

FARMACOTERAPIA ONCOHEMATOLÓGICA PEDIÁTRICA

M.º José Agustín Ferrández y Josefa Carcelén Andrés

Introducción	270	Neuroblastoma	280
Enfermedades hematológicas	271	Tumor de Wilms	283
Leucemias agudas	271	Rabdomiosarcoma	285
Tumores pediátricos	277	Retinoblastoma	288
Tumores del SNC	277	Osteosarcoma	289
Meduloblastoma	277	Sarcoma de Swing	290
Astrocitoma	279	Atención farmacéutica en oncohematología pediátrica	293
Glioma del tronco cerebral	280	Bibliografía	293

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte en niños por enfermedad (1) y la segunda de mortalidad después de los accidentes (2-4).

La incidencia anual de cáncer pediátrico es baja, en concreto de 133/millón/año. Esta proporción resulta muy pequeña en relación con la incidencia global de cáncer en humanos (4).

La mayoría de los niños con cáncer sobreviven más de 5 años debido a los avances que se han producido en el tratamiento del cáncer infantil en las últimas décadas (2).

Existen notables diferencias entre las neoplasias infantiles y las de adultos. Los tipos histológicos que predominan en la infancia son los tumores embrionarios y los sarcomas, frente a los carcinomas en adultos (4). Los cánceres infantiles tienen generalmente localizaciones anatómicas profundas, no afectan a epitelios y no suelen provocar hemorragias superficiales ni exfoliación de células tumorales. Todo ello dificulta en la práctica las técnicas de detección precoz. En la mayoría de los casos el diagnóstico del cáncer infantil se hace de forma accidental y con frecuencia en fases avanzadas e incluso metastásicas de la enfermedad (2).

Las neoplasias más comunes en pacientes pediátricos son (3): leucemias y linfomas (50-60%) y los tumores primarios del SNC (20-30%).

Determinar la incidencia de cáncer en general no es posible. Como consecuencia se han creado registros de cáncer, como el llevado a cabo por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), que realizó un registro de cáncer pediátrico contando con 41 unidades hospitalarias clasificándolos por grupo diagnóstico (5) (tabla 1).

La prevención y monitorización de la toxicidad por quimioterapia (QT) en niños es igual a la de adultos, con algunas diferencias (1):

- Etopósido: cuando se monitoriza para las reacciones de hipotensión, la presión arterial en niños es más baja y su pulso más alto que en adultos.
- Antraciclinas: la toxicidad cardíaca puede aparecer hasta 20 años después del final de la QT, manifestándose como una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Es necesario monitorizar a estos niños de por vida.

1980-2007 GRUPOS DIAGNÓSTICOS	N.º DE CASOS	%
Leucemias	4.390	25,1
SNC	3.376	19,3
Linfomas	2.416	13,8
SNS	1.816	10,4
Tumores óseos	1.406	8
STB	1.330	7,6
Renales	1.033	5,9
Germinales	554	3,2
Retinoblastomas	503	2,9
Carcinomas y epiteliales	391	2,2
Hepáticos	230	1,3
Otros y no especificados	59	0,3
Total	17.504	

Tabla 1. *Clasificación por grupo diagnóstico*

- Cisplatino: los volúmenes de hidratación deben calcularse en función de la talla.
- Ifosfamida: puede aparecer síndrome de Fanconi, que se presenta con glucosuria/proteinuria, acidosis tubular e hipofosfatemia. Los factores de riesgo para el síndrome de Fanconi incluyen: niños mayores de 3 años, dosis total superior a 72 g/m² de ifosfamida, hidronefrosis, riñón único, niveles elevados de creatinina sérica y terapia previa con platinos. Los pacientes deben tratarse con ciclofosfamida después de una dosis total de 72 g/m² de ifosfamida.

En la mayoría de los cánceres infantiles es posible conseguir la supervivencia y la curación. Donald Pincel ha definido la curación biológica del cáncer en pediatría como el momento en el que finaliza el tratamiento completo del cáncer sin signos clínicos ni analíticos de la enfermedad, junto con un riesgo mínimo de recidiva. El objetivo es restablecer la salud física y mental, así como la actividad normal (2).

Los errores de medicación (EM) con QT constituyen un aspecto importante que hay que tener en cuenta, ya que pueden ocasionar consecuencias tóxicas graves por su estrecho margen terapéutico. Este problema en la población pediátrica se agudiza dada su especial vulnerabilidad y la complejidad de algunos de los regímenes de QT. Algunos de los factores que se relacionan con la aparición de EM son: dosificación en función de la superficie corporal (hay que considerar el peso y la talla en cada prescripción por la rápida evolución de los parámetros antropométricos en esta población), dosificación distinta según la edad (la dosificación de la medicación intratecal debe hacerse basándose en la edad del paciente, alcanzando la dosis de los adultos a los 3 años) (1), dosificación según parámetros farmacocinéticos, básicamente las funciones hepática y renal, particular complejidad de los esquemas terapéuticos en oncohematología pediátrica y falta de disponibilidad de formas de dosificación orales, ya que algunos preparados comerciales sólo están disponibles en forma sólida y a determinadas dosis (2).

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Leucemias agudas

Constituyen la forma de cáncer más frecuente en la edad infantil, se dan aproximadamente 2.400 nuevos casos/año y el 80% corresponde a leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y el 20% a leucemias mieloblásticas agudas (LMA). Se produce un pico de incidencia a los 2-3 años de vida y existe mayor incidencia en niños de origen caucásico que en afroamericanos (1, 6).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Su etiología se desconoce aunque se han postulado diversas asociaciones: exposición a radiaciones, campos electromagnéticos, pesticidas, consumo de tabaco durante el embarazo y bajo peso al nacimiento (2).

Los signos y síntomas que aparecen se deben al crecimiento descontrolado de células leucémicas que dan como resultado una deficiente producción del resto de los elementos (hematíes, leucocitos, plaquetas, etc.) que se forman

FACTORES	FAVORABLES	DESFAVORABLES
Edad (años)	1-9	< 1 o > 10
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	< 20	> 50
Síndrome linfomatoso		+
Infiltración del SNC		+
Inmunofenotipo	B-común (CD10+)	Nulo, T
Citogenética molecular	Hiperdiploidía Índice ADN > 1,15 t(12;21)	Hipodiploidía t(9;22); t(4;11); t(1;19); casi haploidía, casi tetraploidía
Sexo	Femenino	
Respuesta M.O. día 14	< 5% blastos en M.O.	> 20% blastos en M.O.
Respuesta en sangre periférica día +8		> 1 x 10 ⁹ /l blastos

Tabla 2. Factores pronóstico de LLA en niños

en la médula ósea. La presentación clínica más frecuente es fiebre, sangrado, dolor óseo, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. El recuento de leucocitos puede resultar normal o bajo. El porcentaje de neutrófilos por lo común es bajo y aparece una marcada linfocitosis. También suelen darse anemia normocítica, normocrómica y trombocitopenia.

La clasificación más conocida hasta los últimos años es la FAB (francoamericobritánica) (3), fundamentalmente morfológica y que clasifica en:

- L1. Población de linfoblastos relativamente homogénea, células pequeñas con citoplasma escaso, cromatina fina, núcleo de forma regular y nucleolos poco prominentes. Supone más del 80% de los casos pediátricos de LLA.
- L2. Población de linfoblastos heterogénea en su tamaño, patrón de cromatina y forma del núcleo con células relativamente grandes; el citoplasma constituye el 20% o más del tamaño celular.
- L3. Población de linfoblastos de tamaño grande con núcleos de tamaño uniforme y

cromatina fina con nucleolos prominentes. El citoplasma celular es abundante, con vacuolas y basofilia intensa. Resulta la menos común (representa solamente el 3-4% de los casos de LLA pediátricos).

Esta clasificación actualmente sólo tiene un valor histórico debido a que las variantes LLA1 y LLA2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la variante LLA3, inmunofenotípicamente reconocida como LLA-B, en la actualidad se reconoce como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. Por ello la OMS considera tres grandes grupos dentro de las LLA:

- LLA de precursores B.
- LLA de precursores T.
- LLA de Burkitt.

Hoy la clasificación inmunofenotípica distingue dos grandes grupos: LLA de estirpe B (pro-B, pre-B común, pre-B y B) y de estirpe T (pro-T, pre-T, tímica cortical y tímica madura). Así, los antígenos de diferenciación celular (CD) CD2+, CD3+, CD5+ y CD7+ caracterizan el linaje T, mientras que CD19+, CD10+ y CD22+ son propios de la línea B.

FÁRMACO	DÍAS
Inducción: Vincristina 1,5 mg/m ² (máx. de 2) i.v. Daunorrubicina 120 mg/m ² i.v. Prednisona 60-30-15 mg/m ² i.v./v.o. Ciclofosfamida 1.000 mg/m ² i.v. Asparraginasa 5.000 UI/ m ² i.m. Triple intratecal	1, 8, 15 y 22 1 (IC 48 horas) 1-28, 29-32, 33-36 15 14-32 1, 15
Consolidación: Metotrexato 5.000 mg/m ² i.v. (IC 24 horas) Ara-C 1.000 mg/m ² i.v./12 horas 6-mercaptopurina 30 mg/m ² v.o. Triple intratecal	36, 50, 64 78, 79 36-78 36, 50, 64, 78
Mantenimiento: 6-mercaptopurina 60 mg/m ² /día v.o. Metotrexato 20 mg/m ² i.m./v.o.	Diario (2 años) Semanal (2 años)
Reinducciones (mensuales durante los 6 primeros meses de mantenimiento): Vincristina: 1,5 mg/m ² (máx. de 2) i.v. Prednisona: 40 mg/m ² v.o. (7 días/mes) Triple intratecal (10 dosis durante los 4 primeros meses de mantenimiento)	

IC: infusión continua intravenosa; SHOP: Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas; Triple intratecal: metotrexato, citarabina (Ara-C) e hidrocortisona.

Tabla 3. *Esquema LLA/SHOP-2005 (niños > 1 año). Riesgo estándar*

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en las LLA son: numéricas (hipodiploidía e hiperdiploidía) o estructurales t(8;14), t(8;22), t(2;8), t(9;22), t(4;11) y t(12;21); éstas afectan, respectivamente, a los genes de fusión c-myc, BCR/ABL, MLL y TEL-AML1 (7).

El conocimiento de estos factores pronóstico (tabla 2) lleva a clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo en los que se aplican tratamientos de distinta intensidad: bajo, intermedio y alto, aunque en la práctica se suele unir a los pacientes de riesgo bajo e intermedio, sin ninguno de los factores pronóstico desfavorables citados con anterioridad, en un solo grupo (riesgo estándar). Para las LLA de riesgo estándar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años es del 50-60% y para las de alto riesgo del 30-35%.

El tratamiento comprende cuatro fases: inducción, consolidación o intensificación, mantenimiento y profilaxis del SNC (8).

El tratamiento de inducción es similar en los distintos grupos de riesgo e incluye la administración en las primeras 4 semanas de cuatro principios activos: prednisona o dexametaxona, vincristina, asparraginasa (L-ASA, pegilada o no) y una antraciclina (generalmente daunorrubicina). En determinados protocolos de pacientes pediátricos de riesgo estándar no se administra la antraciclina y en LLA-T parece útil la inclusión de la ciclofosfamida o el Ara-C. Algunos de los esquemas más utilizados son los de los grupos PETHEMA y SHOP (tabla 3). Con ellos se alcanza la respuesta completa (RC) en el 95-97% de los niños. La primera estimación de la respuesta se hace a los 14 días de iniciado el tratamiento; las remisiones tardías son de peor pronóstico (3).

La LLA Ph+, aunque poco frecuente en niños, es una forma muy agresiva y con mal pronóstico. A la QT estándar se le asocia imatinib desde la inducción (9).

Si se emplea daunorrubicina el corticoide que debe usarse es la prednisona debido a un mayor riesgo de infección fúngica cuando la daunorrubicina se combina con dexametasona.

La consolidación es un período de administración de QT de forma intensiva que se realiza tras la inducción para acabar con la enfermedad mínima residual (EMR) y evitar la recaída (1).

El tratamiento se ajusta en función del riesgo de recidiva y suele estar basado en varios bloques de consolidación en los que se incorporan fármacos como el metotrexato y la citarabina en dosis altas, el tenipósido, la mercaptopurina o la L-ASA si ésta no se ha utilizado en la inducción. Posteriormente también es posible emplear esquemas de reinducción con uno o más ciclos de QT con los mismos fármacos que en la inducción o con ligeras variaciones (2).

Existen diversos esquemas de consolidación; aún no se ha determinado el régimen óptimo.

La intensificación con metotrexato y rescate con ácido folínico reduce la probabilidad de recidivas testiculares en varones y puede tener un efecto positivo en recidivas hematológicas (10).

Sin tratamiento de mantenimiento la mayoría de los niños recaería por la existencia de EMR.

Se benefician de este tratamiento todos los tipos de LLA excepto la de células B maduras (*Burkitt-like*). El tratamiento suele consistir en QT continua con 50-75 mg/m²/día v.o. de mercaptopurina y 20 mg/m²/semana i.v./i.m. de metotrexato (1). En algunos protocolos puede ir acompañado de reinducciones (mantenimiento con refuerzo) con fármacos como vincristina, L-ASA o prednisona, que se ha visto que tienen un impacto positivo en la SLE (3). Tiene una duración aproximada de 2 años. En pacientes sometidos a alo-TPH puede obviarse esta fase de mantenimiento debido al efecto inmunológico de la enfermedad de injerto contra leucemia,

especialmente evidente en el caso de donante no emparentado, y a la existencia de otras alternativas postalo-TPH, como la infusión de linfocitos del donante. En pacientes con LLA Ph+ se está investigando el papel de los inhibidores tirosín-quinasa (ITK) como terapia de mantenimiento post-TPH.

Existe un polimorfismo genético en la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT) que metaboliza mercaptopurina a sus metabolitos inactivos; el 89% de las personas de raza blanca es homocigoto para el alelo funcionante y metaboliza adecuadamente las tiopurinas, el 11% es heterocigoto y portador de una variante alélica inactiva. Algunas de estas personas sufren toxicidad con las dosis habituales; el principal problema se plantea en la pequeña proporción de pacientes (1/300) homocigotos para variantes alélicas inactivas, en los que es necesario disminuir un 90% la dosis para evitar toxicidades graves (11-13).

La mayor parte de los niños con LLA tiene enfermedad subclínica en el SNC al diagnóstico, por lo que hay que realizar una profilaxis del SNC con QT intratecal, principalmente metotrexato solo o combinado con citarabina y esteroides. Las dosis de QT intratecal debe ajustarse a la edad del paciente.

El tratamiento con radiación se asocia con una significativa deficiencia del crecimiento que perjudica el desarrollo intelectual. En la actualidad se utiliza en las recaídas en el SNC y como primera línea sólo en niños con LLA de células T.

En los pacientes pediátricos se valorará a usar el alo-TPH en pacientes de alto riesgo: Ph+, t(4;11), fallo en alcanzar RC (EMR \geq 1% el día +35) o presencia de EMR > 0,1% tras los bloques de consolidación/intensificación. También puede ser una alternativa terapéutica en la leucemia del lactante (niños < 1 año) en RC1.

El tratamiento de la recaída depende del tiempo que tarde en producirse.

En pacientes pediátricos las recaídas medulares presentan peor pronóstico que las únicamente extramedulares y con tratamientos de inducción parecidos a los iniciales se consiguen tasas de RC2 en el 80% de los casos. Se aconseja especialmente la QT en recaídas extramedulares intermedias (2-3 años) y en recaídas tardías (> 3 años). Por el contrario, el alo-TPH de familiar idéntico o de donante no emparentado (como segunda opción) constituye la mejor alternativa para las recaídas precoces (< 2 años) o para las intermedias medulares. Nuevos fármacos, como la nelarabina o la clofarabina, han demostrado utilidad en esta situación (9). Para las LLA refractarias las opciones pasan por el alo-TPH o por el empleo de los nuevos fármacos antes mencionados (14). La nelarabina está aprobada para el tratamiento de pacientes con LLA-T que no hayan respondido o hayan recaído tras la terapia con al menos dos regímenes de QT, mientras que la clofarabina lo está para la LLA de pacientes pediátricos que han presentado una recaída o son refractarios al tratamiento después de haber recibido dos regímenes terapéuticos previos (15, 16).

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

La mayoría de las LMA es idiopática. Entre los factores etiológicos conocidos se encuentran: la exposición crónica al benceno o a las radiaciones ionizantes, el tratamiento previo con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, síndromes mielodisplásicos y determinadas enfermedades con anomalías cromosómicas, como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia y los síndromes de Bloom, Down, Kostmann o Klinefelter.

Las LMA son proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) de estirpe mielóide cuya acumulación se acompaña de la disminución en la producción de los elementos mieloides normales. Los signos y síntomas se presentan por la ausencia de las células maduras que produce normalmente la médula ósea, incluidos los granulocitos y las plaquetas.

Existen manifestaciones clínicas causadas por la insuficiencia medular (pancitopenia): anemia, neutropenia (30-50% de los pacientes presentan fiebre al diagnóstico) y trombopenia. Otras manifestaciones clínicas extramedulares son:

- a) Afectación del SNC (fundamentalmente meníngea y con las variantes M4 y M5) y leucostasis (cefalea, confusión y coma).
- b) Piel: infiltración cutánea y cloromas.
- c) Mucosa oral y encías (hipertrofia gingival en M4 y M5).
- d) Otros: esplenomegalia, leucostasis pulmonar y afectación del nervio óptico (ceguera).

En la variante M3 (promielocítica) se produce liberación de tromboplastinas, causantes de la coagulación intravascular diseminada (CID) (17).

La primera de las clasificaciones de la LMA fue la del grupo FAB y se basó inicialmente en criterios morfológicos y citoquímicos; posteriormente, con la incorporación de las técnicas de citometría de flujo, se incorporó también el inmunofenotipo. Los distintos subtipos han mostrado diferencias en el pronóstico y en la respuesta a la terapia:

- M0 indiferenciada: blastos indiferenciados que expresan antígenos mieloides.
- M1: blastos inmaduros.
- M2: blastos maduros. En ella es frecuente la t(8;21). Buen pronóstico.
- M3 (leucemia promielocítica aguda: LPA): promielocitos hipergranulares y presencia de bastones de Auer, t(15;17). Buen pronóstico.
- M4: mielomonocítica.
- M5: monocítica.
- M6: eritroleucemia. Mal pronóstico.
- M7: megacariocítica. Mal pronóstico.

Hoy la clasificación de la OMS (actualizada en 2008) es la más utilizada ya que considera da-

GRUPOS PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	MUTACIONES MOLECULARES
Favorable	t(8;21), inv(16), t(16;16)	Citogenética normal con mutación aislada de NPM1
Intermedio	Cariotipo normal +8 (única) t(9;11) (única)	Mutaciones de c-kit en pacientes con t(8;21) o inv(16)
Desfavorable	Cariotipo complejo con ≥ 3 anomalías -5, -7, 5q-, 7q- Anomalías de 11q23, excluido t(9;11) inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22) están excluidos	Citogenética normal con mutaciones de FLT3

* Corresponde a *Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leucemia*. NCCN v.1.2009. Según otras clasificaciones y autores, algunas de las alteraciones citogenéticas pueden aparecer en un grupo pronóstico distinto.

Tabla 4. *Grupos pronóstico en LMA*

tos clínicos, morfológicos, citocímicos y citogenéticos. Estratifica las LMA en cinco grupos principales:

a) LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes, como la t(15;17), t(8;21), inv(16) o anomalías del cromosoma 11q23 que afectan al gen MLL.

b) LMA con displasia multilineal, secundaria o no a un SMD previo.

c) LMA secundarias, relacionadas con tratamiento quimioterápico previo.

d) Otras LMA.

e) LA de línea ambigua.

Además, la OMS también cambió el umbral para diferenciar un SMD de una LMA, de tal forma que la infiltración blástica en MO debe ser superior al 20%, en lugar del 30% en clasificaciones anteriores, para considerar el diagnóstico de LMA. No obstante, la OMS permite diagnosticar una LMA con independencia del porcentaje de blastos en MO en pacientes con hematopoyesis anormal y presencia de alteraciones citogenéticas como t(15;17), t(8;21) o inv(16).

Según las anomalías genéticas se estratifica a los pacientes en distintos grupos pronósticos (tabla 4):

La t(15;17), típica de la LPA (subtipo M3 de la clasificación FAB), confiere también un pronóstico favorable.

A las alteraciones citogenéticas se unen otros factores, como las mutaciones o la sobreexpresión de genes específicos, como FLT3, MLL o c-kit, que confieren un pronóstico adverso. Por el contrario, otras alteraciones moleculares, como las que afectan a NPM1 o CEBPA, se asocian a mejor pronóstico, siempre que no se asocien a alteraciones en FLT3 (17).

La dificultad en la obtención de una RC con el tratamiento conlleva también peor pronóstico.

El objetivo del tratamiento es conseguir alcanzar la RC y evitar la recidiva. Se divide en dos fases: tratamiento de inducción y de postremisión (consolidación o intensificación); el mantenimiento sólo ha demostrado ser eficaz en la leucemia promielocítica M3. En general se habla de RC morfológica cuando los blastos en MO son $< 5\%$, existe recuperación hematológica en la sangre periférica (neutrófilos $> 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$), no aparecen

bastones de Auer y no hay evidencia de enfermedad extrahematológica. Aunque existen otros métodos más específicos (inmunológicos y moleculares) para definir la RC, no se utilizan de forma rutinaria ni están suficientemente validados.

La profilaxis en el SNC es controvertida ya que la incidencia de enfermedad en el SNC es mucho menor en la LMA; algunos protocolos usan citarabina intratecal cada 8-12 semanas.

Los fármacos más empleados en la inducción son la citarabina (Ara-C) en combinación con una antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina). La adición de fármacos como el etopósido es frecuente en determinados esquemas terapéuticos, aunque existe poca evidencia de su posible beneficio. Un esquema clásico en el tratamiento de inducción de la LMA es el 7+3, 7 días de tratamiento con Ara-C a dosis estándar y 3 días de antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina); pero existen diversas modificaciones de este esquema, como el ICE, 7+3+7, HIDAC +3+7 (17).

Durante el tratamiento de inducción de la LMA puede aparecer el síndrome de lisis tumoral producido por la destrucción masiva de células, que se caracteriza por aumento del ácido úrico, hiperfosfatemia, hiperkaliemia e hipocalcemia. Es necesario mantener una adecuada hidratación para evitar la insuficiencia renal y administrar alopurinol (300 mg/día v.o.) o rasburicasa (0,2 mg/kg/día i.v. de 5 a 7 días).

Se utiliza ácido all-trans retinoico (ATRA) (25 mg/m² v.o. fraccionado en dos dosis hasta 30 días después de alcanzar la RC con un máximo de 90 días) en el caso de leucemia promielocítica M3 en asociación con 12 mg/m² de idarrubicina los días 1, 3, 5 y 7. En la leucemia promielocítica se produce la traslocación t(15;17); el ATRA parece que induce la diferenciación de estas células (3).

Si el paciente tiene un donante adecuado se recomienda el trasplante de médula una vez que

se consigue la RC; también está indicado en caso de LMA en recidiva.

El pronóstico de niños con LMA es mejor que para adultos pero peor que para los diagnosticados de LLA.

El porcentaje de largos supervivientes con LMA es aproximadamente del 30-40%, superando más del 50% en trasplante de médula de un donante compatible.

Las toxicidades a largo plazo en pacientes con LMA o LLA incluyen: cardiotoxicidad por antraciclinas, LMA secundaria, densidad ósea disminuida por corticoides y leucoencefalopatía por metotrexato.

TUMORES PEDIÁTRICOS

Tumores del SNC

Representan la neoplasia sólida más común en la edad pediátrica (3, 18). Se trata del segundo tipo de cáncer más frecuente en niños (1, 4); supone el 20-30% de las neoplasias infantiles (3, 4), con mayor predominio en niños de raza blanca y, por sexos, en niños que en niñas (3).

En la edad pediátrica los tumores cerebrales representan el grupo de mayor incidencia dentro de los tumores sólidos. Cabe destacar el predominio de los tumores embrionarios y de localización infratentorial, sobre todo en la primera década de la vida, exceptuando las localizaciones supratentoriales de los lactantes. A partir de los 10 años hay un predominio de gliomas o astrocitomas y aumentan las localizaciones supratentoriales, como sucede en los adultos (3).

Constituye un conjunto de tumores clínica y patológicamente muy heterogéneos (3); los más comunes son los astrocitomas (40%), meduloblastomas (20%) y gliomas del tronco cerebral (10-20%).

MEDULOBLASTOMA

Predomina en niños con una mediana de edad de 5-6 años. Por sexo es más común en niños en una proporción 2:1.

T	
T1	Menor de 3 cm de diámetro, localizado en línea media del vermis, techo del IV ventrículo y, menos frecuentemente, hemisferios cerebelosos
T2	Mayor de 3 cm, invadiendo alguna estructura adyacente o parcialmente llenando el IV ventrículo
T3	Tumor invadiendo dos estructuras adyacentes o llenando completamente el IV ventrículo, con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luschka, produciendo hidrocefalia
T3b	Tumor superando el IV ventrículo
T4	Tumor atravesando el acueducto de Silvio y envolviendo III ventrículo, mesencéfalo o médula cervical
M	
M0	No crecimiento subaracnoideo o metástasis hematógenas
M1	Células tumorales microscópicas encontradas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Crecimiento nodular en cerebelo, espacio subaracnoideo o III o IV ventrículo
M3	Crecimiento nodular en el espacio espinal subaracnoideo
M4	Metástasis extraneuroaxial

Tabla 5. *Clasificación de Chang de los meduloblastomas*

El meduloblastoma se engloba dentro del grupo de los tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET), que son altamente celulares, compuestos de pequeñas células redondeadas u ovals con núcleo hipercromático (19).

Aparece normalmente en la línea media del vermis cerebeloso con extensión variable en IV ventrículo, hemisferio cerebeloso y tallo cerebral.

Los signos y síntomas precoces de la enfermedad son los debidos al aumento de presión intracraneal: dolor de cabeza, emesis, letargia e hidrocefalia secundaria a la afectación del IV ventrículo. Los síntomas más tardíos son ataxia, diploidía, estrabismo y debilidad.

La clasificación de mayor aceptación es la de Chang (tabla 5).

El estadio T no tiene valor pronóstico pero un estadio M alto se asocia con supervivencia reducida.

Los factores pronóstico favorables corresponden a niños mayores de 3 años con enfermedad localizada que se reseca de forma completa o casi completa.

Los factores de mal pronóstico se refieren a niños menores de 3 años con enfermedad extendida, resección quirúrgica que deja más de 1,5 cm² de tumor residual, diploidía del ADN, amplificación de c-MYC y deleciones de 17p.

Respecto al tratamiento, la cirugía completa o cercana a la resección completa (< 1,5 cm² de tumor residual) tiene importancia crítica en el desarrollo posterior de la enfermedad. La estadiación por cirugía se realiza con RMN para determinar la extensión de la resección quirúrgica y la presencia de enfermedad residual. También hay que hacer una biopsia de médula ósea por la posibilidad de que exista enfermedad metastásica.

La irradiación craneoespinal post-quirúrgica es curativa en aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo el tejido cerebral inmaduro resulta extremadamente sensible a la ra-

diación y debe evitarse durante los 2 primeros años de vida y preferentemente durante los 5 primeros años (20).

Para prevenir o reducir los efectos de la radioterapia (RT) se han investigado distintas opciones, como disminuir la dosis un 10-20%, pero no se consigue controlar el tumor, o el hiperfraccionamiento (dividir la dosis total diaria en dos o más fracciones en el mismo día con un intervalo de varias horas), que se ha visto que es igual de efectivo y probablemente menos tóxico.

La QT se utiliza en pacientes de alto riesgo y también en jóvenes para evitar la irradiación. En pacientes de bajo riesgo se utiliza QT en combinación con RT para disminuir la dosis de ésta. Los agentes quimioterápicos que se usan son: cisplatino, carboplatino, vincristina, prednisona, ciclofosfamida, etopósido, lomustina y topotecán. El momento de comenzarla, las combinaciones y las secuencias de la QT no están estandarizadas. No está claro si la QT supone algún beneficio para la supervivencia en pacientes de bajo riesgo (20).

Los regímenes que comúnmente se emplean son:

CVP:

- Vincristina 1,5 mg/m² i.v./semana durante 3 semanas.
- Lomustina 100 mg/m² v.o. 1 día.
- Prednisona 40 mg/m² v.o. durante 14 días.

Régimen Philadelphia:

- Cisplatino 90 mg/m² i.v. 1 día.
- Lomustina 100 mg/m² v.o. 1 día.
- Vincristina 1,5 mg/m²/semana durante 3 semanas.

o combinaciones de cisplatino y etopósido seguido de ciclofosfamida y vincristina (20).

El uso de altas dosis de QT seguido de trasplante autólogo de médula ósea se ha ensayado en niños menores de 2 años para retrasar la irradiación y parece ser útil si el paciente tiene una resección quirúrgica total. Actualmente se

están investigando altas dosis de QT con rescate de células stem para pacientes con mal pronóstico.

La supervivencia de este tumor es del 60% y llega al 80% después de tratamiento con cirugía, radiación y QT (20).

ASTROCITOMA

Supone el 40% de los tumores del SNC en niños; de éstos, el 26% corresponde a astrocitomas supratentoriales y el 17% a infratentoriales o cerebelosos. Por sexos es más común en niños, con un ratio 2:1 (18).

La mayoría de los astrocitomas es de bajo grado o crecimiento lento, mientras que un 20% es de alto grado o maligno (astrocitomas anaplásicos o glioblastomas).

Se presentan dos tipos de histologías: el 80-85% corresponde a astrocitomas pilosos juveniles y el resto a difusos.

Los síntomas se deben al aumento de la presión intracraneal y dependen de la localización anatómica: dolor de cabeza, alteraciones de la visión, mareos, letargia y emesis.

Los astrocitomas malignos y los glioblastomas constituyen el grupo de tumores pediátricos del SNC con peor pronóstico. A mayor edad de los pacientes el pronóstico resulta peor.

Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radiación y QT.

El astrocitoma cerebeloso se trata con la resección quirúrgica. El objetivo de la cirugía consiste en realizar la máxima resección posible en el caso del astrocitoma maligno y el glioblastoma (18). El pronóstico depende de la extensión de la resección: si se hace completa se consigue un porcentaje de supervivencia a los 10 años del 69-100% y si es incompleta baja al 67-87%.

La radiación prolonga el tiempo libre de progresión tras la resección incompleta de los as-

trocitomas de alto grado (glioblastoma y astrocitoma maligno), aunque su indicación resulta controvertida por los efectos adversos y se debe evitar en niños menores de 5 años si es posible.

Los agentes quimioterápicos que se utilizan son: cisplatino, carboplatino, etopósido, vincristina y carmustina; el carboplatino es el agente más activo en este tipo de tumores. Se usa QT en pacientes de alto grado, cirugía en los pacientes de bajo grado y QT para el caso de recurrencias no manejables quirúrgicamente o cuando no se pueda administrar RT.

Un régimen comúnmente empleado es:

- Carboplatino: 175 mg/m²/semana durante 4 semanas.
- Vincristina: 1,5 mg/m²/semana (0,05 mg/kg si el peso < 12 kg).

La temozolamida y los inhibidores de la angiogénesis están actualmente en investigación debido a los resultados que han demostrado en pacientes adultos.

GLIOMA DEL TRONCO CEREBRAL

Aparece principalmente a los 5-10 años de edad y no hay diferencias de incidencia por sexo.

El puente de Varolio es la localización más frecuente, aunque los tumores también pueden aparecer en médula y cerebro medio.

Se trata de un tipo de tumor donde rara vez se produce aumento de la presión intracraneal si no es en fases muy avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes son la paresia del músculo extraocular y la diplopía, con o sin debilidad facial. También se pueden producir cambios en la personalidad, como irritabilidad o depresión.

Los gliomas se clasifican en diversas categorías:

- Infiltrativo difuso: generalmente aparece en el puente de Varolio y se asocia con mal pronóstico, con una mediana de supervivencia menor de 1 año.
- Focal: generalmente aparece en el cerebro medio o la médula, sin evidencia de infiltración o edema. Su pronóstico es bueno si la cirugía es accesible.
- Otras categorías menos frecuentes: cístico y exofítico.

Las opciones terapéuticas abarcan cirugía, RT y QT.

Los tumores focales, algunos císticos y exofíticos, son susceptibles de cirugía agresiva. El objetivo es eliminar todo el tumor posible pero con la limitación de preservar la función neurológica.

Los tumores infiltrativos difusos se tratan principalmente con radiación para el control y la paliación de los síntomas neurológicos. Dosis superiores a 50 Gy producen una mejora clínica inicial pero raramente mejora la supervivencia a largo plazo. Dosis superiores a 60 Gy no se utilizan ya que producen una toxicidad no tolerable.

La combinación de QT y RT se usa tanto en el tratamiento inicial como en las recurrencias pero no ofrece ventajas en la supervivencia en la enfermedad infiltrativa.

Una de las combinaciones más activas es la de carboplatino y vincristina.

Neuroblastoma

Ocurre principalmente en niños menores de 5 años. La mediana de edad al diagnóstico es de 22 meses, un 36% de los casos se desarrolla antes del año y un 90% antes de los 5 años de edad.

En la infancia es el tumor sólido extracraneal más común (representa el 8-10% del cáncer in-

Estadio I	Tumor localizado, con excisión tumoral completa, con o sin enfermedad microscópica residual, ganglios ipsilaterales negativos al microscopio
Estadio 2A	Tumor localizado, con resección incompleta, ganglios ipsilaterales negativos al microscopio
Estadio 2B	Tumor localizado, con resección completa o incompleta, ganglios ipsilaterales positivos y ganglios contralaterales negativos al microscopio
Estadio 3	Irreseccable unilateral, tumor infiltrando a través de la línea media, con o sin afectación ganglionar regional; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios contralaterales; o tumor en la línea media* con afectación bilateral por infiltración irreseccable o ganglionar
Estadio 4	Tumor primario, con diseminación a ganglios linfáticos a distancia, hueso, médula ósea, hígado, piel y otros órganos (excepto los definidos como 4S)
Estadio 4S	Tumor primario localizado, con diseminación limitada a piel, hígado y/o médula ósea. Usualmente hiperdiploidía y sin amplificación N-myc. La afectación medular debe ser mínima

* La línea media la define la columna vertebral.

Tabla 6. *Estadaje del neuroblastoma*

fantil) y supone el tumor más frecuente en lactantes (14).

Por sexos es más común en niños que niñas en una proporción 1,2:1.

La causa se desconoce. Se asocian al neuroblastoma ciertas anomalías citogenéticas y moleculares. Las anomalías citogenéticas más comunes son delección o reordenamiento del brazo corto de los cromosomas 1 o 17 (18).

Para los lactantes un índice ADN > 1 se asocia con bajo estadio de la enfermedad y un índice = 1 con estadios avanzados.

Múltiples copias del oncogén N-myc, localizado en el cromosoma 2, se asocian con estadios avanzados de la enfermedad y con mal pronóstico. La amplificación de N-myc, encontrada aproximadamente en el 25% de los pacientes, es intrínseca a la especificidad tumoral. Si, por el contrario, la amplificación no se encuentra al diagnóstico, no aparecerá a lo largo de la enfermedad. Las delecciones 1p o 11q se asocian también a peor pronóstico.

El neuroblastoma se origina en la médula adrenal o en sitios paraespinales donde el tejido del sistema nervioso simpático está presente (18).

Se trata de una de las neoplasias cuyas células se caracterizan por ser pequeñas, redondeadas y de color azulado y debe distinguirse de otros tumores, como sarcoma de Ewing, LNH y rhabdomyosarcoma, por una variedad de tinciones inmunohistoquímicas.

El 65% de los neuroblastomas es abdominal y el 20% torácico.

Existe una predisposición genética en un 1-2% de casos familiares; éstos tienden a ser tumores primarios múltiples y aparecen en edades más precoces. Se ha visto mayor frecuencia de neuroblastoma en pacientes con neurofibromatosis, síndrome de Beckwith Wiedemann y nesidioblastosis.

El factor pronóstico favorable más importante es la edad menor de 1 año, con porcentajes de supervivencia superiores al 95%. Otros factores pronóstico positivos son: hiperdiploidía, número normal de copias de N-myc, bajo LDH, baja ferritina, alto ratio VMA/HVA (ácido vanilmandélico/ácido homovandélico), enolasa neuronal-específica < 100 ng/ml y expresión de H-ras p21 o gen TRK (4, 14). Los pacientes en los que se presenta la enfermedad en la segunda década de la vida, aunque son un porcentaje muy pequeño, tienen muy mal pronóstico (7).

El sistema internacional de estadificación del neuroblastoma (INSS) lo clasifica en los estadios que aparecen en la tabla 6.

En el momento del diagnóstico el 78% de los niños y el 43% de los lactantes presentan estadios 3 o 4 de la enfermedad.

La supervivencia a los 5 años para lactantes es del 83%, para niños de 1-4 años del 55% y para niños de 5-9 años del 40%. La SLE a los 2 años para pacientes con estadios 3 o 4 es del 10-30% y para los estadios 1, 2 y 4S del 75-90%.

La presentación clínica del neuroblastoma varía por localizaciones anatómicas. La presencia de una masa abdominal es frecuentemente el primer signo de enfermedad. Aproximadamente el 70% de los pacientes tiene enfermedad metastásica (nódulos linfáticos, hueso, médula e hígado) al diagnóstico.

El neuroblastoma puede aparecer en cualquier localización a lo largo del tracto simpático. La presentación más común es como masa abdominal (65%), en una glándula adrenal o en un ganglio paraespinal. Otras localizaciones se dan en el área paraespinal del tórax, cuello y pelvis. Hay evidencia de propagación más allá del sitio primario en el 68% de los niños mayores de 1 año de edad. Los lugares más comunes de diseminación son: ganglios linfáticos, médula ósea, hueso, hígado y piel.

Las catecolaminas urinarias, VMA y HVA, están elevadas en el 85-90% de los pacientes. Más importante es el ratio VMA:HVA, pues mejora el pronóstico cuanto mayor es. La enolasa neuronal específica está elevada en un 95% de los pacientes con enfermedad diseminada pero no en pacientes con enfermedad localizada; sin embargo no es específica para neuroblastoma y puede estar elevada en otros tumores de origen neuronal.

Además las células del neuroblastoma producen ferritina, que está elevada en el 50% de los pacientes con estadios 3 y 4 de la enfermedad.

El tratamiento por estadios es (7):

- Estadio 1 (tumor con resección completa y ganglios negativos): la resección quirúrgica cura a más del 90% de los pacientes. Estudios recientes han demostrado que la cirugía sola es suficiente, incluso si los factores biológicos son desfavorables y queda enfermedad microscópica después de la cirugía. A diferencia de otras enfermedades malignas, el neuroblastoma residual microscópico raramente resulta en recurrencia. Si estos pacientes la presentaran después de la cirugía hay un alto porcentaje de rescates realizando nuevamente cirugía con QT y RT. Si existe amplificación de N-myc algunos autores recomiendan QT adyuvante (1, 3, 7).
- Estadio 2A, lactantes 2B y 3: la cirugía es lo primero que se debe practicar. La supervivencia a largo plazo varía del 75 al 90% dependiendo de la edad y la terapia. La QT se utiliza cuando existe amplificación de N-myc o recurrencia e incluye ciclofosfamida y doxorubicina y, en caso de fracaso, cisplatino y etopósido. La RT puede ser útil si queda enfermedad residual después de una segunda cirugía.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Ciclofosfamida: 150 mg/m²/día durante 7 días.
- Doxorubicina: 35 mg/m² día 8.

Repetir cada 21 días, 5 ciclos.

- Estadio 2B, 3 (tumor con ganglios positivos): solamente existe diseminación de la enfermedad en los ganglios linfáticos, con un porcentaje de curación del 50-70% con terapia intensiva. La combinación de cirugía, QT y posiblemente RT está indicada en estos estadios. La QT incluye ciclofosfamida, doxorubicina, carboplatino o cisplatino y etopósido.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Vincristina: 1,5 mg/m² i.v. día 1.

- Cisplatino: 80 mg/m² IC de 24 horas día 1.
- Etopósido: 200 mg/m² i.v. día 3.

Alternando con:

- Vincristina: 1,5 mg/m² i.v. día 1.
 - Ciclofosfamida: 600 mg/m² i.v. día 1.
 - Etopósido: 200 mg/m² día 1.
 - Carboplatino: 500 mg/m² día 1.
- Estadio 4: los pacientes con enfermedad diseminada constituyen el grupo mayor de pacientes, el que peor responde a QT y el de peor pronóstico. Incluso con tratamiento agresivo los porcentajes de supervivencia no superan el 20%. Los tratamientos actuales incluyen una fase de inducción agresiva, seguido por otra de consolidación también con QT intensiva o altas dosis de QT con irradiación corporal y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los estudios que comparan QT de acondicionamiento sola o con irradiación corporal total sugieren mejores resultados con irradiación y mejoran la supervivencia libre de recurrencias. Actualmente la eficacia del trasplante en tándem se está evaluando.

Algunos protocolos utilizan bioterapia con agentes como el ácido retinoico (160 mg/m²/día x 14 días x 4 ciclos), que puede provocar la diferenciación de células del neuroblastoma. Los lactantes con enfermedad en el estadio 4 y sin amplificación de N-myc tienen un curso de la enfermedad menos agresivo y responden a QT de menor intensidad.

Uno de los esquemas de tratamiento posible es:

- Ciclofosfamida: 2 g/m²/día días 1-2.
- Doxorrubicina: 25 mg/m² días 1-3.
- Vincristina: 0,67 mg/m²/día IC días 1-3.

Alternando con:

- Cisplatino: 50 mg/m²/día días 1-4.
- Etopósido: 200 mg/m²/día días 1-3.

- Estadio 4S: el curso clínico lo determinan la edad y la afectación del hígado al diagnóstico. Si existe ampliación de N-myc se trata como si fuera de alto riesgo. La resección quirúrgica sola es curativa en muchos casos, con un porcentaje de supervivencia en torno al 95%. La QT se reserva para casos de rápida progresión de la enfermedad, especialmente si existe compromiso respiratorio por esplenomegalia.

Si hay afectación espinal, la QT es la modalidad de tratamiento más segura y efectiva.

Tumor de Wilms

También conocido como "nefroblastoma o tumor renal embrionario", supone la práctica totalidad de las neoplasias renales de la infancia (3) y el 6% de los tumores infantiles. Por sexo es una enfermedad menos común en niños, con una distribución de 0,6:1. La mediana de edad del tumor unilateral en niños es de 41,5 meses y de 46,9 en niñas. Para tumores bilaterales la mediana de edad es de 29,5 meses en niños y de 32,6 en niñas (1).

La incidencia es tres veces mayor para afroamericanos que para caucásicos; la incidencia más baja se da en los asiáticos (1).

Aparece como resultado de una pérdida de funcionalidad de genes supresores de tumores y no tanto por activación de oncogenes. El gen WT1 (supresor de tumores) se requiere para el desarrollo genitourinario normal. La delección del cromosoma WT1 localizado en el cromosoma 11 sugiere un origen genético del tumor de Wilms. También se asocia con la delección del WT2, una aberración cromosómica del 11p15; también se han documentado otras anomalías cromosómicas en 17q y 19q (7).

Se asocia también con diversas anomalías físicas, como aniridia y síndromes de Beckwith Wiedemann y de Denys-Drash.

La transmisión familiar tiene lugar en el 1-2% de los casos (1).

La mayoría de los tumores de Wilms es unicéntrica, algunos son multifocales y solamente un 7% es bilateral. Suele aparecer una masa esférica muy demarcada y no se presentan calcificaciones.

Una histología favorable se encuentra en el 85% de los casos con tejido bien diferenciado.

Las histologías desfavorables suponen el 15% y son de células claras o anaplásicas. La anaplásica es rara en niños menores de 2 años, pero ocurre en un 13% de los pacientes mayores de 5 años.

Los tumores rabdoides aparecen normalmente en niños menores de 2 años y tienen gran capacidad para metastatizar. Los lugares más comunes de metástasis a distancia son pulmón, hígado y ganglios linfáticos regionales.

El 1,5% de los casos tiene más de un familiar con tumor de Wilms; estos casos son autosómicos dominantes con penetrancia variable. Los casos familiares tienden a ser bilaterales o multicéntricos y en edades más precoces. La pérdida de heterocigosidad en 1p y 16q es un factor pronóstico de alto riesgo para recaída o fallo del tratamiento primario.

La presentación suele ser una masa abdominal asintomática que se descubre en exploraciones y el crecimiento resulta insidioso. Un 20-30% se presenta con síntomas sistémicos: dolor abdominal, hematuria e hipertensión secundaria a renina.

El diagnóstico diferencial entre neuroblastoma y tumor de Wilms es que el neuroblastoma desplaza el riñón y aparecen calcificaciones; en cambio, el tumor de Wilms distorsiona el sistema colector urinario.

Se clasifica en cinco estadios:

- Estadio I: limitado al riñón, se extirpa completamente, con cápsula intacta y sin rotura del tumor. Presenta un 96% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio II: extensión más allá del riñón pero completamente reseccionado, con ganglios linfáticos negativos; extensión regional a través de la superficie de la cápsula renal en tejidos blandos perirrenales, vasos del seno renal con trombos tumorales o derrame local del tumor durante la extracción; y sin márgenes positivos. Presenta un 92% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio III: tumor residual confinado al abdomen con alguno de los siguientes criterios:
 - Ganglios linfáticos positivos.
 - Derrame difuso antes o durante la cirugía.
 - Implantes en superficies peritoneales.
 - Tumor extendido más allá de los márgenes quirúrgicos.
 - Resección incompleta porque infiltra estructuras vitales.

Presenta un 87% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio IV: metástasis en hígado, pulmón, hueso o cerebro o en ganglios linfáticos fuera del abdomen. Presenta un 75% de supervivencia a los 4 años.

- Estadio V: tumor bilateral.

Un 15% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico.

El tumor de Wilms en general tiene un excelente pronóstico; el peor pronóstico lo presentan los pacientes con metástasis e histología desfavorable, con un 55% de supervivencia (4).

La histología es el factor pronóstico más importante, junto con la enfermedad diseminada y la afectación de ganglios linfáticos.

La cirugía supone el pilar principal del tratamiento y es necesario realizar nefrectomía con una resección completa de la fascia perirenal, con muestreo de los ganglios linfáticos. Posteriormente el resto del tratamiento depende del estadio y de la histología del tumor.

Tratamiento por estadios:

- En los estadios I y II con histología favorable y en el I con histología anaplásica no se recomienda la RT. El tratamiento con QT incluye dactinomicina y vincristina (6):

- Dactinomicina: 0,045 mg/kg/día (máx. de 2,3 mg), comenzando 5 días después de la nefrectomía y posteriormente en las semanas 3, 6, 9, 12, 15 y 18.
- Vincristina: 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg), comenzando 7 días después de la nefrectomía si el peristaltismo se ha restablecido y posteriormente semanalmente hasta un total de 10 dosis; después con la dactinomicina a dosis de 2 mg/m² (máx. de 2 mg) en las semanas 12, 15 y 18.

- En los estadios III y IV con histología favorable y en los estadios II-IV con histología anaplásica focal (6): RT postoperatoria de 1.080 cGy en el lecho tumoral y tratamiento con QT:

- Dactinomicina: 0,045 mg/kg/día (máx. de 2,3 mg), comenzando 5 días después de la nefrectomía y posteriormente en las semanas 6, 12, 18 y 24.
- Doxorrubicina: 45 mg/m² en las semanas 3 y 9 y posteriormente 30 mg/m² en las semanas 15 y 21.
- Vincristina 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg), comenzando 7 días después de la nefrectomía si el peristaltismo se ha restablecido semanalmente hasta 10 dosis y posteriormente 2 mg/m² (máx. de 2 mg) con dactinomicina o doxorrubicina semanalmente durante 24 semanas.

En estadios con histología desfavorable se administra RT postoperatoria de 1.080 cGy en el lecho tumoral. Los esquemas de QT incluyen doxorrubicina, vincristina, etopósido y ciclofosfamida:

- Doxorrubicina: 45 mg/m² en las semanas 0, 6, 12, 18 y 24.
- Vincristina: 1,5 mg/m² (máx. de 2 mg) semanal en las semanas 1 a 8, 10 y 11 y posteriormente 2 mg/m² las semanas 12, 13, 18 y 24.
- Etopósido: 100 mg/m²/día durante 5 días en las semanas 3, 9, 15 y 21.
- Ciclofosfamida: 440 mg/m²/día durante 3 días en las semanas 6, 12, 18 y 24.

En las histologías de tumor rabdoide se realiza cirugía y RT postoperatoria. El uso de agentes quimioterápicos está en desarrollo utilizando altas dosis de carboplatino y etopósido alternando con altas dosis de ciclofosfamida.

Rabdomiosarcoma

Es el cuarto tumor sólido más frecuente en niños; supone alrededor del 3% de todos los cánceres pediátricos. Es el sarcoma de tejidos blandos más común en niños mayores de 14 años (4, 21).

Ligeramente más habitual en niños que en niñas, menos en mujeres afroamericanas en comparación con las caucásicas y menos en niños asiáticos.

Se produce un pico de incidencia a los 2-5 años (2/3 de los casos) y un segundo pico entre los 15 y los 19.

Se trata de un tumor derivado de tejido mesenquimal que imita músculo estriado normal pero puede aparecer en sitios donde no existe éste.

Existen dos alteraciones genéticas:

- Pérdida de heterocigosidad en 11p15 en tumores embrionarios.
- Traslocaciones en tumores alveolares: t(2;13) que afecta a PAX-3 y FKHR y t(1;13) que afecta a PAX-7 y FKHR.

Puede presentarse en cualquier localización anatómica: tracto genitourinario (24%), extremidades (19%), cabeza y cuello (26%), tronco (10%), retroperitoneo (11%) y órbita (9%).

Los dos tipos histológicos más comunes son: embrionario (54%) y alveolar (21%). Se pueden presentar otros tipos: indiferenciado (8%) y botriode (6%).

Los rhabdiosarcomas de células embrionarias (2/3 de los casos) se asemejan a músculo estriado y aparecen más frecuentemente en niños jóvenes con afectación del tracto genitourinario y la zona de cabeza y cuello.

Los de células alveolares (21% de los casos) se asemejan a células del parénquima pulmonar y ocurren más en niños mayores o adolescentes con afectación de tronco y extremidades.

Su incidencia se ve incrementada por la terapia previa con radiación.

Ocurren de forma esporádica pero se pueden dar casos asociados a anomalías genéticas, como el síndrome de Li-Fraumeni, neurofibrosis o síndrome de Beckwith-Wiedemann.

La presentación clínica del rhabdiosarcoma depende de la localización anatómica (7):

- Cabeza y cuello (parameningea o no parameningea): la parameningea presenta peor pronóstico y puede extenderse directamente a las meninges. Se presenta con parálisis de nervios craneales, dolor de cabeza, vómitos e hipertensión.
- Órbita o nasofaringe: aparecen proptosis y oftalmoplejía. El orbital normalmente se diagnostica de forma precoz antes de que metastatice. El de nasofaringe se presenta con obstrucción de senos.
- Tronco: frecuentemente se trata de tumores grandes donde la espina dorsal puede estar afectada.

- Sistema genitourinario: en la vejiga se presenta con hematuria y obstrucción urinaria. En la vagina aparecen desórdenes mucosanguíneos. En la próstata aparecen grandes masas pélvicas. Puede existir obstrucción ureteral y diseminarse rápidamente a pulmones y huesos.

- Extremidades: la mitad es de histología alveolar y la afectación de ganglios linfáticos resulta más común con rhabdiosarcomas alveolares que embrionarios. Se presenta con hinchazón del área.

Los lugares más frecuentes de metástasis son ganglios linfáticos regionales, pulmón, hueso y médula ósea.

Se realiza la estadificación de los pacientes por la extensión de la enfermedad después de la cirugía inicial, realizada por el IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study):

- I A. Localizado y completamente resecado, confinado al lugar de origen.
- I B. Localizado y completamente resecado, infiltra más allá de su origen.
- II A. Localizado, groseramente resecado, enfermedad residual microscópica.
- II B. Enfermedad regional, que afecta a ganglios linfáticos, completamente resecado.
- II C. Enfermedad regional, que afecta a ganglios linfáticos, queda enfermedad residual.
- III A. Enfermedad grande, se realiza biopsia solamente.
- IIIB. Enfermedad grande visible después de una resección del 50%.
- IV. Enfermedad metastásica a distancia al diagnóstico.

El pulmón es el sitio más frecuente de metástasis a distancia.

La incidencia de cada estadio es: I (16%), II (20%), III (48%) y IV (16%).

El pronóstico del rhabdomyosarcoma varía de acuerdo con el estadio y la histología. Globalmente la supervivencia supera el 70% y a los 5 y 10 años difiere en un porcentaje menor del 5%. La variable más importante es el estadio o extensión de la enfermedad al diagnóstico, seguido por la localización del tumor primario. La respuesta al tratamiento también supone un factor crítico (4).

Se estratifica a los pacientes en tres grupos:

- Bajo riesgo (grupos I o II, tumor embrionario): la supervivencia a los 5 años es del 90-95%.
- Riesgo intermedio (enfermedad residual, alveolar no metastásico o embrional metastásico si el paciente es menor de 10 años): la supervivencia a los 5 años es del 70-80%.
- Alto riesgo: la supervivencia a los 5 años está en torno al 20%.

Un tercio de los pacientes tiene un tumor reseccable, el 50% no y un 15% se presenta con enfermedad metastásica al diagnóstico. Con cirugía como único tratamiento los pacientes recaen; si es posible en la cirugía se debe hacer una resección completa, pero en todo caso hay que practicar una biopsia. La cirugía que consigue una resección completa del tumor proporciona una significativa mejora en el pronóstico (22).

La radiación se utiliza para lograr el control local: si existe enfermedad microscópica residual, 40-45 Gy en el lecho tumoral con 3-5 cm de márgenes; si hay enfermedad macroscópica residual, 50-55 Gy (180 cGy/día, 5 días a la semana x 5-6 semanas), con lo que se consigue un control local en el 80-90% de los casos. El hiperfraccionamiento no ha mostrado beneficios. La radiación se utiliza en todos los tumores alveolares e indiferenciados independiente-

mente del estadio y no ha de retrasarse más allá de la semana 18 (21).

La QT es necesaria ya que la supervivencia a 5 años con control local es del 10-30%. Los agentes quimioterápicos más empleados son: vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, cisplatino y etopósido (4, 6, 21, 22). Se utiliza terapia intratecal en la enfermedad parameningea.

El esquema VAC es el siguiente:

- Vincristina: 1,5 mg/m²/semana.
- Dactinomicina: 1,5 mg/m² o 0,0045 mg/kg (máx. de 2,5 mg) c/3 semanas.
- Ciclofosfamida: 2,2 g/m² c/3 semanas.

El tratamiento basándose en el estadio IRS es:

- Estadio I (localizado, totalmente reseccado): la combinación vincristina/dactinomicina (VA) ha demostrado igual efectividad que el esquema VAC. Tratamiento durante 1 año con VA.
- Estadio II (enfermedad microscópica residual y/o nódulos positivos): combinación de QT (VA) durante 1 año y RT.
- Estadio III (no reseccado): abarca el grupo más numeroso de pacientes. QT con VAC durante 1 año junto con RT.
- Estadio IV (metastásico): esquema VAC alternando con 1,8 m/m² de ifosfamida y 100 mg/m² de etopósido durante 1 año junto con RT.

La adición de adriamicina puede mejorar los resultados en pacientes de riesgo intermedio con una histología o localización desfavorable. La adición de cisplatino y etopósido al esquema VAC no parece mejorar los resultados. Altas dosis de QT junto con trasplante no han evidenciado todavía una mejora en la supervivencia en pacientes de alto riesgo (21).

Retinoblastoma

Es el tumor ocular más frecuente en pacientes pediátricos; se presenta de forma unilateral en el 75% de los casos. La mediana de edad al diagnóstico es de 2 años para niños y de 1 para niñas en la presentación unilateral y de 1 año para ambos en la bilateral. El 95% se presenta en los primeros 5 años de vida (23).

Se trata del prototipo de tumor pediátrico que implica inactivación de genes, el gen RB (supresor de tumores) localizado en el cromosoma 13q14.

Puede ocurrir de forma esporádica (60%) o hereditaria (40%) (1). La persona puede ser portadora de una mutación en un alelo del gen del retinoblastoma que provoca la pérdida de su función. La presencia de un alelo normal garantiza el correcto funcionamiento de la proteína Rb; si se produce la inactivación del segundo alelo se genera un clon celular deficiente en la función del gen supresor del retinoblastoma. La frecuencia de las mutaciones somáticas es lo suficientemente alta para que la mayoría de los portadores de un alelo mutante heredado desarrolle uno o más tumores (3, 23).

Cuando se diagnostica la forma unilateral del retinoblastoma en los primeros 6 meses de vida normalmente el paciente porta la mutación germinal. El consejo genético debe incluir la información sobre la predisposición para el desarrollo de un segundo tumor no ocular, fundamentalmente sarcoma, en los próximos 10 años (23).

El 45% de la descendencia de pacientes con la mutación germinal está afectado por la enfermedad. El 8% de los pacientes con retinoblastoma tiene historia familiar de la enfermedad.

Por la naturaleza hereditaria de la enfermedad los niños con historia familiar se someten a un examen ocular a los pocos días del nacimiento, a las 6 semanas, y luego cada 2-3 meses hasta los 2 años de edad y posteriormente cada

4 meses hasta los 3 años. El retinoblastoma hereditario normalmente se diagnostica a los 2,5 meses de vida.

Los signos más característicos de la enfermedad son leucocoria, estrabismo, dolor y signos en la cámara anterior.

Las metástasis aparecen cuando las células tumorales crecen a lo largo del nervio óptico y entran en el espacio subaracnoideo y el SNC. También se pueden diseminar por vía linfática o hematológica.

A pesar de que hay varios sistemas de estadificación disponibles para el retinoblastoma, con fines de tratamiento, se categoriza como enfermedad intraocular y extraocular.

INTRAOCULAR

Se concentra en el ojo y puede estar limitado a la retina o se puede diseminar e involucrar a otras estructuras, como el coroides, el cuerpo ciliar, la cámara anterior y la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, no se extiende más allá del ojo en los tejidos alrededor del ojo o hasta otras partes del cuerpo.

EXTRAOCULAR

El retinoblastoma extraocular (metastásico) se disemina más allá del ojo. Puede estar limitado a los tejidos alrededor del ojo o diseminar al SNC, la médula ósea o los ganglios linfáticos (24).

Más del 90% de los niños sobrevive al retinoblastoma pero es común que desarrolle otro proceso maligno no ocular por la presencia de la mutación germinal.

La supervivencia con visión útil está condicionada por el estadio de la enfermedad; la agudeza visual depende de la localización tumoral, con mayor pérdida en los tumores que afectan a la mácula.

La enfermedad metastásica se asocia a un peor pronóstico.

Respecto al tratamiento, la cirugía o enucleación es el tratamiento de elección para la enfermedad avanzada pero cada vez se utiliza menos (23).

La radiación resulta útil en el control de la enfermedad al tiempo que se preserva la visión útil. El retinoblastoma resulta altamente radiosensible. La dosis de radiación externa varía de 3.500 a 4.500 cGy en 9-12 fracciones en 3-4 semanas. La radiación se ha asociado con un incremento del riesgo de sufrir segundos tumores.

La QT intravenosa o intratecal se administra si existe enfermedad metastásica; sin embargo, dos ensayos han mostrado efectos beneficiosos de la administración de QT para minimizar la necesidad de radiación externa y enucleación (23).

El esquema de QT es:

- Vincristina: 1,5 mg/m² día 1.
- Etopósido: 150 mg/m² día 1-2.
- Carboplatino: 560 mg/m² día 1.

La combinación de QT-RT es frecuentemente necesaria para tumores en los estadios IV o V.

Técnicas como la fotocoagulación con láser o la crioterapia se emplean con éxito en el tratamiento de tumores de pequeño tamaño. La quimiotermoterapia es útil en tumores pequeños cercanos al nervio óptico (23).

Osteosarcoma

Es un tumor de la adolescencia, con un rango de edad de 10-15 años. Es más frecuente en varones. Los afroamericanos presentan un porcentaje ligeramente mayor de incidencia que los de raza blanca.

El osteosarcoma deriva de células madre mesenquimales capaces de diferenciarse a tejido fibroso, cartílago o hueso.

La causa se desconoce pero normalmente está unida a anomalías en el cromosoma 13q14 o en el 17p13.

El osteosarcoma es generalmente un sarcoma de alto grado.

El rango de edad y los huesos afectados sugieren una respuesta maligna asociada con el crecimiento normal de la infancia.

Normalmente ocurre en la metáfisis final de los huesos largos pero puede extenderse a diáfisis y epífisis.

Tiende a afectar los huesos largos de crecimiento rápido, frecuentemente fémur distal, tibia proximal y húmero proximal. El lugar de presentación más común es el fémur distal.

La participación de los huesos planos del esqueleto axial, en particular la pelvis, se produce en el 15-20% de casos pero representa menos del 10% de casos en el grupo de edad pediátrica.

Ciertas enfermedades óseas (osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget) pueden predisponer a pacientes con osteosarcoma más mayores.

La radiación ionizante está implicada en aproximadamente el 3% de los osteosarcomas.

La predisposición genética también se ha descrito; por ejemplo, el retinoblastoma incrementa el riesgo de un osteosarcoma secundario independientemente de la terapia utilizada.

El tratamiento con agentes alquilantes puede estar unido al desarrollo del osteosarcoma.

Los pacientes suelen presentar dolor y una masa o hinchazón sobre la zona involucrada (7).

Aproximadamente un 20-25% de los pacientes presenta metástasis; el lugar más común es el pulmón. Otros lugares son: huesos, nódulos linfáticos hiliares y SNC.

El sistema de estadificación Enneking es el sistema de clasificación más aceptado. Categori-

za los tumores óseos malignos por su grado y extensión anatómica (7):

- Estadio I (bajo grado):
 - a. Intramedular.
 - b. Extramedular (extensión a través del córtex).
- Estadio II (alto grado): la mayoría de los osteosarcomas es de alto grado:
 - a. Intramedular.
 - b. Extramedular.
- Estadio III (metástasis a distancia).

Como factor pronóstico el más importante es la extensión de la enfermedad al diagnóstico, con peor pronóstico para los pacientes con enfermedad metastásica. La enfermedad de Paget se asocia con peor pronóstico. Entre las características de los pacientes que influyen en el pronóstico está la edad (menores de 10 años, peor pronóstico; mayores de 20, buen pronóstico). Las mujeres tienen mejor pronóstico. Valores elevados de fosfatasa alcalina se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica.

Se requiere la extirpación del tumor primario para un control local duradero, que se puede conseguir por amputación u otros procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, el tratamiento con cirugía sólo resulta en el desarrollo de metástasis a los 6 meses en aproximadamente el 50% de los pacientes y globalmente más del 80% desarrolla recurrencia de la enfermedad en los 2 años siguientes al diagnóstico si no se administra QT adyuvante. En la enfermedad metastásica la resección de ésta es necesaria para lograr SLE largas. En pacientes con metástasis pulmonares en ausencia de una toracotomía las posibilidades de curación son escasas (7).

El osteosarcoma es relativamente insensible a la RT y desempeña un papel reducido en el manejo del osteosarcoma primario.

Se trata de un tumor relativamente resistente a la QT, con muy pocos fármacos activos contra esta enfermedad. Los agentes utilizados normalmente incluyen el metotrexato a altas dosis (con rescate con ácido fólico), alternando con doxorubicina y cisplatino.

El uso de cirugía y QT adyuvante se asocia con un porcentaje de SLE del 50-75% a los 5 años.

Se ha estudiado también la QT neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía. Sirve como factor predictivo que los pacientes con un grado favorable de respuesta (grados III o IV: predominio de áreas de necrosis o no evidencia de tumor viable) tienen buen pronóstico pero los que tienen una respuesta histológica desfavorable (grados I o II: > 10% de tumor residual viable) generalmente desarrollan metástasis a distancia. De todas formas, la QT neoadyuvante no mejora los resultados de la QT adyuvante.

Se ha documentado la existencia de una respuesta inmune humoral y celular específica frente al tumor, lo que ha suscitado el uso de métodos biológicos para el tratamiento del osteosarcoma. La mifamurtida, análogo sintético de un componente de la pared celular de especies de *Mycobacterium*, se ha aprobado en combinación con la QT postoperatoria para el tratamiento en niños, adolescentes y adultos jóvenes del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa (25, 26).

Sarcoma de Ewing

Después del osteosarcoma, es el segundo tumor óseo maligno más frecuente (4, 27, 28).

Se suele presentar en la adolescencia, en el rango de edad entre 10 y 15 años; resulta muy poco común antes de los 5 o después de los 30 años. Es más habitual en varones y su incidencia en caucásicos es 6 veces mayor que la de afroamericanos.

Aunque se considera un tumor óseo, puede proceder de tejidos blandos.

La localización primaria más frecuente es la pelvis, seguida del fémur, la tibia y el húmero, pero puede aparecer en cualquier hueso.

Se trata de un tumor pobremente diferenciado perteneciente al grupo de PNET (19).

Se desconoce su causa; no parece estar asociada con la exposición a radiación o con otros síndromes tumorales familiares. La raza caucásica es el único factor conocido.

Se presenta con dolor e hinchazón de la región afectada y la causa que lleva al paciente al médico suele ser un trauma.

Los pacientes con enfermedad localizada normalmente no tienen síntomas sistémicos pero aquellos con enfermedad diseminada pueden presentar fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Los pacientes también pueden tener síntomas derivados de una compresión del nervio, como vejiga neurógena en los tumores de pelvis.

Normalmente el tumor surge en el hueso pero frecuentemente hay una masa en los tejidos blandos que puede ser más grande que el componente óseo. Algunas veces la enfermedad se puede presentar como un tumor extraóseo sin componente óseo.

Sin tratamiento sistémico alrededor del 90% de los pacientes desarrolla metástasis; el pulmón es el sitio de metástasis más común. Las metástasis en nódulos linfáticos son raras en contraste con otros tumores de células pequeñas redondeadas.

No hay un sistema de estadificación estandarizado; el factor más importante es la existencia o no de enfermedad metastásica. Se trata de un tumor agresivo en el que todos los pacientes se considera que tienen enfermedad sistémica al diagnóstico.

El factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad al diagnóstico (28).

Una cifra de LDH elevada supone un factor predictivo de enfermedad metastásica y peor pronóstico. Las metástasis en médula ósea o hueso tienen peor pronóstico. Los pacientes con metástasis limitadas al pulmón tienen mejor pronóstico que aquellos que se presentan con metástasis óseas (30 frente al 16% de SLE a los 10 años). Una presentación multifocal constituye un factor de mal pronóstico. La afectación de tejidos blandos es también pronóstica, con una supervivencia en torno al 87% en los intraóseos comparada con un 20% de los extraóseos. Los pacientes con enfermedad extraósea únicamente tienen una supervivencia similar a aquellos con sarcoma de Ewing intraóseo. Los menores de 10 años presentan mejor pronóstico que los mayores.

Las ubicaciones distales tiene mejor pronóstico y tienden a no metastatizar. Las ubicaciones con pronóstico más desfavorable incluyen lesiones de la zona pélvica y sacra. Los porcentajes de supervivencia global pueden oscilar entre un 60 y un 70% para las extremidades distales frente a un 35% de la zona pélvica.

El volumen del tumor también es un factor importante, con una supervivencia en torno al 78% para los tumores menores de 100 ml en comparación con un 17% para los mayores de ese volumen.

El tratamiento incluye un abordaje multidisciplinar con el objetivo de preservar la funcionalidad en todo lo posible mientras se obtiene un control local completo y permanente y se tratan o previenen las metástasis con terapia sistémica (4).

Si se utiliza cirugía solo la supervivencia global a los 10 años es de un 9%. El papel de la cirugía en el sarcoma de Ewing es para lograr el control local. La decisión entre cirugía o RT para el control local depende de la funcionalidad esperada con ambas intervenciones. Para que la cirugía sea la elección óptima se debe realizar una resección completa con márgenes limpios intentando preservar la máxima funciona-

lidad posible. La amputación supone el modo más definitivo de controlar el tumor. La amputación todavía se usa para lesiones distales como la de los huesos de los pies o para lesiones con gran componente de tejido blando que afectan a haces neurovasculares, donde hay posibilidades de recaída. Otros procedimientos quirúrgicos menos agresivos se realizan si el tumor es accesible, con poca afectación de tejidos blandos y si la lesión ha respondido a la QT preoperatoria. Si se espera una pérdida de la función del nervio, la RT puede ser la opción de tratamiento de elección.

Se puede administrar QT neoadyuvante para determinar la respuesta tumoral a la QT, tratar micrometástasis y disminuir el tamaño de algunas lesiones que inicialmente son irresecables. La respuesta a la QT puede suponer un factor pronóstico en estos pacientes (7).

El sarcoma de Ewing es un tumor extremadamente radiosensible. Durante mucho tiempo la RT sola se consideraba el tratamiento de elección para el control local pero se vio que dosis de radiación mayores a 60 Gy se asociaban a un exceso de sarcomas secundarios. Esto, junto con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, ha dado un papel más importante a la cirugía en el manejo local de la enfermedad. Además, con la resolución de las técnicas de imagen actuales se ha hecho evidente que la tasa de fracasos después de la terapia de radiación es más alta de lo que inicialmente se creía, al menos en un 15-25%, que llega al 45% en pacientes de alto riesgo.

La radiación en combinación con QT para lesiones difíciles de reseca quirúrgicamente tiene un papel relevante en el control local global al conseguir el control en el 75-90% de los casos.

El uso del hiperfraccionamiento se ha investigado para mejorar el control de la enfermedad. En algunas series de pacientes los resultados muestran que en más de un 90% se alcanza el control sin daño adicional en tejidos adyacentes.

La frecuencia de recidiva local después del tratamiento con RT es del 10-15%, lo que se correlaciona con la localización tumoral, con un mejor control de las lesiones de las extremidades que de las de la zona pélvica. El tamaño del tumor constituye también un factor importante con tumores mayores de 8 cm, que presentan mayor probabilidad de recaída local.

Aunque no hay estudios randomizados de cirugía frente a RT o frente a cirugía más RT, la supervivencia global y la SLE parecen similares con todas las modalidades de tratamiento. Las recomendaciones actuales para radiación aconsejan no dar más de 4.500 cGy.

Las combinaciones de QT utilizadas tradicionalmente incluyen vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y dactinomicina (7). La combinación de ifosfamida y etopósido ha mostrado actividad mejorando los resultados cuando se da de forma alterna con ciclos de vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida y dactinomicina. La sustitución de ifosfamida por ciclofosfamida no demuestra ninguna ventaja.

La existencia de enfermedad metastásica o multifocal al diagnóstico tiene peor pronóstico y los pacientes se tratan con dosis altas de QT y rescate con células madre hematopoyéticas, aunque no hay estudios definitivos que demuestren la superioridad de dosis altas de QT frente a las dosis convencionales. La adición de ifosfamida y etopósido no ha mejorado los resultados en pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Esquema ejemplo de tratamiento:

- Vincristina: 1,5 mg/m².
- Doxorrubicina: 75 mg/m².
- Ciclofosfamida: 1,2 g/m².

Alternando con:

- Etopósido: 100 mg/m² durante 5 días.
- Ifosfamida: 1,5 g/m² durante 5 días.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dada la complejidad de los actuales procedimientos terapéuticos, los pacientes infantiles con cáncer deben referirse para su tratamiento a centros que dispongan de los medios humanos y materiales necesarios para una correcta asistencia; se ha demostrado estadísticamente la superioridad de los resultados obtenidos en unidades especializadas de Oncología Pediátrica respecto a los que se consiguen en servicios pediátricos generales.

Además, el cáncer infantil requiere un enfoque multidisciplinar, con personal específicamente entrenado y una gran coordinación entre oncólogos, especialidades pediátricas médicas y quirúrgicas y los servicios centrales del hospital.

El Servicio de Farmacia es el responsable de la correcta preparación de los tratamientos listos para su uso. Además puede aportar un valor añadido con sus actividades:

- Prevención de EM: el proceso de prescripción-validación-preparación y administración de citostáticos es complejo y ofrece múltiples posibilidades de error. Debido a la fragilidad del paciente pediátrico estos errores pueden tener mayor gravedad y, por tanto, a través de la validación farmacéutica se puede aumentar el grado de seguridad, que es un punto clave en el paciente oncopediátrico. En los últimos años los servicios de farmacia han impulsado la puesta en marcha de la prescripción electrónica asistida aportando mayor seguridad en cuanto a dosis, concentraciones, estabilidades, etc.
- Colaboración en la realización de ensayos clínicos nacionales e internacionales: los ensayos clínicos constituyen una herramienta necesaria para el avance en la terapéutica; de ahí la necesidad de colaborar en su realización asumiendo la mayor complejidad que conlleva hacer ensayos en la población pediátrica.

- Información y apoyo a la administración a través de la realización y del mantenimiento actualizado de los protocolos de administración y extravasación de citostáticos. La implantación de bombas con programa inteligente de apoyo a la administración ayuda a la programación de las bombas y evita errores, ya que pone límites relativos y absolutos de velocidad de administración. Además se realizan actividades de docencia para personal de enfermería que contribuyen a la mejor formación para la práctica habitual.

NOTA: Los autores han hecho todo lo posible para asegurarse de que los tratamientos recomendados en esta obra, incluidos la elección de fármacos y sus dosis, estén de acuerdo con la práctica aceptada en el momento de la publicación. Sin embargo, como la investigación cambia constantemente, se insta al lector a comprobar los fármacos que ha de elegir en el momento de su aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **2010 Oncology Pharmacy Preparatory Review Course, vol. 2.** American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, MD; 2010.
2. **Garzas C.** 7. *Oncología pediátrica. En: Diploma de Oncología Farmacéutica, 11.ª ed. Módulo III. Uso racional de la QT antineoplásica. Adeit. Fundació Universitat Empresa. Universitat de Valencia: Valencia; noviembre 2010-junio 2011. [Consultado el 10 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.adeit.uv.es/av/info/index.php?codigo=10722040_11.*
3. **Madero L, Muñoz A.** *Hematología y oncología pediátricas.* Ergón: Madrid; 1997.
4. <http://revistas.ucm.es/psi/16967240/articulos/PSICO303110107A.PDF>. [Consultado el 5 de marzo de 2011].
5. <http://www.sehop.org/registro-de-tumores>. [Consultado el 15 de febrero de 2011].
6. **O'Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH;** *Children's Oncology Group. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. Semin Oncol. 2008; 35: 484-93.*
7. **DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds.).** *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles &*

practice of oncology. 8.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia; PA; 2008. Vols. 1 y 2.

8. Pieters R, Carroll WL. *Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24: 1-18.

9. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. *Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia*. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009; 4: 148-56.

10. Abromowitch M, Ochs J, Pui C-H, Kalwinsky D, Rivera GK, Fairclough D, et al. *High dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leucemia: St. Jude Total Therapy Study X*. *Med Pediatr Oncol*. 1988; 16: 297-303.

11. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Velázquez. *Farmacología básica y clínica*, 17.^a ed. Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2004.

12. Micromedex1.0 (Healthcare series). [Base de datos en internet]. Thomson Reuters: Nueva York. [Citado el 15 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.

13. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. *Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia*. 2000; 14: 567-72.

14. Modak S, Cheung NK. *Neuroblastoma: therapeutic strategies for a clinical enigma*. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36: 307-17.

15. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000613/WC500031191.pdf. [Consultado el 10 de febrero de 2011].

16. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000752/WC500027918.pdf. [Consultado el 10 de febrero de 2011].

17. Agustín MJ. Tema 8. Leucemias. En: Ginés J. *Farmacia Oncológica*. Módulo 4. Barcelona: Mayo; 2009. p. 125-42.

18. Cortes-Funes H, Colomer R (eds.). *Tratado de Oncología*, Permanyer, Barcelona; 2009. Vol. 1 y 2.

19. Mueller S, Chang S. *Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches*. *Neurotherapeutics*. 2009; 6: 570-86.

20. Gottardo NG, Gajjar A. *Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood*. *J Child Neurol*. 2008; 23: 1149-59.

21. Schäfer BW, Niggli F. *Multidisciplinary management of childhood sarcoma: time to expand*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2010; 10: 1163-6.

22. Walterhouse D, Watson A. *Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children*. *Paediatr Drugs*. 2007; 9: 391-400.

23. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. *Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma*. *J Clin Oncol* 2000; 18:12-17.

24. <http://www.cancer.gov/Templates/doc.aspx?viewid=7110C54D-FCB8-4998-BB3B-717AAA804312&version=1>. [Consultado el 22 de enero de 2011].

25. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000802/WC500026565.pdf. [Consultado el 12 de febrero de 2011].

26. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al; Children's Oncology Group. *Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's oncology group*. *J Clin Oncol*. 2008; 26:633-8.

27. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. *Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma*. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21: 365-72.

28. Ludwig JA. *Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future*. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20: 412-8.