

Utilidad de las altas dosis de quimioterapia en tumores del SNC en niños

El inicio en los años 80 de la aplicación de las altas dosis de quimioterapia, seguida de rescate de trasplante autólogo de progenitores medulares al tratamiento de los tumores sólidos de la infancia, al igual que en los pacientes adultos y basándose en el concepto de intensidad de dosis, tenía como objeto conseguir el control tumoral utilizando dosis potencialmente mieloablativas de los agentes citostáticos. El rescate posterior con progenitores hematopoyéticos autólogos, posibilitaba esta estrategia de tratamiento agresiva al facilitar la recuperación medular. A pesar de los avances en el tratamiento de soporte de los últimos años, la técnica conlleva un alto riesgo de mortalidad, así como una morbilidad elevada en la práctica totalidad de los pacientes.

En las últimas décadas, esta estrategia terapéutica se ha extendido a la práctica totalidad de los tumores sólidos de la infancia, tanto en niños afectados de neoplasias malignas con alto riesgo de recaída o con enfermedad metastásica al diagnóstico como en pacientes con enfermedad recurrente. Sin embargo, en la actualidad todavía queda por definir su papel en el tratamiento de estos pacientes.

Los tumores cerebrales constituyen el 20% de las neoplasias malignas de la edad pediátrica¹. A pesar de los avances en las técnicas de neuroimagen, radioterapia y neurocirugía, el desarrollo de estudios colaborativos y la aplicación de nuevos citostáticos, la supervivencia de estos pacientes prácticamente no ha mejorado en los últimos años. Aunque debe destacarse el aumento de la supervivencia libre de enfermedad en los niños afectados de meduloblastoma de riesgo estándar (60-70%) y otros tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET)²⁻⁴, para aquellos pacientes diagnosticados de otros tumores cerebrales malignos, especialmente en ausencia de resección tumoral completa, el pronóstico continúa siendo pobre a pesar de la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia convencionales. Para aquellos que presentan recurrencia a pesar del tratamiento inicial el pronóstico es aún más infausto con estos abordajes⁵.

En las últimas dos décadas, en un intento por mejorar el pronóstico de estos pacientes con tumores cerebrales de mal pronóstico, en las últimas dos décadas y con la misma filosofía que en el resto de los tumores sólidos, la utilización de altas dosis de quimioterapia, potencialmente mieloblástica, con rescate de precursores celulares hematopoyéticos autólogos se ha constituido en una línea de investigación de interés preferente. Aunque inicialmente su aplicación se limitó a los pacientes con tumores recurrentes⁶, posteriormente se extendió a los pacientes con gliomas malignos de nuevo diagnóstico y tumores de tronco cerebral, así como a los niños más pequeños con distintos tumores cerebrales al diagnóstico, con objeto de evitar la radioterapia cerebral⁷⁻⁹.

El interés de los dos artículos del grupo que lidera el Dr. Madero radica en que, desde dos abordajes diferentes, intentan responder a la pregunta que los oncólogos pediatras se plantean cada vez que se enfrentan a un tumor del sistema nervioso central considerado de mal pronóstico y se encuentran en la difícil tesitura de plantearle a los padres la posibilidad de esta estrategia: con la información disponible en la actualidad ¿constituyen las altas dosis de quimioterapia con soporte de trasplante autólogo una opción terapéutica eficaz real en estos niños?

Una de las dificultades de los clínicos para contestar a esta cuestión y evaluar el lugar correcto de las altas dosis de quimioterapia en la práctica clínica, es la escasez de información objetiva y fiable para establecer el balance entre "beneficioso" y "perjudicial" de los ensayos clínicos y series publicadas. La evaluación de la eficacia y riesgo real de estos tratamientos es complicada, dado que generalmente las series publicadas engloban distintos tipos tumorales, en una única institución, con diferentes regímenes de acondicionamiento, con un número limitado de pacientes y un período de seguimiento corto⁸⁻¹¹. En este sentido, el trabajo del grupo del Dr. Madero centrado en los meduloblastomas y en los PNET, si bien con un número de pacientes y seguimiento limitados, demuestra la nula eficacia de este abordaje en los tumores recurrentes a la vez que apunta un grupo de pacientes con criterios de alto riesgo definidos en los que este tratamiento agresivo podría prolongar su supervivencia. Naturalmente, estos prometedores resultados para los pacientes de alto riesgo precisarían ser corroborados en un número superior de pacientes, durante un mayor período de seguimiento e idealmente dentro de un estudio randomizado.

El segundo trabajo es una interesante puesta al día, con revisión exhaustiva de los trabajos más importantes, sobre la aplicación de las altas dosis de quimioterapia en el amplio grupo de los tumores cerebrales de la edad pediátrica y que, de forma detallada, corrobora y amplía las conclusiones de otras revisiones recientes (5, 9, 12). Mientras que con estos tratamientos se han obtenido resultados prometedores en meduloblastomas, PNET supratentorial y astrocitomas de alto grado, no han demostrado ningún beneficio en los ependimomas y en los tumores de tronco. Todavía quedaría por dilucidar su papel en tumores quimiosensibles como los oligodendrogliomas y los tumores germinales del sistema nervioso central.

La experiencia acumulada en la aplicación de altas dosis de quimioterapia en los últimos años parece suficiente. Sin embargo, quizás sea el momento de detenerse y analizar los logros conseguidos, datos objetivos que, confirmando su beneficio en cuanto a la supervivencia de estos pacientes, avalen su utilización y permitan establecer sus indicaciones.

La evaluación objetiva y fiable de los beneficios en la supervivencia y los riesgos de estos tratamientos, en este momento se puede realizar tanto de forma retrospectiva como prospectivamente.

Así, además de las siempre bienvenidas revisiones como la realizada en este número, los estudios de metaanálisis, que tanto auge e interés han suscitado en los últimos años, pueden contribuir a obtener una información valiosa a partir de todos los casos y series de pacientes recogidos en las publicaciones médicas. Mas aún, la aplicación del análisis multivariable en un número suficiente de casos podría contribuir a definir mejor el grupo de los pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de estos tratamientos.

Pero sin lugar a dudas, son los estudios prospectivos randomizados la clave que ayudará a desvelar el papel de las altas dosis en los tumores cerebrales en los años venideros, siguiendo el ejemplo de ambiciosos trabajos publicados recientemente en el cáncer de mama^{13, 14}. En este sentido se debe destacar que los países europeos son mejores que los Estados Unidos para el desarrollo de estos estudios clínicos, debido en parte a que pueden realizar con más facilidad el reclutamiento de pacientes¹⁵. A modo de ejemplo, el grupo francés PEGASE se formó para estudiar la aplicación de altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama en grandes grupos de pacientes. Estos estudios llegaron a incluir hasta el 80% de todas las mujeres con cáncer de mama, que recibían altas dosis de quimioterapia en aquel momento. El análisis de supervivencia para los distintos estadios reveló cómo después de unos resultados iniciales prometedores en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, esta estrategia no se traducía en un beneficio en la supervivencia a largo plazo¹³. Otro ejemplo de estudio prospectivo colaborativo, también en cáncer de mama y con diseño y desarrollo exquisitos, pertenece al grupo holandés. Este trabajo en más de 800 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, en el que se comparaba la eficacia de la quimioterapia convencional con las altas dosis, apunta su utilidad limitándola a un grupo de pacientes con determinados parámetros clínico-biológicos¹⁴.

Uno de los retos más importantes del tratamiento de los tumores cerebrales es la diferenciación de los pacientes de alto y bajo riesgo con objeto de adecuar la estrategia terapéutica al grado de agresividad biológica. Como se refleja en el estudio sobre meduloblastomas y PNET los indicadores clínicos de alto riesgo son los parámetros habitualmente utilizados¹⁶⁻²¹. Sin embargo, trabajos recientes demuestran cómo estas variables clínicas son insuficientes para definir el riesgo de la enfermedad neoplásica^{4, 22}. Aunque los estudios de histología, inmunohistoquímica, citogenética o genética molecular han permitido identificar otros factores de alto riesgo^{19, 23}, hasta el momento el pronóstico de supervivencia más preciso se ha obtenido mediante los estudios de perfil génico con microarrays^{24, 25}. Tal y como se refleja en el trabajo publicado recientemente por Fernández-Teijeiro y cols., en un futuro próximo estos perfiles podrían contribuir a definir y ampliar aún más el grupo de pacientes considerados de alto riesgo mediante parámetros clínicos y por tanto tributarios de una estrategia terapéutica más agresiva²⁶. En este sentido, el diseño y realización de estos análisis en los tumores cerebrales de los pacientes incluidos en estudios prospectivos randomizados con altas dosis de quimioterapia constituirían la línea de investigación idónea en este campo para las próximas décadas.

Las altas dosis de quimioterapia con rescate de progenitores medulares constituyen en la actualidad una alternativa terapéutica que ofrece una oportunidad para prolongar la supervivencia y conseguir la curación en los niños afectos de tumores cerebrales de alto riesgo. En los próximos años es imprescindible el diseño de estudios colaborativos liderados por los grupos de trabajo con más experiencia en este campo, para resolver las inquietudes que esa técnica costosa y de riesgo para el enfermo conlleva y, sobre todo, definir de forma más ajustada sus indicaciones.

Ana Fernández-Teijeiro
Unidad de Oncología Pediátrica
Hospital de Cruces
Baracaldo (Vizcaya)

Bibliografía

1. Strother DR, Pollack IF, Gisher PG, Hunter JV, Woo SY, Pomeroy SL, Rorke LB. Tumors of the Central Nervous System. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2002:751-824.
2. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A, Neidhardt MK. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol*. 1995; 25:166-78.
3. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 1999; 17:832-45.
4. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*, 1999; 17:2127-36.
5. Finlay. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors: a reappraisal. *Pediatr Transplant*, 1999; 3 Suppl 1:87-95.
6. Dunkel IJ, Finlay JL. High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for patients with medulloblastoma. *J Neurooncol*. 1996; 29(1):69-74.
7. Finlay JL. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors. *Bone Marrow Transplant*, 1996; 18 Suppl 3:S1-5.
8. Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, Coze C, Kalifa C. High-dose chemotherapy in relapse of medulloblastoma in young children. *Bull Cancer* 1997; 84:264-72.
9. Kalifa C, Valteau D, Pizer B, Vassal G, Grill J, Hartmann O. High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Childs Nerv Syst*, 1999; 15(10):498-505.
10. Gurangan S, Dunkel IJ, Goldman S, Garvin JH, Rosenblum M, Boyett JM, Gardner S, Merchant TE, Gollamudi S, Finlay JL. Related Articles, Links Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol*, 1998; 16:2486-93.
11. Jakacki RI, Siffert J, Jamison C, Velázquez L, Allen JC. Dose-intensive, time-compressed procarbazine, CCNU, vincristine (PCV) with peripheral blood stem cell support and concurrent radiation in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol*, 1999; 44:77-83.
12. Dunkel IJ, Finlay JL. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002; 41:197-204.
13. Roche H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B; PEGASE Group. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*. 2003; 10:42-7.
14. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse HL, TenVergert EM, de Vries EG; Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349:7-16.
15. Fields KK. High-dose chemotherapy: changes in approaches and applications. *Cancer Control*. 2003; 10:7.
16. Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA, et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2000; 47:573-84.
17. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*, 1996; 38:265-71.
18. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*, 1969; 93:1351-9.
19. Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br J Cancer*, 2001; 85(5):705-12.
20. Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J, Tomita T, Schomberg P, Ater J, Luchtman-Jones L, Rivlin K, Lamborn K, Prados M, Bollen A, Berger M, Dahl G, McNeil E, Patterson K, Shaw D, Kubalik M, Russo C. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999; 21:203-11.
21. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994; 3:197-204.
22. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, Albright L, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R,

A. Fernández-Teijeiro

- Stehbens JA, Langston J, Stanley P, Duffner P, Rorke L, Cherlow J, Friedman HS, Finlay JL, Vietti TJ, Kun LE. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol*, 2000; 18:3004-11.
23. Janss AJ, Yachnis AT, Silber JH, et al. Glial differentiation predicts poor clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol*, 1996; 39:481-9.
24. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 2002; 24; 415(6870):436-42.
25. Nutt CL, Mani DR, Betensky RA, Tamayo P, Cairncross JG, Ladd C, Pohl U, Hartmann C, McLaughlin ME, Batchelor TT, Black PM, von Deimling A, Pomeroy SL, Golub TR, Louis DN. Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. *Cancer Res*, 2003; 63:1602-7.
26. Fernández-Teijeiro A, Betensky RA, Sturla LM, Kim JY, Tamayo P, Pomeroy SL. Combining Gene Expression Profiles and Clinical Parameters for Risk Stratification in Medulloblastomas. *J Clin Oncol*, 2004; 22:94-8.
-