáncer infantil que lo convierte en un mercado poco

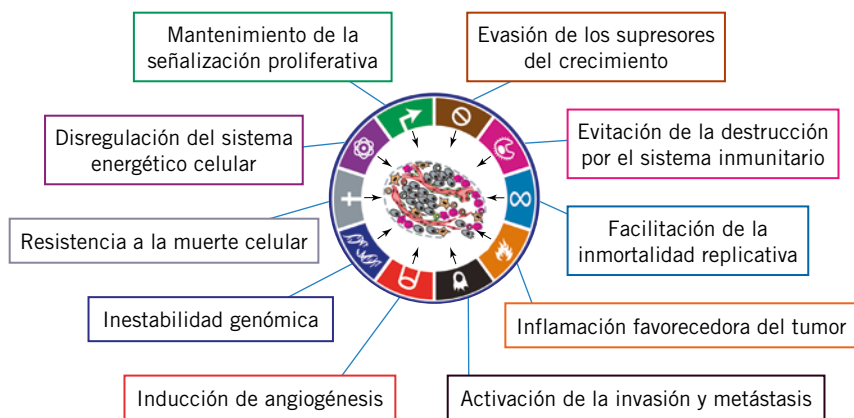


Figura 1. Hallmarks del cáncer. Adaptado de Hanahan. Cell. 2011.

atractivo para la industria farmacéutica y que, además, hace imprescindible maximizar la colaboración entre investigadores en forma de ensayos clínicos internacionales<sup>(4)</sup>.

- Los tipos de cáncer pediátrico son distintos de los de adultos, predominando los tumores de origen embrionario en vez de los carcinomas.
- La falta de acceso a modelos de laboratorio y a muestras tumorales que permitan un adecuado estudio de la biología de los tumores infantiles.

- Determinar la disponibilidad de fármacos capaces de inhibir la diana terapéutica identificada.
- Experimentos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*: estos experimentos miden cómo los nuevos fármacos matan las células tumorales y analizan los posibles mecanismos de resistencia. Además estudian la farmacocinética del fármaco y su perfil de toxicidades en animales.

En la tabla I, se resumen algunas de las dianas moleculares más relevantes en cáncer infantil y sus potenciales tratamientos.

### Investigación clínica

La fase clínica de la investigación de nuevos tratamientos se desarrolla mediante ensayos clínicos, que son la mejor herramienta para evaluar la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos en humanos. Se dividen en:

- Ensayos clínicos precoces o fase I-II, donde se establece la dosis segura del fármaco y el perfil de toxicidades.
- Ensayos fase III, donde se demuestra la eficacia del medicamento.
- Ensayos fase IV, donde se examinan los efectos a largo plazo, una vez el medicamento se ha comercializado.

La complejidad de los ensayos clínicos hace necesario que estos se lleven a cabo en unidades especializadas con un equipo multidisciplinar, con la experiencia suficiente para garantizar la mejor calidad de los datos obtenidos

### Investigación preclínica y clínica en cáncer infantil

**El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y costoso con una fase de investigación preclínica y una fase de investigación clínica en forma de ensayos clínicos.**

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, complejo y costoso que se lleva a cabo según una secuencia de procedimientos experimentales dividido en los que se citan a continuación.

#### Investigación preclínica

Es una fase de investigación de laboratorio para demostrar la relevancia del fármaco en el cáncer y consta de varias partes:

- Determinar la presencia de la diana terapéutica en muestras tumorales.
- Determinar la dependencia de la diana: en modelos del tumor, primero *in vitro* (en líneas celulares) y luego *in vivo* (en modelos animales), se demuestra que al suprimir la diana se revierte el efecto oncogénico.

Tabla I. Ejemplos de nuevas dianas moleculares en tumores infantiles		
Diana	Tipo tumoral	Ejemplos de fármacos contra la diana
ALK	- Neuroblastoma - LACL - Rabdomiosarcoma - TMI	- Crizotinib - Ceritinib
Sonic hedgehog (SHH)	- Meduloblastoma	- Sonidegib - Vismodegib
BRAF	- Glioma de alto grado - Glioma de bajo grado - Histiocitosis de células de Langerhans - Melanoma	- Dabrafenib - Vemurafenib
BCR/ABL	- Leucemia mieloide crónica	- Imatinib - Dasatinib - Ponatinib
GD2	- Neuroblastoma	- Dinutuximab - Naxitamab
NTRK	- Glioma de alto grado - Fibrosarcoma infantil - Carcinoma papilar de tiroides - Melanoma - TMI - Sarcomas	- Entrectinib - Larotrectinib

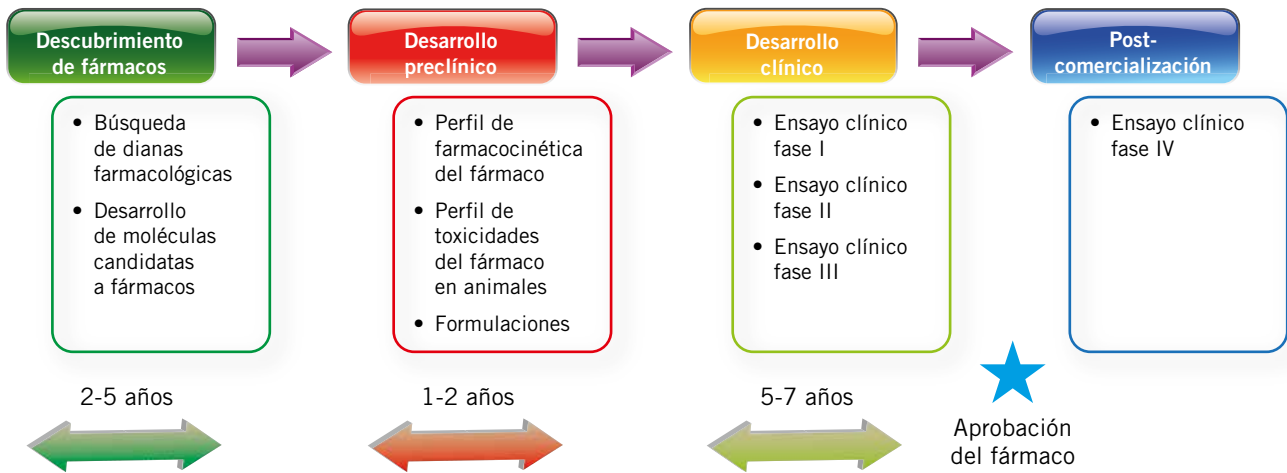


Figura 2. Fases en el desarrollo de nuevos fármacos y su duración.

y la mayor protección de los participantes, de acuerdo a la normativa de buenas prácticas clínicas<sup>(5)</sup>. En la figura 2 se resumen las fases en el desarrollo de nuevos fármacos y su duración.

### Ejemplos de éxito en el desarrollo de nuevos fármacos en Oncología infantil

#### Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Existen varias estrategias de inmunoterapia desarrolladas en los últimos años, que han demostrado su seguridad y eficacia en niños con leucemia linfoblástica aguda.

La inmunoterapia es un tratamiento que utiliza el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. Existen distintas estrategias de inmunoterapia que han demostrado su utilidad frente a la LLA en niños:

- **Anticuerpos monoclonales:** los anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de potenciar el efecto citotóxico del sistema inmunitario contra el tumor. Un ejemplo de este tipo de anticuerpos es el blinatumomab, que es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al antígeno CD3 de los linfocitos T y al antígeno CD19 de los linfocitos B, favoreciendo la activación de la respuesta inmune frente a las células B tumorales. En población pediátrica, ya han sido conducidos ensayos clínicos<sup>(6)</sup> con blinatumumab, que establecieron la

dosis segura y su eficacia en pacientes pediátricos con LLA B en recaída, lo que condujo a la aprobación del fármaco en esta indicación<sup>(17)</sup>.

- **Receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T):** las células CAR-T son linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor dirigido frente a un antígeno tumoral. La terapia de células CAR-T consiste en extraer los linfocitos T del paciente mediante aféresis, modificarlos genéticamente para que reconozcan y ataquen las células tumorales, y después volver a transferirlos al cuerpo del paciente. Las células CAR-T frente al antígeno CD19 (CART19) pueden eliminar las células tumorales en leucemias y linfomas B. Uno de estos CART19, el tisagenlecleucel logró en 2019, la aprobación para el tratamiento de la LLA B en recaída o refractariedad en niños, tras demostrar un adecuado perfil de seguridad y una alta tasa de respuesta<sup>(7)</sup>.

#### Terapia con inhibidores selectivos de NTRK, BRAF, ALK en tumores sólidos

El uso de inhibidores dirigidos contra alteraciones genéticas presentes en el tumor, ha demostrado respuestas significativas en una variedad de tumores infantiles.

El descubrimiento de una variedad de alteraciones genéticas que conducen a la oncogénesis en diferentes neoplasias, ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra alteraciones específi-

cas de los tumores de los pacientes<sup>(8)</sup>. Entre los tratamientos más destacados en tumores pediátricos, se encuentran:

- **Inhibidores del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK):** la identificación de reordenamientos en los genes de *NTRK* en una amplia gama de tumores y el desarrollo de inhibidores específicos contra él han revolucionado el tratamiento de los pacientes que presentan tumores con estas alteraciones, tanto en niños como en adultos<sup>(9)</sup>. Un inhibidor de *NTRK* es el larotrectinib que fue aprobado en 2019 como tratamiento en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años, con tumores avanzados con fusión en *NTRK*<sup>(10)</sup>.
- **Inhibidores de *BRAF*:** *BRAF-V600E* es una de las mutaciones oncogénicas más comunes en cánceres y es responsable de la activación de una vía de señalización que afecta a la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (doi: 10.1126/stke.2282004pe17, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082862/>). Las mutaciones de *BRAF-V600E* se han identificado en pacientes adultos y pediátricos, como es el caso de los pacientes pediátricos con melanoma, histiocitosis de células de Langerhans<sup>(18)</sup> o con gliomas de bajo y alto riesgo. El dabrafenib es un inhibidor de *BRAF* que ha demostrado altas tasas de respuesta en niños con distintos tumores<sup>(11,19)</sup>.
- **Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK):** se ha encontrado que el gen de *ALK* se reordena,

muta o amplifica en una variedad de tumores pediátricos, incluido el neuroblastoma, el tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACL). Su inhibición por fármacos como el crizotinib, ha mostrado respuestas espectaculares en pacientes con LACL y TMI<sup>(12)</sup>. El crizotinib es el primer inhibidor de *ALK* que se estudió en ensayos clínicos en pacientes pediátricos y ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con LACL<sup>(13)</sup>.

### Dificultades y oportunidades en el futuro desarrollo de nuevos fármacos en Oncología pediátrica

Existen numerosas dificultades en el desarrollo de nuevas terapias en Oncología pediátrica que deben ser abordadas en los próximos años.

La mayoría de nuevos fármacos implementados en Oncología infantil fueron desarrollados inicialmente para tumores de adultos. Esto hace que un gran número de tumores exclusivamente pediátricos queden fuera del campo de investigación en cáncer. Además, aquellos fármacos que secundariamente fueron implementados en Pediatría, lo hicieron años después de su introducción en adultos, con una mediana de tiempo desde el primer ensayo en adultos hasta el primer ensayo en niños de 6,5 años<sup>(14)</sup>. Otra dificultad a la que se enfrenta la población pediátrica, es el estricto límite de edad de los 18 años que separa artificialmente la niñez de la edad adulta y que impide la participación de adolescentes en ensayos de población adulta y viceversa, aun en los casos en que se trata de una misma enfermedad oncológica, como en los linfomas de Hodgkin típicos de adolescentes y adultos jóvenes<sup>(15)</sup>.

Por todo ello es fundamental en los años venideros:

- Mejorar el conocimiento biológico de los tumores infantiles que permita el desarrollo de fármacos específicamente dirigidos a tumores pediátricos.
- Desarrollar nuevos fármacos para alteraciones moleculares ya conoci-

das de tumores pediátricos, como son: NMYC en neuroblastoma, EWSR1-FLI1 en sarcoma de Ewing, o PAX-FOXO1 en rabdomiosarcoma.

- Establecer cambios legislativos que aceleren la llegada a la población pediátrica de fármacos desarrollados para adultos.
- Favorecer el acceso de los adolescentes y los adultos jóvenes a ensayos clínicos para las patologías en ese rango de edad.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1203-11.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011.
3. Moreno L. Nuevas dianas moleculares en el cáncer infantil. In: Ergon, editor. *Hematología y Oncología pediátricas*. 3ª. 2015.
4. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - E6 (R2). ICH Harmon Tripart Guidel. 2016.
6. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018.
8. McDermott U, Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: An emerging paradigm in medical oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2009.
9. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018.
10. EMA. Vitrakvi: EPAR - Product Information.
11. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, Dufour C, Grill J, Ludovic Lacroix L, et al. Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1101-3. doi: 10.1002/pbc.24891.

12. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013.
13. FDA. FDA approves crizotinib for children and young adults with relapsed or refractory, systemic anaplastic large cell lymphoma | FDA (Internet). Citado el 9 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-crizotinib-children-and-young-adults-relapsed-or-refractory-systemic-anaplastic-large>.
14. Neel DV, Shulman DS, DuBois SG. Timing of first-in-child trials of FDA-approved oncology drugs. *Eur J Cancer*. 2019; 112: 49-56.
15. De Rojas T, Neven A, Terada M, García-Abos M, Moreno L, Gaspar N, et al. Access to clinical trials for adolescents and young adults with cancer: A meta-research analysis. *JNCI Cancer Spectr*; 2019. p. 3.
16. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2016; XX(7): 465-74.
17. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325: 833-42. doi:10.1001/jama.2021.0669.
18. Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, Bronniscer A, Cohen KJ, Hansford JR, et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. *Clin Cancer Res*. 2019; 25: 7303-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177. PMID: 31811016.
19. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 2857-65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.

### Bibliografía recomendada

- Moreno L. Ensayos clínicos en Onco-Hematología pediátrica. Disponible en: *Hematología y Oncología pediátricas*. 3ª edición. Ergon; 2015.

Resumen de las características de los ensayos clínicos en Onco-Hematología, centrado en las características particulares de los ensayos en población pediátrica.

- Bautista F, Gallego S, Cañete A, Mora J, Díaz de Heredia C, Cruz O, et al. Landscape of early clinical trials for childhood and adolescence cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2016.



En nombre de la Sociedad Española de Hemato-Oncología pediátrica (SEHOP), los autores realizan un análisis de la situación de los ensayos clínicos precoces en Oncología pediátrica en España y de cómo ha sido su evolución.

- Mirones I, Morenob L, Patiño-García A, Lizeagad G, Moraledae JM, Toribiof ML, et al. Inmunoterapia con células CAR-T en Hemato-Oncología pediátrica. An Pediatr (Barc). 2020.

El Grupo de Inmunoterapia y Terapias Avanzadas de la SEHOP realiza una interesante revisión de los aspectos más relevantes de la implantación del tratamiento con CAR-T.

- Moreno L, DuBois SG, Marshall LV, Fox E, Carceller F, Pearson AD. How to address challenges and opportunities in pediatric cancer drug development? Expert Opinion on Drug Discovery. 2020.

Artículo reciente en el que se hace un análisis de

las dificultades y los próximos pasos a seguir en el desarrollo de nuevos fármacos en Oncología pediátrica.

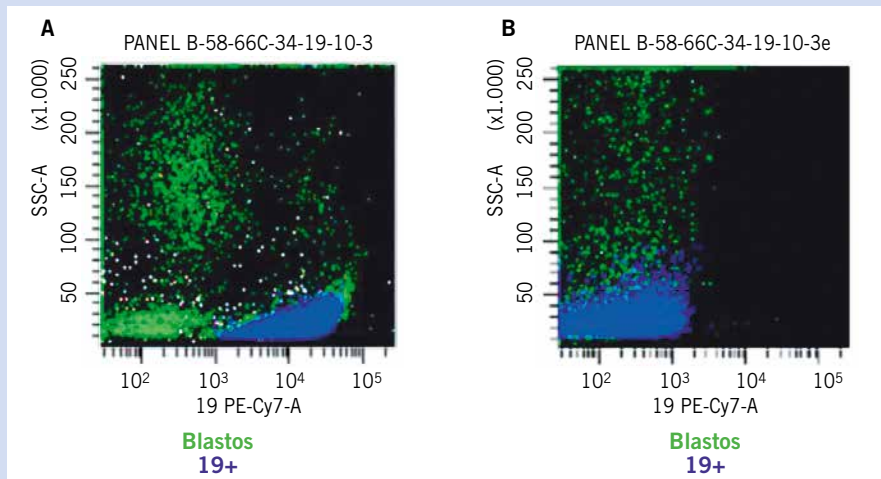
- Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, Klesse LJ, Watt TC, Laetsch TW, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. CA Cancer J Clin. 2021.

Se trata de una revisión muy reciente de los nuevos tratamientos desarrollados para cada uno de los tipos de cáncer infantil más prevalentes.

## Caso clínico

Niña de 7 años con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda tipo B, diagnosticada por primera vez a los 4 años de edad. Se trató en ese momento de acuerdo al protocolo nacional, en el subgrupo de alto riesgo debido a las características de su enfermedad. Preciso, como parte del tratamiento, un trasplante haploidéntico de su madre al no existir la posibilidad de donantes no familiares idénticos. A los 10 meses de finalizar el tratamiento, se diagnostica de una primera recaída precoz aislada en médula ósea. Actualmente, tras un ciclo de quimioterapia de inducción de segunda línea, la paciente ha sido reevaluada mostrándose falta de respuesta al tratamiento.

El estudio por citometría de flujo de la leucemia de la paciente se muestra en la figura 3A.



**Figura 3.** Fotografías de dos citometrías de flujo de dos pacientes con LLA.

**A.** Se observa una población blástica compatible con una LLA con expresión de CD19.

**B.** Se observa una población blástica compatible con una LLA sin expresión de CD19.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Avances en el tratamiento del cáncer infantil

33. ¿Contra qué DIFICULTADES se enfrenta la investigación en cáncer infantil?

- La baja prevalencia de los tumores infantiles.
- La barrera de los 18 años, como criterio para acceder a ensayos clínicos.
- La escasez de modelos de laboratorio para realizar estudios preclínicos.
- La necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos.
- Todos los anteriores.

34. Respecto a las fases en el desarrollo de nuevos fármacos, señale la respuesta FALSA:

- Habitualmente se prolonga durante más de 10 años.
- Los pacientes pediátricos no pueden incluirse en ensayos fase I-II por cuestiones éticas.
- Durante la fase preclínica del desarrollo de un nuevo fármaco, se analizan las propiedades farmacocinéticas en animales.
- En los ensayos clínicos fase III, se verifica la eficacia del fármaco.
- Los ensayos clínicos se prolongan hasta más allá de la comercialización del fármaco.

35. Con respecto a las estrategias de inmunoterapia en pacientes pediátricos con cáncer, señale la respuesta FALSA:

- La inmunoterapia utiliza las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer.
- La terapia con tisagenlecleucel está aprobada para niños con LLA refractaria o en recaída.
- Los anticuerpos monoclonales forman parte de los tratamientos, cuyo mecanismo de acción es la inmunoterapia.

- Existen distintas estrategias de inmunoterapia que han sido aprobadas para el tratamiento de la LLA en niños.
- El blinatumomab es un fármaco que, aunque se utiliza en niños, solo ha sido estudiado en población adulta.

36. ¿Qué TUMORES pediátricos son subsidiarios de terapia con inhibidores de NTRK (inhibidores del receptor de tirosina quinasa neurotrófico)?

- Todos los melanomas que aparezcan en población infantil.
- Cualquier glioma de alto grado que no haya podido ser reseccionado de forma completa.
- Los tumores en los que se haya objetivado una fusión de *NTRK*.
- Cualquier tumor sólido en recaída que no tenga una opción curativa.
- Las leucemias linfoblásticas agudas tipo B.

37. Con respecto al crizotinib, señale la respuesta FALSA:

- Es un inhibidor de *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico).
- Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con linfoma anaplásico de células grandes.
- Por su mecanismo de acción, no puede utilizarse en tumores sólidos.
- Existen otros inhibidores de *ALK* en investigación.
- Su utilidad en niños con tumor miofibroblástico inflamatorio está en investigación.

## Caso clínico

38. ¿Cuál de las siguientes actitudes TERAPÉUTICAS le parece más apropiada en esta paciente?

- Continuar con el mismo esquema de tratamiento.
- Ofrecer a la paciente un tratamiento experimental en un ensayo fase I.
- Tratamiento con un inhibidor de *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico).
- Inmunoterapia con CART con tisagenlecleucel.
- Solicitar por uso compasivo un tratamiento no testado en niños, pero que se utilice en adultos con leucemia, con buenos resultados.

39. ¿Según los resultados del estudio de citometría de flujo, es subsidiaria esta paciente de TERAPIA con tisagenlecleucel?

- No, porque su leucemia no expresa el antígeno CD22.
- Sí, porque es un tratamiento aprobado en población pediátrica para cualquier tipo de leucemia aguda.
- Sí, porque su leucemia expresa el antígeno CD19.
- No, porque su leucemia expresa el antígeno CD19.
- La utilización de la terapia CART no precisa de estudios de citometría de flujo para su indicación.

40. Tras el tratamiento con terapia CART, la paciente alcanza remisión completa de su enfermedad, ¿qué FACTOR de riesgo infeccioso crónico pueden presentar los pacientes tratados con terapia CART19?

- Presentan hipogammaglobulinemia crónica.
- Presentan un riesgo aumentado de infección por *Salmonella enteritidis*.
- No pueden administrarse vacunas a estos pacientes con el consiguiente riesgo infeccioso.
- Presentan un déficit de complemento crónico.
- Ninguno.